



**HAL**  
open science

## La contraception hormonale masculine : où en est-on ?

Charlotte Bouchard

► **To cite this version:**

Charlotte Bouchard. La contraception hormonale masculine : où en est-on ?. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04189460

**HAL Id: dumas-04189460**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04189460>**

Submitted on 28 Aug 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



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

## THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA  
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 27 JUIN 2023

PAR

Mme BOUCHARD Charlotte

Né(e) le 21 février 1995 à Alès

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

### TITRE :

**La contraception hormonale masculine : où en est-on ?**

### JURY :

#### Président :

Madame le Docteur LORTET Sylviane

#### Membres :

Madame le Docteur BECQUET Mathilde

Monsieur le Docteur GARRIGUES Philippe



27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05  
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

### **ADMINISTRATION :**

Doyen : M. Jean-Paul BORG

Vice-Doyens : Mme Florence SABATIER-MALATERRE, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT, Mme Alexandrine BERTAUD

Chargés de Mission : Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME

Conseiller du Doyen : M. Patrice VANELLE, Mme Françoise DIGNAT-GEORGE

Doyens honoraires : M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,

Professeurs émérites : M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS

Professeurs honoraires : M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI

Chef des Services Administratifs : Mme Sylvie BUREAU

Chef de Cabinet : Mme Manon BONIFAY

Responsable de la Scolarité : Mme Nathalie BESNARD



**DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

**PROFESSEURS**

**BIOPHYSIQUE**

M. Vincent PEYROT  
M. Hervé KOVACIC  
M. François DEVRED

**GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE**

M. Christophe DUBOIS

**PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE**

M. Philippe PICCERELLE

**MAITRES DE CONFERENCES**

**BIOPHYSIQUE**

Mme Odile RIMET-GASPARINI  
Mme Pascale BARBIER  
Mme Manon CARRE  
M. Gilles BREUZARD  
Mme Alessandra PAGANO

**GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE**

M. Eric SEREE-PACHA  
Mme Véronique REY-BOURGAREL

**PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE**

M. Pierre REBOUILLON  
M. Emmanuel CAUTURE  
Mme Véronique ANDRIEU  
Mme Marie-Pierre SAVELLI

**BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES PHARMACO ECONOMIE,  
E-SANTE**

M. Jérémy MAGALON

Mme Carole SIANI

Mme Muriel MASI

## **ENSEIGNANT CDI**

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

## **A.H.U.**

PHARMACOTECHNIE

Mme Mélanie VELIER

<p><b>DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE</b> <b>Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE</b></p>
---

## **PROFESSEURS**

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE

Mme Laurence CAMOIN-JAU

Mme Florence SABATIER-MALATERRE

Mme Nathalie BARDIN

M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN

M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

## **MAITRES DE CONFERENCES**

### **BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE**

M. Edouard LAMY  
Mme Alexandrine BERTAUD  
Mme Claire CERINI  
Mme Edwige TELLIER  
M. Stéphane POITEVIN  
Mme Sandra GHAYAD

### **HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE**

Mme Aurélie LEROYER  
Mme Sylvie COINTE

### **MICROBIOLOGIE**

Mme Anne DAVIN-REGLI  
Mme Véronique ROUX  
M. Fadi BITTAR  
Mme Isabelle PAGNIER  
Mme Sophie EDOUARD  
M. Seydina Mouhamadou DIENE

### **PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE**

Mme Carole DI GIORGIO  
M. Aurélien DUMETRE  
Mme Magali CASANOVA  
Mme Anita COHEN

### **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

### **BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE**

Mme Alexandra WALTON

## **A.H.U.**

### **HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE**

Mme Amandine BONIFAY

## **MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)**

### **PRATIQUE OFFICINALE**

M. Jérôme JOUVE

Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG

<p><b>DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE</b> <b>Responsable : Professeur Patrice VANELLE</b></p>
---

## **PROFESSEURS**

### **CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION**

Mme Catherine BADENS

### **CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES**

M. David BERGE-LEFRANC

### **CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE**

M. Pascal RATHELOT

M. Maxime CROZET

### **CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE**

M. Patrice VANELLE

M. Thierry TERME

### **PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE**

Mme Sok Siya BUN

## **MAITRES DE CONFERENCES**

### **BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE**

Mme Anne FAVEL

M. Quentin ALBERT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine DEFOORT  
M. Alain NICOLAY  
Mme Estelle WOLFF  
Mme Elise LOMBARD  
Mme Camille DESGROUAS  
M. Charles DESMARCHELIER  
M. Mathieu CERINO

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES  
TECHNOLOGIQUES

M. Duje BURIC  
M. Pascal PRINDERRE

CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE

Mme Sandrine ALIBERT  
Mme Caroline DUCROS  
M. Marc MONTANA  
Mme Manon ROCHE  
Mme Fanny MATHIAS

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE

M. Armand GELLIS  
M. Christophe CURTI  
Mme Julie BROGGI  
M. Nicolas PRIMAS  
M. Cédric SPITZ  
M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE

Mme Valérie MAHIOU-LEDDÉ  
Mme Béatrice BAGHDIKIAN  
M. Elnur GARAYEV

**MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Haïfa LAYACHI RAHABI

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES  
TECHNOLOGIQUES

M. Cyril PUJOL

DROIT ET ETHIQUE

Mme Laurie PAHUS

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE  
PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION  
PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET  
GESTION DE LA PHARMAFAC

Mme Félicia FERRERA

DISPOSITIFS MEDICAUX

Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

<p><b>DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE</b> <b>Responsable : Professeur Benjamin GUILLET</b></p>
---

## **PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE

M. Stéphane HONORÉ

PHARMACODYNAMIE

M. Benjamin GUILLET

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE

M. Bruno LACARELLE

M. Joseph CICCOLINI

TOXICOLOGIE GENERALE

Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

## MAITRES DE CONFERENCES

### PHARMACIE CLINIQUE

M. Florian CORREARD  
Mme Marie-Anne ESTEVE

### PHARMACODYNAMIE

M. Guillaume HACHE  
Mme Ahlem BOUHLEL  
M. Philippe GARRIGUE

### PHYSIOLOGIE

Mme Sylviane LORTET

### PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE

Mme Anaïs MOYON

### TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE

Mme Raphaëlle FANCIULLINO  
Mme Florence GATTACECCA  
Mme Anne RODALLEC  
M. Nicolas FABRESSE

### TOXICOLOGIE GENERALE

M. Pierre-Henri VILLARD

## A.H.U.

### PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE

M. Vincent NAIL

### PHARMACIE CLINIQUE

Mme Maeva MONTALEYTANG  
Mme Charlotte BERARD

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Annie CILIA, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Yann COTTE, Pharmacien Assistant  
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire  
Mme Céline HIRSCH, Pharmacien Conseil de l'Assurance Maladie  
Mme Christelle LABRANDE, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Florence LEANDRO-DIJON, Pharmacien adjoint  
Mme Nathalie MARTIN, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Sophie MERLIN, Pharmacien Assistant  
Mme Vanessa METZ, Pharmacien hospitalier  
Mme Alice PERINEAU, Pharmacien Assistant  
Mme Florence PEYRON, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire  
M. Bertrand POURROY, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché  
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier  
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

## REMERCIEMENTS

**Madame le Docteur Lortet Sylviane,**

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous remercie pour la patience et la bienveillance dont vous avez fait preuve tout au long de ce travail. Soyez assurée de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

**Monsieur le Docteur Garrigues Philippe,**

Je vous remercie d'avoir accepté de prendre part au jury et de juger mon travail. Veuillez trouver l'expression de ma respectueuse considération.

**Madame le Docteur Becquet Mathilde,**

Tu m'as motivée dès les prémices de ce travail, je suis si heureuse et fière que tu fasses partie de mon jury de thèse. À notre future pharmacie !

Merci à **ma famille** d'avoir cru en moi et de m'apporter autant d'amour et de force au quotidien. Je vous en serai éternellement reconnaissante. Désolée pour les frayeurs et les surprises, j'aurais peut-être dû faire plus de séances d'acupuncture...

À **Robin**, qui sera bientôt à ma place.

À **mes grand-pères**, et **Bob** qui auraient été si fiers d'être présents, je pense à vous.

Merci à **Bernadette, Jade et Olivier** de m'avoir redonné l'amour de l'officine et de m'avoir tant appris.

Merci à tous **mes amis** de m'avoir toujours soutenue dans la joie et la bonne humeur ! Merci la team, et Merci Mr Glazart.

Merci à mes correctrices : **Allaïs, Lysiane, Marie et Marjorie**, vous êtes les meilleures

Merci à **Marie et Pierre** de m'avoir épaulée dans les derniers efforts. Sans vous, je n'aurais peut-être pas encore ouvert mes mails...

Merci à **Antoine**, mon acolyte et binôme, de la PACES à la vie parisienne, on se soutient, on ne se lâche pas, et on y arrivera ensemble.

*« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »*

## Table des matières

<b>PARTIE 1 : Introduction et Rappels physiologiques</b>	<b>14</b>
<b>I. Introduction</b>	<b>14</b>
A. Besoins sociétaux	14
B. La contraception actuellement	15
C. Attentes et exigences	16
<b>II. Rappels sur la physiologie de l'appareil reproducteur masculin</b>	<b>17</b>
A. Anatomie	17
1. Les testicules	17
2. Les voies spermatiques	18
3. La verge	20
4. Les glandes annexes	20
B. Fonction reproductrice et spermatogénèse	22
1. Définition de la spermatogénèse	22
2. Les étapes de la spermatogénèse	22
a. La phase de multiplication	23
b. La phase de maturation	24
c. La phase de différenciation	24
3. Le spermatozoïde	24
a. Morphologie	24
b. Caractéristiques physiologiques des spermatozoïdes	25
c. Emission des spermatozoïdes	26
C. Histologie	27
1. Les testicules	27
2. L'épididyme	28
3. Les canaux éjaculateurs	28
4. Vésicule séminale	29
D. Endocrinologie	29
1. Niveau hypothalamique	29
2. Niveau hypophysaire	29
3. Niveau testiculaire	30
a. Effets de hormones gonadotropes	30
b. Effets des sécrétions testiculaires	30
4. Système de rétrocontrôle	31
5. Mise en jeu de l'axe hypothalamo-hypophysaire	32
E. Principes de base de la contraception hormonale masculine	33
<b>PARTIE 2 : Les essais cliniques</b>	<b>34</b>
<b>I. Sélection d'essais cliniques précoces</b>	<b>36</b>
A. Sélection d'essais utilisant la testostérone seule	36
1. Etude de 1990	37
2. Etude de 1996	38
3. Etude de 2003	40
4. Etudes de 2006 et 2009, études à grande échelle	42
B. Sélection d'essais sur l'utilisation de l'association testostérone + progestatifs	44
1. Etude de 2003	45
2. Etude de 2008	46
3. Etude de 2009	48
4. Etude de 2016	50
5. Conclusion sur les études concernant l'association testostérone + progestatifs	51

C.	Molécule avec activité androgénique et progestative _____	51
D.	En association avec d'autres molécules non-hormonales _____	52
<b>II.</b>	<b>Plus récemment, les molécules les plus prometteuses _____</b>	<b>53</b>
A.	DMA _____	54
B.	Le 11 $\beta$ -MNTDC _____	57
C.	Le gel combiné de Testostérone et Nestorone _____	61
<b>III.</b>	<b>Problématiques liées à ces études _____</b>	<b>63</b>
A.	Économique _____	63
B.	Manque d'hétérogénéité parmi les participants _____	64
C.	Différence de réponse _____	64
D.	Observance en fonction de la méthode d'administration, savoir tirer des leçons de la contraception hormonale féminine _____	65
E.	Risques et bénéfices de la contraception hormonale masculine _____	66
<b>Partie 3 : CONCLUSION _____</b>		<b>68</b>
<b>Bibliographie _____</b>		<b>69</b>

# **PARTIE 1 : Introduction et Rappels physiologiques**

## **I. Introduction**

### **A. Besoins sociétaux**

Offrir la possibilité aux femmes et aux hommes de partager les responsabilités en matière de planification familiale satisferait non seulement les droits individuels fondamentaux mais aussi les besoins sociétaux.(1)

La contraception a une place majeure dans le bien-être des couples et de la société en général. Les grossesses non désirées sont un lourd fardeau pour le couple, et encore plus spécialement pour la femme, qui a été placée ces dernières décennies comme responsable principale de la contraception (notamment avec l'arrivée de la contraception hormonale féminine à la fin des années 60).

Les grossesses non désirées constituent un risque important pour la santé dans le monde entier, avec des répercussions sociales, sanitaires et économiques considérables. Les grossesses non planifiées entraînent une augmentation des avortements, ce qui, dans de nombreux pays, expose les femmes à un risque accru de décès et à des conséquences négatives importantes sur la santé. En fournissant des formes de contraception sûres, efficaces et réversibles, l'amélioration de la planification familiale peut permettre aux couples de planifier les grossesses et d'améliorer la santé des femmes, des enfants et des familles. (2)

## **B. La contraception actuellement**

Les options contraceptives hormonales réversibles pour les femmes ont proliféré au cours des dernières décennies, avec des pilules, des patchs, des injections, des dispositifs intra-utérins et des implants. En revanche, très peu d'options contraceptives réversibles pour les hommes ont été développées depuis l'invention des préservatifs il y a plus de 400 ans.

Le développement des méthodes contraceptives féminines a eu de grands impacts sur le taux de fécondité, la santé des femmes, le rôle des femmes dans la société et les pratiques sexuelles des adultes et des adolescents. Les taux d'échec de ces méthodes varient de <1 % à plus de 20 %, selon la méthode, avec de nombreuses options réversibles (1). Cependant, une proportion importante de femmes a des contre-indications aux contraceptifs féminins actuellement disponibles ou subissent des effets indésirables de l'utilisation de ces méthodes.

Actuellement, il existe peu de méthodes de contraception masculine. Les méthodes disponibles de contraception masculines sont : préservatif (taux d'échec de 2 % pour une utilisation parfaite, 15 % pour une utilisation typique (3)), la vasectomie et les méthodes thermiques. En raison du taux d'échec des préservatifs, de la difficulté de la réversibilité de la vasectomie et de l'inconfort des mesures thermiques, ces méthodes contraceptives ne sont pas considérées comme optimales.

Il a été suggéré que les hommes ne participent pas activement à la planification familiale, or les méthodes masculines représentent plus de 10 % de l'utilisation de la contraception dans le monde et 25 % de l'utilisation de la contraception dans les pays développés. Aux États-Unis, 30 % des couples utilisent uniquement des méthodes masculines pour la contraception ; la majorité d'entre eux utilisent des préservatifs.(3)(4)(5)

En raison des lacunes des contraceptifs féminins actuels et des options contraceptives masculines très limitées, le taux de grossesses non planifiées s'est largement maintenu à environ 44 % dans le monde sur la période de 2010 à 2014 (4), ce qui représente environ 100 millions de grossesses non désirées par an.

## C. Attentes et exigences

Ces dernières années avec une demande croissante des hommes de s'investir davantage dans la contraception (de couple principalement), les recherches en termes de contraception hormonale masculine se sont intensifiées. Des enquêtes auprès de couples ont montré que la majorité des hommes et des femmes en couple stable accepteraient et utiliseraient des méthodes contraceptives masculines sûres et efficaces, si elles devenaient disponibles (6)(7)(8).

De nombreuses années d'utilisation de contraceptifs hormonaux féminins ont montré qu'un plus large choix de moyens contraceptifs améliorerait leur accès et utilisation, et donc permettait un meilleur contrôle des naissances.

Ces observations suggèrent que si de nouveaux contraceptifs pour hommes étaient disponibles, de nombreux couples dans le monde les utiliseraient. Par conséquent, de nouvelles options hormonales pour les hommes augmenteraient l'utilisation des contraceptifs masculins. Cela contribuerait ainsi à un partage plus équitable de la planification familiale (1) et donnerait aux hommes la possibilité de reprendre le contrôle de leur fertilité.

Malgré des progrès significatifs démontrant l'efficacité contraceptive des schémas hormonaux chez l'homme, les recherches dans ce domaine n'ont pas abouti pour le moment à un produit homologué.

Les principales exigences pour un contraceptif masculin idéal devraient être :

- Acceptabilité pour les deux partenaires
- Utilisation indépendante de l'acte sexuel
- Absence d'effets secondaires toxiques à court ou à long terme
- Aucune interférence avec la libido, la puissance ou l'activité sexuelle
- Absence d'impact sur la descendance éventuelle
- Efficacité rapide et réversibilité totale
- Efficacité comparable aux méthodes féminines

## **II. Rappels sur la physiologie de l'appareil reproducteur masculin**

L'appareil reproducteur masculin est l'organe de la reproduction. La connaissance de son anatomie est indispensable à la compréhension des différents mécanismes qui interviennent dans la reproduction et dans la contraception.

Ses fonctions sont de produire, stocker et transporter les spermatozoïdes.

Il se constitue de : deux testicules, des voies spermatiques, de la verge et des glandes annexes.

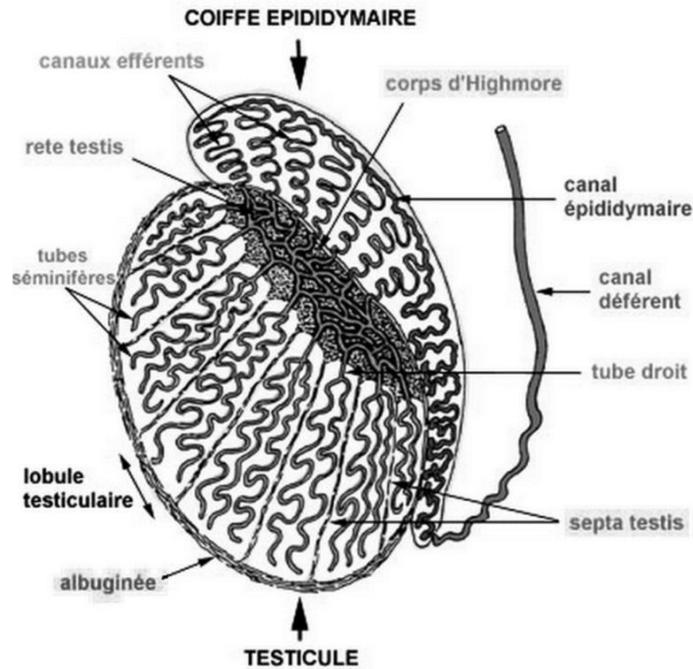
### **A. Anatomie**

#### **1. Les testicules**

Les deux testicules sont les glandes génitales principales et mixtes (endocrines et exocrines). Ce sont les organes de la production des spermatozoïdes et de la sécrétion des hormones stéroïdiennes, responsables des caractères sexuels secondaires masculins (testostérone notamment). Ils mesurent environ 5cm de long, 2,5cm de large et pèsent environ 15g chacun. Ils se situent sous la verge, à l'extérieur de la cavité abdominale, logés dans une poche cutanée : le scrotum. La situation extra-abdominale des testicules leur permet de rester à une température qui permet la spermatogenèse et donc la formation de spermatozoïdes viables (33 à 34°C).(9)

Leur pôle supérieur est en continuité avec le cordon spermatique dans lequel cheminent les vaisseaux et les nerfs.

Un testicule est entouré d'une membrane fibreuse : l'albuginée testiculaire. Son épaisseur augmente au niveau du pôle supérieur, formant le mediastinum testis (ou corps de Highmore). Du mediastinum testis partent des cloisons qui divisent le testicule en lobules (250 à 300 lobules par testicule). Chaque lobule draine les canaux séminifères ou canalicules séminipares.



*Schéma d'une coupe sagittale de testicule et d'épididyme (8)*

Le testicule a une fonction endocrine et exocrine :

- Une fonction excrétrice qui consiste à générer des spermatozoïdes pour la reproduction de l'espèce.
- Une fonction endocrinienne qui consiste en la production d'hormones telles que les androgènes nécessaire à la masculinisation du corps de l'homme (barbe, voix basse, développement du pénis, développement de la musculature, etc...) et au maintien de la spermatogenèse.

## **2. Les voies spermatiques**

Les voies spermatiques sont les voies de transport et de stockage du sperme. Elles s'étendent des tubes séminipares à l'urètre. On distingue les voies spermatiques intra-testiculaires et les voies spermatiques extra-testiculaires :

- Voies spermatiques intra-testiculaires :

Tubes droits  : courts segments rectilignes, ce sont les canaux excréteurs des lobules des testicules. Les tubes séminipares d'un même lobule se réunissent pour former un seul tube droit.

Réseau testiculaire (rete testis)  : réseau canalaire qui se forme dans la partie inférieure du corps de Highmore (mediastinum testis).

Canaux (ou cônes) efférents  : canaux (forme conique) qui unissent le rete testis au canal de l'épididyme. Au nombre de 9 à 12.

- Voies spermatiques extra-testiculaires :

Épididyme  :

L'épididyme est un organe d'environ 5/6 cm de longueur et 1cm de largeur, qui coiffe le bord postérieur du testicule. Il assure le transport des spermatozoïdes nouvellement formés. Il constitue le début des conduits spermatiques.

En forme de virgule, il présente trois parties : la tête qui repose sur le pôle supérieur du testicule, le corps qui s'étale sur le bord postérieur du testicule et la queue qui se continue par le canal déférent

Le conduit épидидymaire collecte les cônes efférents. Ce dernier mesure de 4 à 6 mètres de long, il est maintenu pelotonné de façon complexe dans la tête et le corps de l'épididyme.

Canaux déférents  :

Ils font suite au conduit épидидymaire, au niveau de la queue de l'épididyme. Il se termine dans la prostate, en s'anastomosant avec le conduit de la glande séminale pour former le canal éjaculateur. Il est de forme cylindre, mesure environ 40 cm de long, 2 mm de diamètre, possède une lumière de 0,5 mm et présente près de sa terminaison une dilatation bosselée (5 mm de diamètre) : l'ampoule du conduit déférent (dans laquelle sont stockés les spermatozoïdes). Il présente 5 segments correspondant aux régions traversées : épидидymo-testiculaire, funiculaire, inguinal, pelvien et rétrovésical.

NB : La vasectomie (ligature du conduit déférent) est habituellement effectuée sur le segment épидидymo-testiculaire du conduit déférent.

### Canaux éjaculateurs :

Ils naissent de l'anastomose du conduit déférent avec le conduit de la vésicule séminale. Il mesure environ 25 mm de long et son diamètre diminue de 25 mm à son origine à 0,5 mm à sa terminaison. Il se termine dans l'urètre prostatique. A partir de ce niveau, le tractus génital se confond avec le tractus urinaire.

## **3. La verge**

C'est l'organe masculin de la copulation. Il se situe en avant de la symphyse pubienne. Il est parcouru par l'urètre qui s'ouvre à son extrémité distale par le méat urétral. La verge est de forme cylindrique.

Elle est constituée de :

- 2 corps caverneux : formations érectiles cylindriques qui s'enfoncent dans le gland, sur la ligne médiane entre les deux, on retrouve 2 gouttières longitudinales, dans la gouttière supérieure chemine la veine dorsale profonde du pénis, dans la gouttière inférieure chemine le corps spongieux traversé par l'urètre.

- 1 corps spongieux : formation érectile, il entoure l'urètre spongieux, se continue en avant par le gland.

- 1 gland : extrémité renflée du pénis, à son extrémité s'ouvre le méat urétral.

L'urètre a deux fonctions : évacuer l'urine pendant la miction et transporter le sperme pendant l'éjaculation. Le sphincter strié, qui se trouve sous la prostate et autour de l'urètre, aide en se contractant à la vidange des glandes et à expulser le sperme pendant l'éjaculation.

## **4. Les glandes annexes**

### La prostate :

C'est une glande exocrine de la taille d'une noix. Située en dessous de la vessie, elle entoure la partie initiale de l'urètre (le tube urinaire) à l'endroit où celui-ci rejoint la vessie.

Son développement et son fonctionnement débutent à la puberté, sous la dépendance de la testostérone produite par les testicules. Son rôle principal est de produire le liquide prostatique qui permet la survie, la maturation et la mobilité des spermatozoïdes, produits par les testicules. Son second rôle est de permettre l'éjaculation. La prostate est traversée par l'urètre et les voies spermatiques. Au centre de la prostate l'urètre forme une cavité, le sinus prostatique où se trouve le veru montanum. Dans le sinus s'abouchent les glandes prostatiques, l'utricule prostatique, les canaux éjaculateurs. Le veru montanum est constitué de tissu érectile. Lors de l'érection, il se dilate basculant vers la paroi ventrale de l'urètre, empêchant la miction lors de l'éjaculation et évitant que cette éjaculation soit rétrograde. Environ 10-30% du liquide séminal (constituant du sperme) est produit par la prostate, le reste est produit par les vésicules séminales. Le liquide prostatique est un liquide alcalin qui a pour fonction de neutraliser l'acidité vaginale. Une enzyme (la PSA) capable d'empêcher la coagulation du sperme est également sécrétée par la prostate.

Le fonctionnement de la prostate est androgéno-dépendant.

#### Les vésicules séminales :

Ce sont les deux glandes se reliant aux canaux déférents, dans la prostate pour former le canal éjaculateur. Elles sont attachées à la face postérieure de la vessie.

Leur fonctionnement est androgéno-dépendant. Elles sécrètent et stockent le liquide séminal. Le liquide séminal possède un pH alcalin (protection des spermatozoïdes contre l'acidité des sécrétions vaginales), il contient des éléments riches en fructose (source d'énergie pour les spermatozoïdes), des protéines, beaucoup de prostaglandines (qui aident à la fécondation en rendant le mucus de la femme plus réceptif au mouvement du sperme et en entraînant des contractions péristaltiques de l'utérus et des trompes de Fallope, qui permettent au spermatozoïdes d'atteindre l'ovocyte plus rapidement), les facteurs de décapacitation (se fixent sur les spermatozoïdes au moment de l'éjaculation), les facteurs de coagulation (protection des spermatozoïdes contre l'acidité des sécrétions vaginales), des facteurs immuno-suppresseurs. Le liquide séminal est évacué lors de l'éjaculation mélangé avec les sécrétions prostatiques et les spermatozoïdes.

#### Les glandes bulbo-urétrales :

Au nombre de quatre (deux glandes principales et deux glandes accessoires), de la taille d'un petit pois, elles se situent de part et d'autre de la ligne médiane, en dessous de la prostate et

au-dessus du bulbe du pénis. Leur architecture est tubulo-alvéolaire, et ces glandes se drainent par des canaux excréteurs dans l'urètre. Ces glandes sont androgéno-dépendantes. Elles sont impliquées dans diverses fonctions, dont la coagulation du sperme, la défense immunitaire des voies génitales basses et la synthèse de diverses enzymes et protéines. (10)

## **B. Fonction reproductrice et spermatogénèse**

### **1. Définition de la spermatogénèse**

La spermatogénèse est le processus biologique qui permet à partir de cellules souches sexuelles diploïdes (les spermatogonies) de produire les gamètes mâles (cellules germinales matures haploïdes) : les spermatozoïdes.

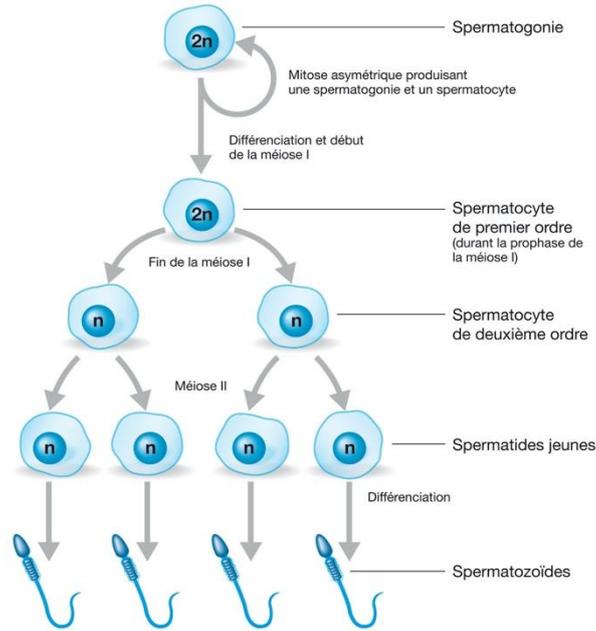
### **2. Les étapes de la spermatogénèse**

C'est un processus lent, continue et non cyclique.

Elle a lieu en continu dans les tubes séminifères des testicules, de la puberté à la mort.

Elle se déroule de la partie basale à la partie luminale des tubes, en 3 étapes.

Les cellules germinales primordiales (gonocytes primordiaux) qui chez l'embryon ont pris naissance à partir de l'entoblaste proximal de l'allantoïde et qui ont ensuite colonisé les crêtes génitales, restent inactives jusqu'à la puberté. Elles sont au contact de nombreuses cellules végétatives destinées à devenir des cellules de Sertoli. Les gonocytes contiennent un nombre diploïde de chromosomes (2N).



*Les étapes de la spermatogénèse (II)*

### a. La phase de multiplication

A la puberté, les cellules germinales primordiales se divisent activement par mitose et les spermatogonies de type Ad ainsi formées peuvent donner par mitose soit d'autres spermatogonies de type Ad, cellules souches indifférenciées, constituant un réservoir de cellules qui restent plaquées contre la membrane basale des tubes, logées dans des replis des cellules de Sertoli, soit des spermatogonies de type Ap qui vont se différencier pour donner des spermatogonies de type B.

Les spermatogonies de type B s'écartent aussitôt de la membrane basale, grossissent et dupliquent leur ADN, pour devenir des spermatocytes de 1er ordre (I). Une spermatogonie donne 2 spermatocytes primaires.

## **b. La phase de maturation**

Les spermatocytes I à 46 chromosomes mais à ADN (4N) subissent une longue prophase, puis la première division de la méiose (division réductionnelle) qui aboutit à la formation de spermatocytes de 2ème ordre (II) à 23 chromosomes et ADN (2N).

Les spermatocytes II, cellules haploïdes, subissent rapidement la deuxième division de la méiose (division équationnelle) pour donner des spermatides à 23 chromosomes et ADN (N).

A noter qu'un seul spermatocyte I à 46 chromosomes à 2 chromatides, donne donc quatre spermatides à 23 chromosomes à 1 chromatide à la fin de la méiose.

## **c. La phase de différenciation**

Appelée aussi spermiogénèse, cette phase ne comporte pas de division, mais une différenciation des spermatides en spermatozoïdes : réorganisation nucléaire, formation de l'acrosome, élongation du flagelle, élimination du cytoplasme en excès (phagocyté par les cellules de Sertoli), obtention de la forme allongée du spermatozoïde. Les spermatozoïdes seront libérés dans la lumière du tube séminifère.

# **3. Le spermatozoïde**

## **a. Morphologie**

C'est une cellule très allongée composée de 3 parties : la tête, une partie intermédiaire : le col et la queue ou flagelle.

### - Tête :

Elle est constituée du noyau (très dense et homogène) et de l'acrosome : vésicule aplatie recouvrant les 2/3 supérieur du noyau qui contient de nombreuses enzymes hydrolytiques qui interviendront dans la traversée des enveloppes de l'ovocyte. La tête est enveloppée par une mince couche hyaloplasmique et par la membrane plasmique.

- Pièce intermédiaire ou col :

C'est la région métabolique, elle contient les mitochondries indispensables aux mouvements du flagelle, grâce à la production d'ATP. Elle contient également le centriole proximal, qui a un rôle essentiel dans le rapprochement des pronuclei mâle et femelle et dans la formation du premier fuseau mitotique du zygote. Il fournira tous les organites tubulaires du futur zygote.

- Queue :

C'est la région locomotrice, qui est constituée du flagelle qui permettra les mouvements des spermatozoïdes. Le centriole distal produit des microtubules qui forment l'axonème du flagelle.

### **b. Caractéristiques physiologiques des spermatozoïdes**

- Mobilité :

Les spermatozoïdes sont capables de se déplacer grâce aux mouvements de leur flagelle ; c'est une propriété essentielle, qui conditionne leur pouvoir fécondant.

- Fécondance :

Ensemble des propriétés du spermatozoïde le rendant apte à toutes les étapes de la fécondation. Dépend notamment de la mobilité du flagelle, de l'équipement enzymatique acrosomial, du degré de condensation chromatique, des caractéristiques membranaires, de la présence de protéines cytoplasmiques et sans doute aussi d'autres paramètres jusqu'à maintenant mal définis.

- Vitalité :

L'espérance de vie des spermatozoïdes est limitée. Dans le tractus génital masculin, avant éjaculation, donc dans l'épididyme, elle est de l'ordre d'une dizaine de jours. Dans le tractus génital féminin (à partir du col utérin) leur survie est au moins de 48 heures, avec conservation de leur fécondance, mais elle peut être plus longue (cas connus d'une semaine), avec une perte progressive de la fécondance.

- Activité métabolique :

Elle se limite à l'activité respiratoire des mitochondries, le mouvement flagellaire exigeant un apport important d'ATP (pas de synthèse d'ARN, pas de synthèse de protéines).

- Equipement chromosomique :

Il y a 2 sortes de spermatozoïdes. En effet la méiose séparant les 2 éléments de la paire XY elle fournit en nombre égal des spermatozoïdes à 22 autosomes + X et d'autres à 22 autosomes + Y. Ils ne sont pas distinguables morphologiquement les uns des autres.

### **c. Emission des spermatozoïdes**

- Maturation dans l'épididyme :

Les spermatozoïdes sont produits et formés dans les testicules, puis libérés dans l'épididyme. Ils passent d'abord du rete testis vers la tête de l'épididyme, puis dans les cônes efférents qui se poursuivent par le canal de l'épididyme.

Les gamètes sont modifiés tout au long de leur trajet dans les voies génitales. Dans l'épididyme, sous l'action des androgènes (en particulier de la testostérone) secrétés par les cellules de Leydig, les spermatozoïdes acquièrent leur mobilité (les spermatozoïdes produits au niveau des testicules sont très peu ou pas du tout mobiles). Dans l'épididyme, les protéines responsables de la fixation à l'ovocyte deviennent fonctionnelles : les spermatozoïdes acquièrent leur aptitude à se fixer sur la zone pellucide de l'ovocyte, étape nécessaire à la fécondation. C'est également dans l'épididyme que les spermatozoïdes sont décapités, grâce au liquide séminal : les spermatozoïdes perdent alors momentanément leur possibilité de fusion avec les autres membranes.

Les spermatozoïdes peuvent être stockés dans l'épididyme et y survivre jusqu'à trois semaines environ.

- Formation du sperme :

De l'épididyme, les spermatozoïdes passent ensuite dans le canal déférent, qui est prolongé par le canal éjaculateur traversant la prostate et qui s'associe aux canaux urinaires. Ils prennent ensuite le chemin de l'urètre. Durant leur trajet, les spermatozoïdes sont mélangés à des liquides produits par les glandes sexuelles (prostate et vésicules séminales) ; le mélange de ces liquides donne le sperme. Un éjaculat est constitué d'environ 2 à 5 ml de sperme et contient environ 60 millions de spermatozoïdes par ml.

## C. Histologie

### 1. Les testicules

L'albuginée des testicules est une enveloppe de tissu conjonctif dense et épaisse, comprenant des adipocytes. Elle est parcourue de vaisseaux sanguins et revêtue de mésothélium péritonéal.

Les tubes séminifères sont délimités par une fine paroi externe conjonctive renforcée à la périphérie par des léiomyocytes. L'importance de la couche musculaire augmente progressivement en direction du canal déférent. Il possède un revêtement épithélial particulier : l'épithélium séminal.

L'épithélium séminal présente deux sortes de cellules :

-Les cellules de Sertoli. Elles forment les éléments de soutien et nourriciers des cellules sexuelles, sur elles s'insèrent des bouquets de spermatozoïdes. Elles sécrètent le liquide séminal primitif permettant le transport des spermatozoïdes non mobiles vers le rete testis, et synthétisent des protéines nécessaires à la régulation de la spermatogenèse. Elles phagocytent les corps résiduels éliminés lors de la formation des spermatozoïdes.

-Les cellules de la lignée spermatogénique : les spermatogonies, les spermatocytes I, les spermatocytes II, les spermatides, les spermatozoïdes.

Le tissu conjonctif intertubulaire est discret, constitué de : tissu conjonctif vascularisé (artérioles, veinules, capillaires) et contient des cellules interstitielles de Leydig. Ces cellules au rôle endocrine (androgènes) sont groupées en îlots de 3 ou 4, surtout au voisinage des capillaires. A la puberté, les cellules de Leydig produisent de la testostérone en réponse à la stimulation de la LH hypophysaire. Cette hormone influe sur la spermatogenèse. Elle est aussi responsable de l'apparition des caractères sexuels secondaires à la puberté. En stimulant la synthèse protéique, elle permet le développement de la musculature et la modification du

squelette. Après la puberté, les épaules deviennent larges et les hanches étroites. Elle agit sur la pilosité pubienne, axillaire, du visage et de la poitrine. Elle favorise la sécrétion des glandes sébacées, l'hypertrophie du cartilage thyroïde du larynx provoquant ainsi la transformation de la voix qui devient beaucoup plus grave. Elle agit enfin de façon importante sur la libido masculine.

## **2. L'épididyme**

Tissu conjonctif : le tissu conjonctif de la portion épидидymaire est plus important, toujours richement vascularisé.

Canal efférent : chaque canal est délimité par une tunique de lamelles conjonctives associées à des léiomyocytes. Leur épithélium pseudo-stratifié, comprend trois types de cellules : cellules ciliées, cellules glandulaires, cellules basales.

Canal épидидymaire : il est délimité par une tunique conjonctive et musculaire. Cette tunique est vascularisée par de nombreux capillaires. Son épithélium pseudo-stratifié, présente une couche de cellules basales et une couche de cellules prismatiques très hautes, qui présentent des stéréocils agglutinés à leur pôle apical.

## **3. Les canaux éjaculateurs**

La lumière centrale est bordée par un épithélium pseudostratifié formé de rares cellules basales de remplacement, de cellules sécrétoires. Le chorion de la muqueuse est réduit autour de la lumière, il comprend des capillaires, des fibres de collagènes et des cellules conjonctives.

## **4. Vésicule séminale**

La paroi du tube comprend une muqueuse, une musculuse et une adventice.

La lumière est irrégulière, la muqueuse présente de nombreux soulèvements primaires, eux-mêmes hérissés de replis secondaires. Ces replis de la muqueuse augmentent la surface d'échange entre les cellules glandulaires et le milieu extérieur. La muqueuse est formée d'un épithélium et d'un chorion.

L'épithélium de revêtement est formé d'une seule assise de cellules glandulaires.

Les vésicules séminales sont entourées d'une paroi musculaire épaisse.

Pendant l'éjaculation, sous la stimulation nerveuse orthosympathique des léiomyocytes, le liquide séminal est expulsé des vésicules séminales dans le canal éjaculateur puis dans l'urètre prostatique.

## **D. Endocrinologie**

Des facteurs physico-chimiques conditionnent la spermatogenèse (notamment la température) mais la spermatogenèse est essentiellement soumise à un contrôle hormonal complexe, lui-même modulé par le système nerveux.

### **1. Niveau hypothalamique**

Les neurones de l'hypothalamus synthétisent une gonadolibérine, la GnRH (Gonadotrophine Releasing Hormone), qui est sécrétée de façon discontinue, par décharges ou « pulses » sur un rythme à peu près circa-horaire.

### **2. Niveau hypophysaire**

La GnRH possède des récepteurs sur des cellules de la préhypophyse et y induit la synthèse de 2 hormones gonadotropes ou gonadotrophines, la FSH (Follicule Stimulating Hormone) et

la LH (Luteinizing Hormone), qui sont secrétées de manière continue et régulière. Elles ont comme cellules cibles des cellules du testicule.

### **3. Niveau testiculaire**

#### **a. Effets de hormones gonadotropes**

La LH possède des récepteurs sur les cellules de Leydig et y induit la synthèse :

- D'hormones stéroïdes : les androgènes, en particulier la testostérone,
- D'ocytocine et de vasopressine.

La FSH a des récepteurs sur la cellule de Sertoli et y induit la synthèse :

- D'une protéine transporteuse de testostérone, l'ABp (Androgen Binding protein)
- D'inhibine,
- D'un facteur mitogène, le SGF ou Seminiferous Growth Factor,
- D'IGF1 ou Insulin Growth factor

#### **b. Effets des sécrétions testiculaires**

Sur la spermatogenèse :

Elles en conditionnent les diverses étapes :

- Les androgènes maintenus par l'ABp dans les tubes séminifères ont un effet stimulant sur les phases de multiplication, de maturation et de différenciation, ainsi que sur la maturation épидидymaire.
- SGF stimule les mitoses goniales ;
- IGF 1 stimule la maturation des spermatoocytes ;
- L'ocytocine et la vasopressine stimulent les contractions des cellules myoïdes des tubes séminifères et les contractions des cellules de Sertoli au cours de la spermiation.

### Sur les caractères sexuels :

Au cours du développement, les androgènes libérés dans la circulation ont des effets sur la différenciation du tractus génital masculin (caractères sexuels primaires).

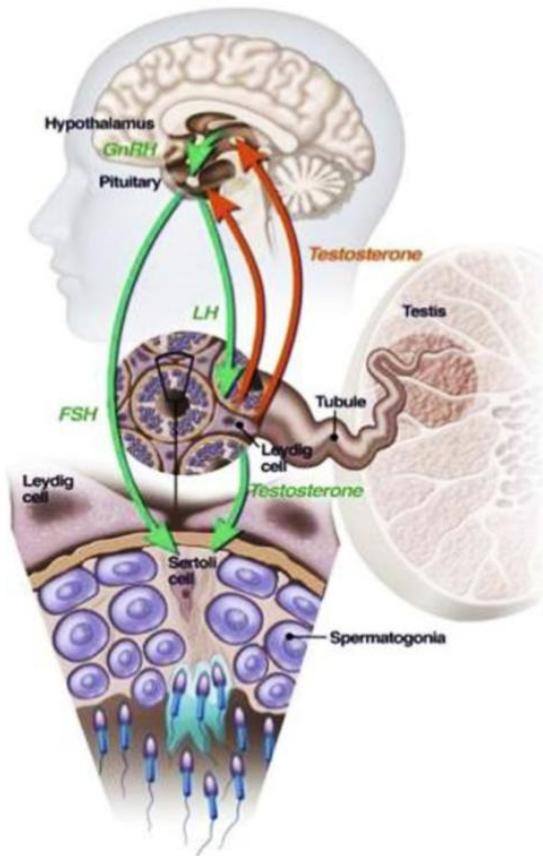
Les androgènes ont aussi des effets sur des tissus ou des organes n'intervenant pas directement dans la reproduction, comme le tissu osseux, les téguments, le larynx, etc... (caractères sexuels secondaires) et également sur le cortex cérébral, influençant la libido et le comportement (caractères sexuels tertiaires).

## **4. Système de rétrocontrôle**

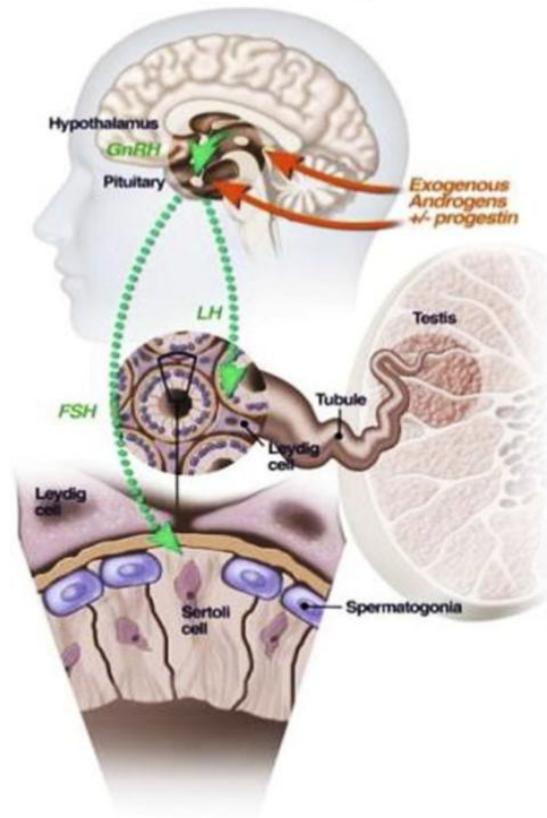
À tous les étages, les sécrétions endocrines sont contrôlées par leurs propres effets (feedback).

- Rétrocontrôle gonado-gonadique : l'inhibine a un effet inhibiteur sur les mitoses goniales.
- Rétrocontrôle gonado-hypophysaire : l'inhibine diminue la sécrétion de FSH et à moindre degré celle de LH; la testostérone diminue la sécrétion de LH et à un moindre degré celle de FSH.
- Rétrocontrôle gonado-hypothalamique : la testostérone et l'inhibine ont un effet inhibiteur sur la production de GnRH.

Normal Male Reproductive Function



Hormonal Male Contraception



*L'axe hypothalamo-hypophysio-testiculaire normal est représenté à gauche. Les flèches vertes sont stimulantes et les flèches rouges inhibitrices. À droite, la situation induite par les contraceptifs masculins hormonaux dans laquelle les androgènes et les progestatifs exogènes suppriment la libération de FSH et de LH par l'hypophyse (flèches vertes en pointillés), privant les testicules des signaux locaux nécessaires à la spermatogènèse (4)*

## 5. Mise en jeu de l'axe hypothalamo-hypophysaire

L'axe hypothalamo-hypophysio-testiculaire fonctionne comme une boucle hormonale à rétroaction négative classique. L'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) de l'hypothalamus stimule la libération des gonadotrophines : hormone folliculo-stimulante (FSH) et hormone lutéinisante (LH) de l'hypophyse antérieure. Celles-ci stimulent respectivement les cellules de Sertoli et de Leydig dans les testicules et facilitent à la fois la production de testostérone (T) et la maturation des spermatozoïdes.

La testostérone se lie aux récepteurs aux androgènes (RA) dans le sérum et exerce des effets androgéniques physiologiques dans tout le corps et elle se lie également aux RA dans l'hypothalamus et l'hypophyse, où elle inhibe la libération de GnRH et de gonadotrophines, fermant ainsi la boucle de rétroaction.

## **E. Principes de base de la contraception hormonale masculine**

Les méthodes contraceptives hormonales exploitent la rétro-inhibition des androgènes sur l'axe hypothalamo-hypophysaire en fournissant des androgènes exogènes qui se lient aux récepteurs aux androgènes dans le cerveau et inhibent la libération de GnRH, de LH et de FSH. La suppression de la libération des gonadotrophines désactive la stimulation des cellules de Leydig et de Sertoli dans les testicules, abaissant considérablement la biosynthèse intratesticulaire de la testostérone et la fonction des cellules de Sertoli, entraînant un arrêt de la spermatogenèse chez la plupart des hommes. Sans les concentrations élevées de T intratesticulaire résultant de la production locale dans les testicules, la spermatogenèse ne progresse plus à travers ses étapes finales. L'ajout d'un progestatif aux androgènes exogènes augmente la rétro-inhibition centrale, inhibant plus profondément et plus rapidement la libération de FSH et de LH, et peut également avoir des effets testiculaires inhibiteurs directs.

Dans le même temps, la T administrée de manière exogène se lie aux récepteurs aux androgènes dans d'autres tissus, empêchant le développement de signes et de symptômes d'hypogonadisme, notamment en préservant l'action androgénique dans divers tissus tels que les muscles et la peau, et au niveau central pour maintenir la libido.

Des essais cliniques de divers schémas contraceptifs hormonaux masculins ont révélé que l'ajout d'un progestatif à l'androgène accélère la vitesse et l'ampleur de la suppression des gonadotrophines et peut même inhiber directement la spermatogenèse. En conséquence, la plupart des régimes contraceptifs masculins utilisent à la fois des androgènes et des progestatifs. Il faut environ 72 jours pour produire du sperme mature à partir des cellules souches spermatogoniales, c'est pourquoi les contraceptifs masculins qui inhibent la production de sperme, comme les méthodes hormonales, sont associées à un retard de 2 à 3 mois dans le début de l'efficacité. De même, la production de sperme n'est rétablie que plusieurs mois après l'arrêt d'une méthode hormonale.

## **PARTIE 2 : Les essais cliniques**

Les méthodes hormonales sont celles qui répondent le mieux à l'exigence d'un contraceptif masculin fiable, réversible, sûr et acceptable. Bien que la fiabilité soit jugée par l'efficacité à prévenir la grossesse chez les partenaires féminines fertiles, le contraceptif hormonal masculin lui, vise à prévenir la grossesse par inhibition réversible de la production de sperme. Ainsi, la suppression de la spermatogenèse constitue un marqueur de substitution utile pour le développement et l'évaluation de prototypes de schémas contraceptifs masculins. Cela fait de la définition du degré de suppression de la production de sperme une question stratégique clé dans le développement d'un contraceptif masculin hormonal. (12)

Pour cette étude bibliographique, nous avons sélectionné quelques-uns des essais cliniques précoces qui ont eu un impact significatif sur la recherche dans le domaine de la contraception hormonale masculine et qui ont permis aux essais plus récents d'exister.

Nous présenterons des essais cliniques sur des schémas contraceptifs différents : la testostérone utilisée seule, associée à un progestatif, les androgènes avec activité progestative; puis les androgènes associés à des principes actifs non-hormonaux. Nous présenterons les résultats de ces essais cliniques et comment ils ont mené aux essais cliniques les plus récents dans le domaine.

Avant tout, nous allons définir les différents types d'essais cliniques : les essais de phase I, les essais de phase II, les essais de phase III, les essais randomisés, et les essais en double aveugle.

Essai clinique de phase I : C'est la phase précoce des essais cliniques. L'essai clinique de phase I est généralement mené sur un petit groupe de volontaires sains ou malades en fonction de la molécule évaluée. Il s'agit de la tester pour la première fois chez l'Homme sur une courte période. L'objectif est d'évaluer la sécurité d'emploi du produit, son devenir dans l'organisme, son seuil de tolérance ainsi que les effets indésirables, et de définir la dose et la fréquence d'administration qui seront recommandées pour les études suivantes.

Les essais de phase I sont essentiels pour déterminer si un médicament a un profil de sécurité acceptable avant de progresser vers les phases suivantes du développement clinique, à savoir les essais de phase II et les essais de phase III.

Essai clinique de phase II : Un essai de phase II est une étape avancée d'un essai clinique. Il est mené sur un groupe de patients plus important que les essais de phase I, et les participants sont sélectionnés en fonction de la maladie ciblée. L'objectif est de démontrer l'efficacité du traitement, tout en continuant à évaluer sa sécurité et sa tolérabilité.

Essai de phase III : Un essai de phase III est une étape avancée et cruciale d'un essai clinique dans le développement de nouveaux médicaments ou traitements. L'objectif principal d'un essai de phase III est de démontrer de manière plus approfondie l'efficacité et la sécurité d'un médicament expérimental par rapport à un traitement existant ou à un placebo.

Les essais de phase III sont menés sur un grand nombre de patients, souvent répartis dans différents centres de recherche.

Les résultats d'un essai de phase III sont essentiels pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'un médicament de manière approfondie et pour décider de son éventuelle commercialisation et de son utilisation clinique plus large. Il est généralement mené en double aveugle.

Essai en double aveugle : Un essai en double aveugle est une méthode utilisée dans la recherche clinique pour évaluer l'efficacité d'un traitement ou d'une intervention médicale de manière objective. Dans un essai en double aveugle, ni les participants ni les chercheurs ne sont informés du groupe de traitement auquel chaque participant est assigné. Cela permet de minimiser les biais et d'obtenir des résultats plus fiables.

Les participants et les chercheurs impliqués dans l'étude ne savent pas dans quel groupe de traitement chaque participant a été assigné. Les participants reçoivent le traitement de manière anonyme et les chercheurs recueillent les données de manière objective sans être influencés par leurs attentes ou leurs connaissances préalables.

Essai randomisé : Un essai clinique randomisé, est une méthode de conception d'étude utilisée dans la recherche clinique pour évaluer l'efficacité d'un traitement ou d'une intervention médicale. L'essai randomisé est considéré comme l'étalon-or pour déterminer l'efficacité d'un

traitement, car il permet de minimiser les biais potentiels et de tirer des conclusions plus robustes.

Dans un essai randomisé, les participants sont répartis aléatoirement en différents groupes de traitement. L'un des groupes peut recevoir le traitement expérimental, tandis que les autres groupes peuvent recevoir un placebo ou un traitement de référence déjà établi. La randomisation garantit que chaque participant a une chance égale d'être assigné à n'importe quel groupe, réduisant ainsi les biais de sélection.

En utilisant un grand nombre de participants, l'essai randomisé vise à obtenir des résultats statistiquement significatifs. L'essai randomisé est généralement en double aveugle.

## **I. Sélection d'essais cliniques précoces**

### **A. Sélection d'essais utilisant la testostérone seule**

Depuis que la testostérone a été développée et étudiée pour la première fois à des fins thérapeutiques dans les années 1930, il est bien connu que la testostérone exogène a pour effet secondaire une diminution de la concentration de spermatozoïdes (Heckel, 1939). En identifiant que cet effet secondaire pouvait être exploité, des recherches actives ont commencé dans les années 1970 pour manipuler l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique avec de la testostérone comme méthode de contraception réversible pour les hommes. (11)

La validité de ce concept a été initialement prouvée en 1990 et 1996, dans deux grandes études cliniques soutenues par l'OMS dans lesquelles des injections hebdomadaires d'énanthate de testostérone (TE) à une dose supraphysiologique de 200 mg ont été administrées à des volontaires sains. Les résultats de ces études ont démontré que le taux de grossesse était lié à la concentration de sperme. D'après ces études, seules l'azoospermie ou l'oligozoospermie sévère (< 3 millions spz/ml) représentent l'objectif idéal de la contraception.(13)(14)

## 1. Étude de 1990

**World Health Organization Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility. 1990. “Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia in normal men” (13)**

Dans cette première étude, l'azoospermie était recherchée.

Méthode : Une étude multicentrique (dix centres) dans sept pays a été réalisée pour évaluer l'efficacité contraceptive de l'azoospermie d'origine hormonale chez 271 hommes fertiles en bonne santé. Chaque sujet a reçu 200 mg d'énanthate de testostérone par semaine par injection intramusculaire. 157 hommes (taux cumulé à 6 mois 65%) sont devenus azoospermiques dans trois échantillons de sperme consécutifs.

Ces hommes sont entrés dans une phase d'efficacité de 12 mois au cours de laquelle les injections continues de testostérone étaient la seule forme de contraception.

Principal critère de jugement : Incidence des grossesses en termes d'efficacité lorsque les couples s'appuyaient uniquement sur les injections de testostérone pour la contraception.

Résultats : Il y a eu 1 grossesse au cours des 1486 mois de la phase d'efficacité (0,8 conceptions [intervalle de confiance à 95 % 0,02-4,5] pour 100 personnes-années).

Les abandons de l'étude étaient principalement dus au fait que l'azoospermie n'était pas atteinte dans les 6 mois et à cause de l'aversion pour le calendrier d'injection.

Le temps moyen pour devenir azoospermique était de 120 jours (Ecart-Type : 40); la réapparition de spermatozoïdes a été détectée chez 11 hommes et n'a en aucun cas conduit à l'arrêt de l'étude ou à une grossesse.

Après l'arrêt des injections de testostérone, le temps médian estimé entre l'azoospermie et la récupération (concentration de spermatozoïdes d'au moins 20 millions/ml) était de 3,7 mois (3,6-3,9) et la concentration initiale moyenne de spermatozoïdes du sujet était de 6,7 mois (6,2-8,7).

Conclusion des auteurs : « Les régimes hormonaux qui induisent l'azoospermie peuvent fournir une contraception masculine très efficace, soutenue et réversible avec un minimum d'effets secondaires. » (13)

## 2. Étude de 1996

### **World Health Organization Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility, 1996. «Contraceptive Efficacy of Testosterone-Induced Azoospermia and Oligozoospermia in Normal Men». (12)**

Cette seconde étude tentait de montrer que l'azoospermie n'était pas nécessaire et qu'une oligozoospermie sévère (< 3 millions spz/ml) pouvait amener une contraception efficace.

Une étude prospective et non comparative, multicentrique (15 centres) dans neuf pays a été réalisée pour évaluer l'efficacité contraceptive de l'oligospermie ou azoospermie sévère d'origine hormonale chez 399 hommes fertiles et en bonne santé. Chaque sujet a reçu 200mg d'énanthate de testostérone par semaine par injection intramusculaire. (15)

Ces hommes sont entrés dans une phase d'efficacité de 12 mois au cours de laquelle les injections continues de testostérone étaient la seule forme de contraception.

Principal critère de jugement : Incidence des grossesses en termes d'efficacité lorsque les couples s'appuyaient uniquement sur les injections de testostérone pour la contraception.

Résultats : Quatre grossesses sont survenues au cours de 49,5 années-personnes chez les couples dont les hommes sont atteints d'oligozoospermie ( $0,1$  à  $3 \times 10^6$ /mL), taux de grossesse de 8,1 (intervalle de confiance à 95 % [IC] de 2,2 à 20,7) pour 100 années-personnes. Aucune grossesse n'est observée pendant 230,4 années-personnes chez les couples dont des hommes sont azoospermiques : taux de grossesse de 0,0 (IC à 95 %, 0,0 à 1,6) pour 100 années-personnes.

Au total, le taux de grossesse chez les couples dont les hommes sont atteints d'oligozoospermie et d'azoospermie ( $0$  à  $3 \times 10^6$ /mL) combinés est égal à 1,4 (IC à 95 %, 0,4 à 3,7) pour 100 années-personnes. Les taux de grossesse étaient liés à la concentration de sperme.

Une suppression inadéquate de la spermatogenèse s'est produite chez huit hommes et une évasion de la suppression s'est produite chez quatre. Les abandons étaient dus à des raisons personnelles (50 hommes, taux cumulatif annuel de la table de survie 12,2 % [IC à 95 %, 9,1 % à 16,1 %]), aversion pour le calendrier des injections (21 hommes, 5,1 % [IC à 95 %, 3,2 %

à 7,9 %]), raisons médicales (35 hommes, 9,4 % [IC à 95 %, 6,7 % à 13,2 %]), sans effets secondaires graves liés au traitement.

Après l'arrêt des injections, la production de sperme s'est rétablie ; en outre, la fertilité a été démontrée chez 33 couples.

Conclusion : La suppression de la spermatogénèse jusqu'à l'azoospermie ou l'oligozoospermie sévère ( $\leq 3 \times 10^6$ /mL) induite par des injections hebdomadaires d'énanthate de Testostérone permet une contraception durable et réversible avec une bonne efficacité et un minimum d'effets secondaires à court terme. De nouveaux schémas hormonaux avec une administration plus pratique et une meilleure suppression de la spermatogénèse permettraient de mettre en place une contraception masculine pratique.

Les données de ces études (1990 et 1996) ont défini la norme actuelle pour le développement de contraceptifs masculins avec comme objectif d'atteindre moins de 1 million de spermatozoïdes/mL. (16)

Bien qu'aucun événement indésirable grave ne se soit produit dans l'un ou l'autre de ces essais de «preuve de concept», plusieurs inconvénients ont empêché l'adoption de l'énanthate de testostérone seul pour la contraception. Les injections ont été administrées chaque semaine et la douleur au site d'injection a été notée par un certain nombre de sujets, des problèmes qui réduiraient probablement de manière significative l'observance à long terme du régime.

Fait important, les doses de testostérone utilisées, 200 mg IM hebdomadaires, étaient environ le double de celles correspondantes à des niveaux physiologiques, ce qui soulève des inquiétudes quant au potentiel risque d'effets secondaires liés aux androgènes.

Plus important encore, le temps moyen nécessaire pour atteindre une faible concentration de spermatozoïdes adéquate pour la contraception était de 4 mois et, dans les deux études, tous les sujets n'ont pas atteint une oligozoospermie ou une azoospermie. (12)

Conclusion sur les études de l'OMS :

Par conséquent, pour obtenir une contraception hautement efficace, l'azoospermie est analogue à l'anovulation en tant qu'exigence suffisante.

Néanmoins, une contraception fiable selon les normes modernes (3) nécessite une azoospermie uniforme comme cible souhaitable pour les régimes contraceptifs masculins.

Aucun régime n'y parvient encore de manière constante chez tous les hommes, bien que dans certains pays asiatiques (par exemple, la Chine (17)(18), l'Indonésie (19)), une approximation de l'azoospermie uniforme puisse être obtenue par une variété de régimes.

Nous allons ici présenter un des essais cliniques chinois de 2003 qui s'est rapproché de l'azoospermie uniforme avec une injection mensuelle et non hebdomadaire de testostérone.(17) Cela a été permis grâce à l'utilisation d'une nouvelle formulation injectable d'undécanoate de T (UT) qui permet une libération à long terme plus stable de la T dans la circulation.

### **3. Étude de 2003**

**Gu et al., 2003. « A Multicenter Contraceptive Efficacy Study of Injectable Testosterone Undecanoate in Healthy Chinese Men ». (20)**

Ce rapport décrit un essai clinique de phase II, multicentrique, d'efficacité contraceptive utilisant des injections mensuelles d'undécanoate de testostérone (UT) seul à une dose de 500 mg chez des hommes chinois en bonne santé.

Méthode : Trois cent huit hommes en bonne santé ont été recrutés dans six centres répartis dans toute la Chine. Les volontaires ont subi une période de contrôle sans traitement, puis une période de traitement de 12 mois comprenant une phase de suppression de 6 mois suivie d'une phase d'efficacité de 6 mois puis d'une période de récupération de 12 mois.

Pendant la phase de suppression, une dose de charge initiale de 1 000 mg UT, suivie de 500 mg UT à intervalles mensuels, a été administrée jusqu'à ce qu'une azoospermie ou une oligozoospermie sévère soit atteinte, jusqu'à un maximum de six injections. Pendant la phase d'efficacité, 500 mg d'UT ont été administrés tous les mois pendant 6 mois.

Résultats : Neuf des 308 hommes n'ont pas atteint l'azoospermie ou l'oligozoospermie sévère ( $<3.10^6/ml$ ) au cours de la phase de suppression de 6 mois. Cela a donné un taux d'échec méthodologique de 2,9/100 couples-années (intervalle de confiance à 95 % de 1,0-4,8/100 couples-années).

Deux cent quatre-vingt-seize hommes sont entrés dans la phase d'efficacité. Le taux de continuation pendant la phase d'efficacité était de 95/100 couple-années. Aucune grossesse n'a été causée par des hommes ayant atteint une azoospermie ou une oligozoospermie grave. La réapparition des spermatozoïdes s'est produite chez six hommes pendant la phase d'efficacité, et une grossesse a été attribuée au rebond des spermatozoïdes. Cela a donné un taux d'échec secondaire de 2,3/100 années-couple (intervalle de confiance à 95 % de 0,5-4,2/100 couple-années).

Ainsi, le taux d'échec total était de 5,2 % et l'efficacité totale était de 94,8 %. La spermatogenèse chez tous les sujets est revenue à la plage de référence normale au cours de la période de récupération.

La concentration sérique moyenne de testostérone a augmenté de 131 % et les concentrations sériques moyennes de LH et de FSH ont diminué de 72 % et 70 %, respectivement, après les injections d'UT pendant la période de traitement.

Le taux moyen de cholestérol des lipoprotéines de haute densité sérique a diminué (14 %) et l'hématocrite moyen a augmenté de 6 % par rapport à la valeur initiale.

Aucun événement indésirable grave et aucun changement significatif dans la chimie sérique ne sont survenus au cours de l'étude.

Conclusion : Les résultats ont montré qu'une injection mensuelle d'UT à une dose de 500 mg après une dose de charge initiale de 1000 mg peut supprimer efficacement, en toute sécurité et de manière réversible la spermatogenèse chez les hommes chinois en bonne santé sans effets indésirables graves.

Les études précédentes ont montré que des régimes contraceptifs hormonaux masculins suppriment efficacement et de manière réversible la production de sperme, mais il existait peu d'études d'efficacité à grande échelle. Une étude à grande échelle est présentée dans le paragraphe suivant.

#### **4. Études de 2006 et 2009, études à grande échelle**

**Gu et al., 2009. « Multicenter Contraceptive Efficacy Trial of Injectable Testosterone Undecanoate in Chine Men ». (17)**

Il s'agit de la plus grande étude d'efficacité sur la contraception masculine jamais réalisée.

Objectif : L'évaluation de l'innocuité, l'efficacité contraceptive, la réversibilité et la faisabilité de l'undécanoate de testostérone injectable (TU) dans l'huile de graines de thé en tant que contraceptif hormonal masculin sur un grand échantillon d'individus.

Conception: Il s'agissait d'un essai clinique multicentrique de phase III sur l'efficacité contraceptive.

Participants: Un total de 1045 hommes chinois fertiles en bonne santé ont été recrutés dans toute la Chine pour l'étude.

Intervention(s) : Après une dose de charge de 1000 mg, des injections mensuelles de 500 mg d'undécanoate de testostérone (UT) ont été administrées mensuellement pendant 30 mois. Une définition de l'oligozoospermie sévère ( $\leq 1.10^6/ml$ ) a été retenue comme critère de suppression de la spermatogénèse et comme seuil d'entrée dans la phase d'efficacité contraceptive.

Principal critère de jugement : Le critère de jugement principal était le taux de grossesse chez le partenaire.

Les autres critères de jugement comprennent : Les paramètres du sperme, les volumes de testicules, les niveaux d'hormones de reproduction et les tests de sécurité en laboratoire.

Résultats : Quarante-trois participants (4,8 %) n'ont pas atteint d'azoospermie ou d'oligozoospermie sévère au cours de la phase de suppression de 6 mois. Au total, 855 participants sont entrés dans la phase d'efficacité et 733 participants ont terminé le traitement par l'UT et le suivi mensuel.

Il y a eu neuf grossesses en 1554,1 années-personnes d'exposition au cours de la phase d'efficacité de 24 mois pour un taux d'échec contraceptif cumulé de 1,1 pour 100 hommes.

Le taux d'échec de la méthode combinée était de 6,1 %, dont 4,8 % avec une suppression inadéquate et 1,3 % avec un rebond de sperme post-suppression.

Aucun événement indésirable grave n'a été signalé.

La spermatogenèse est revenue à la normale chez tous les participants sauf deux.

Conclusions : L'injection mensuelle de 500 mg d'UT permet une contraception sûre, efficace, réversible et fiable chez un grand nombre d'hommes chinois fertiles et en bonne santé. Les auteurs ont montré que parmi les couples ayant terminé la phase d'efficacité, la protection contraceptive apportée par ces schémas thérapeutiques était excellente non seulement par rapport aux préservatifs masculins et aussi à la pilule contraceptive féminine.

Cependant, les injections mensuelles ont été considérées comme la partie la plus gênante de ce régime dans une autre étude chinoise. (21) Les autorités chinoises ont considéré ce schéma comme inadapté au marché chinois des contraceptifs et n'ont pas approuvé l'utilisation d'UT pour la contraception. Les objectifs futurs de la recherche sur les contraceptifs hormonaux masculins ont été de développer une pilule orale ou un agent injectable pouvant être utilisé tous les 2 ou 3 mois.

**Liu et al. 2006. « Rate, extent, and modifiers of spermatogenic recovery after hormonal male contraception: an integrated analysis »**

Cet article présente une analyse multivariée intégrée des données relatives aux participants individuels de 30 études publiées entre 1990 et 2005, dans lesquelles la production de spermatozoïdes a été contrôlée tous les mois jusqu'à la récupération. Il s'agissait d'étudier le taux, l'étendue et les facteurs prédictifs de la réversibilité de la contraception masculine hormonale.

Résultats : Cet examen complet de la récupération de 1549 hommes eugonadiques en bonne santé, âgés de 18 à 51 ans, qui ont subi 1283,5 années-homme de traitement et 705 années-homme de récupération post-traitement, a montré que les temps médians de récupération à des densités de sperme de 10 et 20 millions par mL étaient de 2,5 mois (2,4-2,7) et 3,0 mois (2,9-3,1), respectivement. Les covariables telles que l'âge, l'origine ethnique et la cinétique hormonale ou de la production de sperme ont eu une influence significative mais mineure sur le taux, mais pas sur l'étendue, de la récupération. (18)

Conclusion : Les régimes de contraception masculine hormonale présentent une réversibilité totale dans un délai prévisible. Diverses covariables affectent le taux mais pas l'étendue de la récupération, bien que l'ampleur de leurs effets soit mineure. Ces données sont cruciales pour la poursuite du développement sûr et pratique de ces régimes.

Conclusion sur les études précoces d'efficacité:

En conclusion, les études sur l'efficacité contraceptive montrent qu'une contraception hautement efficace peut être obtenue en supprimant la production de sperme jusqu'à une quasi-azoospermie ( $\leq 1$  million par ml). (16)

La réversibilité des régimes contraceptifs hormonaux masculins est clairement établie avec une réversibilité totale dans un délai prévisible. (22)

## **B. Sélection d'essais sur l'utilisation de l'association testostérone + progestatifs**

Des études ultérieures ont visé à raccourcir la phase de suppression et à améliorer les taux d'oligozoospermie sévère. Ces régimes ont combiné les contraceptifs hormonaux masculins à base de testostérone avec des progestatifs (16)(1). Les premières études utilisant l'acétate de cyprotérone, un stéroïde synthétique aux actions progestatives et anti-androgènes, en association avec l'énanthate de testostérone, ont atteint ces deux objectifs (23), tout comme les études ultérieures utilisant divers agents progestatifs, dont le lévonorgestrel(24)(25)(26), étonogestrel (27)(28)(29), le désogestrel (30)(31), l'énanthate de noréthistrone (32)(33) et l'acétate de médroxyprogestérone (17) (34) en association avec la testostérone. Ensemble, ces études ont clairement démontré que le taux et l'étendue de la suppression des spermatozoïdes par des contraceptifs hormonaux masculins sont améliorés en combinant un progestatif avec de la testostérone. Les progestatifs améliorent à la fois la suppression des gonadotrophines et ont probablement des effets testiculaires directs qui suppriment davantage la spermatogenèse par rapport à la testostérone seule (22) (35). De plus, les effets additifs des progestatifs à la testostérone au niveau de l'hypophyse et de l'hypothalamus permettent d'administrer des doses réduites d'androgènes dans ces régimes combinés sans compromettre l'efficacité. L'utilisation

d'un dosage physiologique de testostérone réduit les effets secondaires androgéniques tels que l'acné et la perte de cheveux chez les hommes.

Nous avons sélectionné 4 essais cliniques de régime contraceptif masculin utilisant une combinaison de Testosterone et progestatifs.

## **1. Étude de 2003**

**Turner et al., 2003. « Contraceptive Efficacy of a Depot Progestin and Androgen Combination in Men ». (33)**

Contexte : Des études de l'OMS ont fourni une preuve de concept pour la contraception hormonale masculine en utilisant un prototype de régime à base d'androgènes seuls. Les régimes combinés de testostérone et de progestatif étaient plus prometteurs, mais aucune étude d'efficacité contraceptive n'avait été réalisée. L'objectif de cette étude était d'établir la preuve de principe de l'association hormonale retard androgène/progestatif en tant que contraceptif masculin.

Méthode : Une étude d'efficacité contraceptive auprès de 55 hommes en bonne santé dans des relations stables à la recherche d'un changement de méthode contraceptive a été effectuée. De la testostérone (quatre implants de 200 mg, tous les 4 ou 6 mois) et une injection intramusculaire de 300 mg d'acétate de médroxyprogestérone tous les 3 mois ont été administrés.

Une fois la production de sperme supprimée (<1 million/ml pendant 2 mois consécutifs), les hommes sont entrés dans une période d'efficacité contraceptive de 12 mois, cessant toute autre contraception.

Le principal critère de jugement était le taux d'échec de la contraception (grossesse).

Résultats : Aucune grossesse n'est survenue en 426 personnes-mois (35,5 personnes-années ; limites de confiance de 95 % pour le taux d'échec de la contraception, 0-8 %/an), ce qui est supérieur au taux d'échec de la première année des préservatifs. La densité des spermatozoïdes a chuté rapidement, de sorte que 94% des hommes sont entrés dans la phase

d'efficacité au bout de 3 mois, seuls 2 hommes sur 55 (3,6%) n'ayant pas suffisamment de diminution de la concentration de spermatozoïdes pour entrer en phase d'efficacité. Quelques hommes traités avec des implants de testostérone à intervalles de 6 mois ont présenté des symptômes de carence en androgènes et/ou ont échappé à la suppression des gonadotrophines et de la spermatogénèse entre le 5<sup>ème</sup> et le 6<sup>ème</sup> mois. Après un amendement au protocole, tous les hommes recevant des implants de testostérone à intervalles de 4 mois ont évité une carence en androgènes ou la perte de gonadotrophine et la suppression de la production de spermatozoïdes.

La récupération était complète (médiane, 3,6 mois jusqu'à la réapparition des spermatozoïdes et 5,0 mois jusqu'à 20 millions de spermatozoïdes/ml) chez tous les hommes sauf un présentant un trouble testiculaire accessoire.

Les abandons étaient dus à des raisons liées au protocole (n = 15) ou pour des raisons personnelles (n = 12), mais il n'y a pas eu d'effets indésirables graves liés à l'exposition au médicament.

Conclusion : Cette première étude sur l'efficacité de la contraception masculine utilisant un prototype de combinaison androgène/progestatif retard a démontré une efficacité contraceptive élevée avec une sécurité à court terme satisfaisante et une récupération de la spermatogénèse. D'autres études portant sur des produits développés à cet effet étaient nécessaires pour étendre l'expérience globale d'innocuité et d'efficacité des combinaisons androgènes/progestatifs retard, l'approche la plus prometteuse en matière de contraception hormonale masculine.(33)

## **2. Étude de 2008**

L'évaluation de l'innocuité des méthodes contraceptives hormonales nécessite des études à long terme et à grande échelle des produits commercialisés. Par conséquent, en l'absence de tout contraceptif masculin commercialisé, aucun profil de sécurité à long terme ne peut être discerné. Néanmoins, 4 décennies d'essais cliniques ont systématiquement identifié des effets indésirables principalement mineurs dans des études à court ou moyen terme de prototypes de régimes de contraception hormonale masculine.(36) (37)

Cela a été vérifié en 2008, dans une étude unique contrôlée par placebo d'un régime combiné androgène-progestatif qui s'est à nouveau avéré très efficace pour la suppression réversible de la production de sperme, bien que l'inclusion d'un groupe placebo ait rendu éthiquement impossible l'évaluation de l'efficacité contraceptive, mais a fourni un aperçu des effets secondaires associés(29).

**Mommers et al., 2008. « Male Hormonal Contraception: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study»**

Cette étude multicentrique menée en Europe sur l'étonogestrel et l'undécanoate de testostérone a présenté plusieurs nouveaux événements marquants dans le développement de la contraception hormonale masculine.

Contexte : Cette étude a été réalisée pour évaluer la suppression de la spermatogenèse et l'innocuité d'une nouvelle combinaison d'un implant d'étonogestrel (ENG) associé à des injections d'undécanoate de testostérone (UT) pour la contraception masculine. Il s'agit de la première grande étude contrôlée par placebo pour l'association Testostérone/Progestatif (Le placebo ne concerne que les implants d'étonogestrel).

Conception et sujets de l'étude : Dans cette étude multicentrique en double aveugle, 354 hommes en bonne santé ont été assignés au hasard pour recevoir soit un implant ENG à libération faible ou élevée associé à des injections intramusculaires d'UT (750 mg toutes les 10 ou 12 semaines ou 1 000 mg toutes les 12 semaines) ou un implant placebo et des injections. La durée du traitement était de 42 ou 44 semaines et le suivi post-traitement d'au moins 24 semaines.

Résultats : Dans l'ensemble, la spermatogenèse a été réduite à 1 million/ml ou moins à la 16<sup>ème</sup> semaine chez 89 % des hommes, dont environ 94 % dans les deux groupes ENG à libération élevée. La suppression a été maintenue jusqu'à la fin de la période de traitement chez 91 % des hommes. Pour tous les hommes qui ont terminé la période de traitement, 3 % n'ont jamais atteint 1 million/ml ou moins. Le temps médian de récupération d'une concentration de spermatozoïdes supérieure à 20 millions/ml était de 15 semaines (moyenne de 17 semaines, intervalle de confiance à 95 % de 16 à 18 semaines). Le traitement a été bien toléré. Par rapport au groupe placebo, un plus grand nombre d'hommes dans les groupes de

traitement actif ont signalé des effets indésirables tels que prise de poids, changements d'humeur, acné, transpiration ou changement de libido. Tant pour la suppression de la spermatogénèse que pour l'innocuité, les différences étaient faibles entre les groupes de traitement actif.

Conclusions des auteurs : L'association d'un implant ENG et d'injections d'UT est une méthode hormonale masculine bien tolérée, permettant une suppression efficace et réversible de la spermatogénèse. Bien que les résultats soient bons, des améliorations étaient encore possibles, éventuellement en ajustant le schéma posologique ou en modifiant le mode d'administration.

L'étude a confirmé le profil de tolérance bénin à moyen terme de ce schéma prototype en observant peu d'effets indésirables graves, aucun attribuable au schéma stéroïdien, et, parmi les effets indésirables non graves rapportés, des effets androgéniques attendus (acné, prise de poids, sudation, changements d'humeur ou de libido) étaient plus fréquents que le placebo mais légers et ont rarement conduit à l'arrêt.(29)

Néanmoins, l'évaluation de l'innocuité à long terme des nouveaux contraceptifs nécessite des études observationnelles à grande échelle de médicaments largement utilisés pour définir les risques à faible fréquence, mais ne peut avoir lieu qu'après la commercialisation de produits adaptés.

### **3. Étude de 2009**

**Mahabadi et al., 2009. « Combined Transdermal Testosterone Gel and the Progestin Nestorone Suppresses Serum Gonadotropins in Men ». (38)**

L'essai que nous allons présenter ici étudie un mode d'administration moins invasif que les injections et implants hormonaux.

Contexte : Les combinaisons de testostérone (T) et de progestatifs sont les contraceptifs hormonaux masculins les plus prometteurs. La nestorone (NES), un progestatif sans activité oestrogénique ou androgénique, lorsqu'elle est associée à la T, peut être un excellent candidat pour la contraception masculine.

Objectif : L'objectif de cette étude était de déterminer l'effet du gel transdermique NES seul ou avec du gel T sur la suppression des gonadotrophines.

Conception et cadre : L'essai clinique randomisé en aveugle a été mené dans deux centres médicaux universitaires.

Participants : Au total, 140 hommes volontaires en bonne santé ont participé.

Interventions : Cent sujets ont été randomisés initialement (20 par groupe) pour appliquer le gel NES 2 ou 4 mg, le gel T 10 g ou le gel T 10 g plus le gel NES 2 ou 4 mg par jour pendant 20 jours. Seulement environ la moitié des sujets du groupe T plus NES 4 mg ont obtenu une suppression des gonadotrophines sériques à 0,5 UI / litre ou moins (suppression sous-optimale), deux groupes supplémentaires de 20 hommes ont été randomisés pour appliquer quotidiennement T gel 10 g plus gel NES 6 ou 8 mg.

Critère principal d'évaluation : La suppression des concentrations sériques de LH et de FSH à 0,5 UI/litre ou moins après le traitement était le critère principal d'évaluation.

Résultats : Un total de 119 sujets a respecté l'application du gel et ont présenté peu d'effets indésirables liés à l'étude. La NES seule a réduit significativement les gonadotrophines mais moins que le gel T seul. L'association du gel T 10 g plus le gel NES 6 ou 8 mg a supprimé les deux gonadotrophines sériques à 0,5 UI/litre ou moins chez significativement plus d'hommes que l'un ou l'autre des gels seuls.

Conclusion : Le gel NES transdermique seul a une activité de suppression des gonadotrophines. Le gel transdermique combiné de NES (6 ou 8 mg) plus T a démontré une suppression sûre et efficace des gonadotrophines.

D'après les derniers essais cliniques présentés ci-dessus, la dose de testostérone peut être réduite par co-administration d'un progestatif. En revanche, aucune étude multicentrique évaluant l'efficacité et l'innocuité d'une injection concomitante de ces deux hormones n'avait été menée.

## 4. Étude de 2016

**Behre et al., 2016. « Efficacy and Safety of an Injectable Combination Hormonal Contraceptive for Men ». (39)**

La présente étude multicentrique a été conçue pour tester l'efficacité et l'innocuité de la contraception chez les hommes d'un régime d'injections intramusculaires d'un progestatif, l'énanthate de noréthistérone (NET-EN), lorsqu'il est administré avec des doses de remplacement d'un androgène, l'undécanoate de testostérone (UT).

Objectif : Évaluation de la suppression de la spermatogenèse et de la protection contraceptive par des injections intramusculaires co-administrées de progestatifs et de testostérone.

Participants : Hommes en bonne santé, âgés de 18 à 45 ans, et leurs partenaires féminines âgées de 18 à 38 ans, tous deux sans problèmes de fertilité connus, dans 10 centres d'études.

Intervention : injections intramusculaires de 200 mg d'énanthate de noréthistérone associée à 1 000 mg d'undécanoate de testostérone, administrées toutes les 8 semaines.

Principaux critères de jugement : suppression de la spermatogenèse par l'analyse de l'éjaculat, protection contraceptive par le taux de grossesse.

Résultats : Sur les 320 participants, 95,9 utilisateurs continus sur 100 (intervalle de confiance à 95 % [IC], 92,8-97,9) ont atteint une concentration de spermatozoïdes inférieure ou égale à 1 million/mL en 24 semaines (méthode de Kaplan-Meier). Au cours de la phase d'efficacité allant jusqu'à 56 semaines, 4 grossesses sont survenues parmi les partenaires des 266 participants masculins, avec un taux de 1,57 pour 100 utilisateurs continus (IC à 95 %, 0,59-4,14). La réversibilité cumulée de la suppression de la spermatogenèse après 52 semaines de récupération était de 94,8 pour 100 utilisateurs continus (IC à 95 %, 91,5-97,1). Les événements indésirables les plus fréquents étaient l'acné, la douleur au site d'injection, l'augmentation de la libido et les troubles de l'humeur. Suite à la recommandation d'un comité externe d'examen de la sécurité, le recrutement et les injections d'hormones ont été arrêtés prématurément.

Conclusions : Le schéma thérapeutique de l'étude a entraîné une suppression quasi-complète et réversible de la spermatogénèse. L'efficacité contraceptive était relativement bonne par rapport aux autres méthodes réversibles disponibles pour les hommes. Les fréquences des troubles de l'humeur légers à modérés étaient relativement élevées.

## **5. Conclusion sur les études concernant l'association testostérone + progestatifs**

Les méthodes hormonales prototypes ont prouvé leur fiabilité et leur réversibilité et ont des chances raisonnables d'être bien acceptées et sûres. Bien que l'opportunité de développer une méthode contraceptive pratique pour les hommes soit la plus probable dans un avenir prévisible, les progrès dépendent du développement de l'industrie pharmaceutique. Cependant, le leadership dans le développement des contraceptifs masculins est venu presque exclusivement de chercheurs universitaires travaillant avec des organisations du secteur public (36), notamment l'OMS(40), CONRAD(41) et le Population Council(42). En revanche, l'engagement des sociétés pharmaceutiques, y compris celles qui ont prospéré dans les décennies d'après-guerre grâce au développement de la contraception hormonale féminine, a continué de languir au cours des dernières décennies (43) et a effectivement cessé (44).

### **C. Molécule avec activité androgénique et progestative**

**Surampudi P et al. 2014. "Single, Escalating Dose Pharmacokinetics, Safety and Food Effects of a New Oral Androgen Dimethandrolone Undecanoate in Man: A prototype oral male hormonal contraceptive"(45)**

Un nouvel androgène, la diméthandrolone (DMA) possède à la fois des activités androgéniques et progestatives, des propriétés qui peuvent maximiser la suppression des gonadotrophines et permettre l'utilisation d'une seule molécule comme contraceptif. De plus, il pourrait être administré par voie orale. La pharmacocinétique de l'undécanoate de diméthandrolone (DMAU), un ester de DMA à action plus longue a été évaluée ainsi que la biodisponibilité par voie orale, pour le développement de contraceptifs masculins.

L'objectif était d'examiner l'innocuité et la pharmacocinétique de doses uniques croissantes de DMAU (poudre sous forme de capsule) administrées par voie orale avec ou sans nourriture chez des hommes en bonne santé. C'était une étude de phase 1 randomisée en double aveugle.

Pour chaque dose de DMAU (25-800 mg), 10 hommes volontaires ont reçu du DMAU et deux ont reçu un placebo dans deux centres médicaux universitaires. Le DMAU a été administré à jeun et après un repas riche en graisses (doses de 200 à 800 mg). Des échantillons de sérum en série ont été prélevés pendant 24 h après chaque dose.

Résultats : Le DMAU a été bien toléré sans effets significatifs sur les signes vitaux, les tests de sécurité en laboratoire ou les électrocardiogrammes. Lorsqu'il était administré à jeun, le DMA sérique (composé actif) n'était détectable que chez 4 participants sur 10 après la dose de 800 mg. Lorsqu'il était administré avec un repas à 50 % de matières grasses, le DMA sérique était détectable chez tous les participants ayant reçu 200 mg de DMAU et a montré une augmentation de la dose jusqu'à 800 mg, avec des pics 4 à 8 heures après la prise de la dose. Les gonadotrophines sériques et les concentrations d'hormones sexuelles ont été significativement supprimées 12 h après l'administration de DMAU avec de la nourriture à des doses supérieures à 200 mg.

Conclusion : Cette première étude chez l'homme a démontré qu'une dose orale unique de DMAU jusqu'à 800 mg est sans danger. Un repas riche en graisses a nettement amélioré la pharmacocinétique du DMAU/DMA.

Ce nouvel androgène semblait donc très intéressant dans la perspective de développer un contraceptif hormonal masculin per-os, qui permettrait d'éviter les difficultés d'administration qui avaient été précédemment relevées pour les injections, implants et gels transdermiques.

## **D. En association avec d'autres molécules non-hormonales**

D'autres moyens de raccourcir le délai d'une suppression adéquate des spermatozoïdes ou d'améliorer le nombre total d'hommes qui obtiennent une suppression adéquate des spermatozoïdes comprenaient des agents qui suppriment la libération de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) au niveau de l'hypothalamus et des inhibiteurs de la 5-alpha réductase pour prévenir le métabolisme de la testostérone en dihydrotestostérone.

Plusieurs études ont comparé l'ajout d'un antagoniste de la GnRH ou d'un agoniste de la GnRH, qui pourraient tous deux supprimer davantage la libération de gonadotrophines par rapport à la testostérone ou à la testostérone et aux progestatifs combinés.

Ces études n'ont montré aucune amélioration significative du taux de suppression des spermatozoïdes ou du délai de suppression lorsqu'il est ajouté à un régime contraceptif pour hommes (46). De même, l'ajout d'un inhibiteur de la 5-alpha réductase pour empêcher le métabolisme de la testostérone en dihydrotestostérone n'a pas amélioré l'effet global d'un régime contraceptif combiné (47).

## **II. Plus récemment, les molécules les plus prometteuses**

Les méthodes contraceptives hormonales masculines dans les essais cliniques ont principalement utilisé des gels, des injections ou des implants de testostérone (T), avec ou sans progestatif. L'ajout d'un progestatif à la testostérone augmente la proportion d'hommes qui diminuent leur concentration de spermatozoïdes à moins de 1 million/mL, un niveau compatible avec une efficacité contraceptive. Bien que les résultats de ces études soient prometteurs, des entretiens structurés avec des hommes sur trois continents suggèrent que de nombreux hommes préfèrent une pilule à une injection, résultats compatibles avec certaines données d'enquête. Le développement d'un contraceptif masculin oral est donc souhaitable pour maximiser l'adoption et l'impact des nouvelles méthodes contraceptives masculines.

Nous allons présenter ici deux molécules prometteuses dans le développement d'une contraception hormonale masculine par voie orale.

## A. DMA

**Ayoub et al., 2016. «Comparison of the single dose pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of two novel oral formulations of dimethandrolone undecanoate (DMAU): a potential oral, male contraceptive».**

En 2016 est publiée une étude sur la comparaison de la pharmacocinétique, de la pharmacodynamie et de l'innocuité d'une dose unique de deux nouvelles formulations orales d'undécanoate de diméthandrolone : un contraceptif masculin oral potentiel (48).

Contexte : In vivo, l'undécanoate de diméthandrolone (DMAU) est hydrolysé en DMA. Le DMA ne semble pas être aromatisé ou réduit en  $5\alpha$  in vivo, et peut donc être un androgène «épargnant la prostate». Le DMA se lie aux récepteurs des androgènes et de la progestérone. L'affinité de liaison relative du DMA, d'après des études de liaison aux récepteurs in vitro, est de 18 % celle de la progestérone au niveau du récepteur de la progestérone et de 400 % celle de la T au niveau du récepteur des androgènes. Par conséquent, le DMA agit comme un androgène très puissant avec une certaine activité progestative. Ce sont des caractéristiques idéales pour un contraceptif hormonal masculin à agent unique.

Dans des études précliniques, le DMAU oral a supprimé de manière réversible les gonadotrophines, la spermatogenèse et la fertilité chez les rongeurs tout en maintenant les effets androgènes. Des doses orales uniques de poudre en capsule de DMAU prises avec de la nourriture sont bien tolérées et efficaces pour supprimer à la fois la LH et la testostérone (T), mais l'absorption était faible. (49)

L'objectif dans cette étude était de comparer la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de deux nouvelles formulations de DMAU, dans l'huile de ricin et dans le SEDDS (*système d'administration de médicament qui utilise une microémulsion obtenue par des moyens chimiques plutôt que mécaniques*), avec la formulation en poudre précédemment testée.

Méthode : Le DMAU a été administré par voie orale à des volontaires masculins adultes en bonne santé dans deux centres médicaux universitaires. Pour chaque formulation testée dans cette étude en double aveugle contrôlée par placebo, dix hommes ont reçu des doses orales

uniques croissantes de DMAU (100 mg, 200 mg et 400 mg) et deux sujets ont reçu un placebo. Toutes les doses ont été évaluées à jeun et avec un repas riche en graisses.

Résultats : Les trois formulations ont été bien tolérées sans modifications cliniquement significatives des signes vitaux, de la numération globulaire ou de la chimie sérique.

Pour toutes les formulations, le DMA et le DMAU ont montré des concentrations maximales ( $p < 0,007$ ) et moyennes ( $p < 0,002$ ) plus élevées à la dose de 400 mg, par rapport à la dose de 200 mg. La formulation en poudre a entraîné une conversion plus faible de DMAU en DMA ( $p = 0,027$ ) par rapport aux formulations d'huile de ricin et de SEDDS. Le DMAU dans le SEDDS administré à jeun a entraîné des concentrations sériques plus élevées de DMA et de DMAU par rapport aux deux autres formulations. Les concentrations sériques de LH et d'hormones sexuelles ont été abaissées par toutes les formulations de 200 et 400 mg de DMAU lorsqu'elles étaient administrées avec de la nourriture, mais seule la formulation SEDDS a effectivement supprimé la T sérique lorsqu'elle était administrée à jeun.

En conclusion, les doses orales uniques de DMAU (jusqu'à 800 mg), chez des hommes en bonne santé, sont sans danger. Si les trois formulations de DMAU oral sont efficaces et bien tolérées lorsqu'elles sont administrées avec de la nourriture, le DMAU dans l'huile et le SEDDS ont augmenté la conversion en DMA, et le SEDDS peut avoir une certaine efficacité lorsqu'il est administré à jeun.

Compte tenu de ces découvertes prometteuses, le DMAU, formulé à base d'huile de ricin ou de poudre, est passé à l'étape suivante du développement contraceptif.

C'est en 2019 qu'une autre étude a été publiée par Thirumalai et al., qui évaluait l'innocuité du DMAU, sa tolérabilité et son efficacité en tant que prototype de pilule contraceptive masculine.(50)

**Thirumalai et al., 2019 « Effects of 28 Days of Oral Dimethandrolone Undecanoate in Healthy Men ».**

Il avait été émis comme hypothèse que le DMAU oral, administré avec de la nourriture, serait bien toléré et entraînerait une suppression significative, soutenue et dose-dépendante des gonadotrophines sériques et du T chez les hommes en bonne santé. De plus, comme le DMA

active puissamment le récepteur aux androgènes, malgré une suppression marquée de la T endogène, les hommes ne présenteraient pas de symptômes significatifs d'hypogonadisme si des concentrations adéquates de DMA étaient maintenues tout au long de la période de traitement.

Cette étude a été menée en double aveugle, randomisée, contrôlée contre placebo sur 100 hommes en bonne santé (de 18 à 50 ans) dans 2 centres médicaux universitaires.

Interventions : Les participants ont reçu du DMAU [0, 100, 200 ou 400 mg, formulé en huile de ricin/benzoate de benzyle (C) ou en poudre (P)] pendant 28 jours. Les sujets ont subi un échantillonnage pharmacocinétique de 24 heures les jours 1 et 28 et deux visites ambulatoires hebdomadaires tout au long du traitement.

Principaux critères de jugement : Les principaux critères de jugement étaient les paramètres d'innocuité et de tolérabilité (vitaux, données de laboratoire, humeur et scores de la fonction sexuelle) et les événements indésirables. Les critères de jugement secondaires étaient les profils pharmacocinétiques des médicaments et les effets pharmacodynamiques (LH sérique, FSH et hormones sexuelles).

Résultats : Quatre-vingt-deux sujets ont terminé l'étude et ont été inclus dans l'analyse. Il n'y a pas eu d'événements indésirables graves. Aucun changement cliniquement significatif développé dans les paramètres de laboratoire de sécurité. Un effet dose significatif a été observé pour le poids, l'hématocrite, le cholestérol à lipoprotéines de haute densité, l'intervalle QT corrigé et le désir sexuel. Les concentrations sériques moyennes de DMAU et de DMA sur 24 heures ont montré des augmentations liées à la dose ( $P < 0,001$ ). Les six sujets du groupe P400 et 12 des 13 sujets du groupe C400 ont obtenu une suppression marquée de la LH et de la FSH ( $<1,0$  UI/L) et de la T sérique ( $<50$  ng/dL).

Conclusion : L'administration orale quotidienne de DMAU pendant 28 jours chez des hommes en bonne santé est bien tolérée. Des doses  $\geq 200$  mg suppriment nettement la T, la LH et la FSH sériques. Ces résultats appuient d'autres tests du DMAU en tant que contraceptif masculin.

## B. Le 11 $\beta$ -MNTDC

**Wu et al., 2019 « Safety and Pharmacokinetics of Single-Dose Novel Oral Androgen 11 $\beta$ -Methyl-19-Nortestosterone-17 $\beta$ -Dodecylcarbonate in Men ».**

La deuxième molécule prometteuse en tant que contraceptif oral hormonal masculin est le 11 $\beta$ -méthyl-19-nortestostérone-17 $\beta$ -Dodécylcarbonate (51), un autre androgène à activité progestative. En 2019, est étudiée l'innocuité et la pharmacocinétique de ce composé. Le 11 $\beta$ -MNT est une testostérone modifiée structurellement et fonctionnellement similaire à la diméthandrolone (7 $\alpha$ ,11 $\beta$ -diméthyl-19-nortestostérone [DMA]).

Contexte : Le 11 $\beta$ -méthyl-19-nortestostérone-17 $\beta$ -dodécylcarbonate (11 $\beta$ -MNTDC) est un promédicament capable de se métaboliser en 11 $\beta$ -méthyl-19-nortestostérone (11 $\beta$ -MNT) qui possède des effets androgénique et progestatif.

Objectifs : Les objectifs de cette étude sont de quantifier la liaison du 11 $\beta$ -MNT aux récepteurs aux androgènes et à la progestérone et d'évaluer l'innocuité, la tolérabilité et la suppression des gonadotrophines sériques et de la testostérone par le 11 $\beta$ -MNTDC chez les hommes.

Conception et cadre : Études in vitro de liaison et de transactivation des récepteurs. Études randomisées, étude de phase I en double aveugle, contrôlée par placebo, à dose unique et à dose croissante dans deux centres médicaux universitaires.

Participants et intervention : Douze hommes volontaires en bonne santé ont été randomisés (cinq actifs, un placebo) à des doses orales uniques croissantes (100, 200, 400 et 800 mg) de 11 $\beta$ -MNTDC ou à un placebo administré avec ou sans nourriture.

Principaux critères d'évaluation : Liaison et activation des récepteurs humains in vitro au 11 $\beta$ -MNT/11 $\beta$ -MNTDC. Sécurité et tolérabilité, pharmacocinétique et quantification des gonadotrophines et de la testostérone sériques 24 heures après l'administration.

**Résultats** : Le 11 $\beta$ -MNT se lie et active les récepteurs humains aux androgènes et à la progestérone, mais le 11 $\beta$ -MNTDC possède une activité minimale. Des doses orales uniques de 11 $\beta$ -MNTDC ont été bien tolérées sans événements indésirables. L'administration de 11 $\beta$ -MNTDC avec de la nourriture a nettement augmenté les concentrations sériques moyennes de 11 $\beta$ -MNTDC et de 11 $\beta$ -MNT (P = 0,001 pour toutes les doses) par rapport au jeûne avec un effet significatif lié à la dose sur les concentrations sériques moyennes de médicament (P = 0,0001). Les doses de 200, 400 et de 800 mg ont significativement supprimé les concentrations sériques moyennes de testostérone (P = 0,05).

**Conclusions** : Une dose orale unique de 11 $\beta$ -MNTDC jusqu'à 800 mg administrée avec de la nourriture est sans danger et bien tolérée chez les hommes en bonne santé. Le médicament actif, le 11 $\beta$ -MNT possède une activité androgénique et progestative, il supprime rapidement la testostérone sérique et est un candidat prometteur en tant que contraceptif hormonal masculin oral à prise unique quotidienne.

En 2020, une étude complémentaire sur la même molécule est publiée :

**Yuen et al., 2020 « Daily Oral Administration of the Novel Androgen 11 $\beta$ -MNTDC Markedly Suppresses Serum Gonadotropins in Healthy Men ».**

**Rappel du contexte** : La 11 $\beta$ -méthyl-19-nortestostérone (11 $\beta$ -MNT) est une testostérone modifiée (T) à activité androgénique et progestative. Une dose orale unique du promédicament, le dodécylcarbonate de 11 $\beta$ -MNT (11 $\beta$ -MNTDC), a été bien tolérée chez les hommes en bonne santé (52). Le dodécylcarbonate de 11 $\beta$ -méthyl-19-nortestostérone (11 $\beta$ -MNTDC) est un contraceptif hormonal masculin candidat. Ce nouvel androgène est un promédicament biodisponible par voie orale du métabolite actif 11 $\beta$ -méthyl-19-nortestostérone (11 $\beta$ -MNT). Le 11 $\beta$ -MNT se lie avidement au récepteur des androgènes, plus de 10 fois plus avidement que la 5 $\alpha$ -dihydrotestostérone.

Des études précliniques démontrent que lorsque le 11 $\beta$ -MNTDC est administré à des rats castrés, les gonadotrophines sont supprimées, tandis que les poids de la prostate et des vésicules séminales et la masse corporelle maigre sont maintenus (53).

L'étude présentée précédemment réalisée sur 12 hommes, a rapporté que des doses orales uniques de 11 $\beta$ -MNTDC, jusqu'à 800 mg, étaient sûres et bien tolérées chez les hommes en bonne santé, et entraînaient une suppression réversible et dose-dépendante des concentrations

de testostérone à des doses de 200 mg ou plus lorsqu'elles étaient administrées avec de la nourriture. Ces résultats suggèrent que le 11 $\beta$ -MNTDC peut offrir la commodité d'une dose quotidienne unique.

Sur la base de ces résultats et des données encourageantes des études parallèles sur le DMAU oral, il a été testé l'hypothèse selon laquelle le 11 $\beta$ -MNTDC, administré par voie orale avec de la nourriture quotidiennement pendant 28 jours, serait sûr et bien toléré et supprimerait de manière réversible l'axe hypothalamo-hypophysio-testiculaire.

Méthodes : Une étude randomisée en double aveugle a été menée dans 2 centres médicaux universitaires. 42 hommes en bonne santé (18-50 ans) ont été randomisés pour recevoir un placebo oral ou du 11 $\beta$ -MNTDC, 200 ou 400 mg par jour, pendant 28 jours consécutifs.

Les critères de jugement principaux (innocuité et tolérabilité) ont été évalués deux fois par semaine. Les sujets ont subi des prélèvements sanguins en série sur 24 heures les jours 1 et 28 pour évaluer les critères de jugement secondaires : pharmacocinétique (concentrations sériques de médicament) ; pharmacodynamique du 11 $\beta$ -MNTDC (stéroïdes sexuels sériques et gonadotrophines) ; l'humeur et la fonction sexuelle (via des questionnaires validés).

Résultats : Le 11 $\beta$ -MNTDC a entraîné une augmentation liée à la dose des concentrations sériques de 11 $\beta$ -MNTDC et de 11 $\beta$ -MNT maintenue pendant 24 heures. L'administration de 11 $\beta$ -MNTDC a entraîné une suppression marquée des gonadotrophines sériques, de la T, de la T libre calculée, de l'œstradiol et de la SHBG pendant la période de traitement ( $P < 0,01$ ).

Il n'y a pas eu d'événements indésirables graves. Aucun participant n'a abandonné en raison d'un événement indésirable ou d'une anomalie des tests de laboratoire. Les effets indésirables pouvant être liés au 11 $\beta$ -MNTDC comprenaient la prise de poids, l'acné, les maux de tête, la fatigue et de légers changements d'humeur, 5 hommes ayant signalé une diminution de la libido et 3 une diminution de la fonction érectile/éjaculatoire. Le cholestérol sérique des lipoprotéines de basse densité, le poids (~ 2 kg), l'hématocrite et l'hémoglobine ont augmenté et le cholestérol sérique des lipoprotéines de haute densité a diminué dans les deux groupes 11 $\beta$ -MNTDC.

Conclusion : La 11 $\beta$ -MNTDC orale quotidienne pendant 28 jours chez des hommes en bonne santé a nettement supprimé les concentrations sériques de gonadotrophine et de T sans effets

indésirables graves. Ces résultats peuvent justifier une évaluation plus approfondie du 11 $\beta$ -MNTDC en tant que contraceptif oral masculin potentiel.

Au vu de ces résultats, une étude sur l'acceptabilité de ce contraceptif hormonal masculin expérimental a été mise en place en 2021.

**Nguyen et al., « Acceptability of the oral hormonal male contraceptive prototype, 11 $\beta$ -methyl-19-nortestosterone dodecylcarbonate (11 $\beta$ -MNTDC), in a 28-day placebo-controlled trial ».**

L'objectif était de déterminer la satisfaction des hommes et l'acceptabilité potentielle du dodécylcarbonate de 11 $\beta$ -méthyl-19-nortestostérone (11 $\beta$ -MNTDC) lorsqu'il est utilisé une fois par jour pendant 28 jours.(54)

Méthode : Les participants de l'essai clinique de phase 1 en double aveugle, randomisé, contrôlé par placebo ont été interrogés, examinant leur expérience et leur volonté d'utiliser quotidiennement le 11 $\beta$ -MNTDC par voie orale pour la contraception masculine.

Résultats : Sur 42 participants à l'essai, 40 (30 du groupe 11 $\beta$ -MNTDC, 10 du groupe placebo) ont répondu aux enquêtes de base et de fin de traitement.

Sur la base d'une expérience de 28 jours, peu ont cité des préoccupations de base concernant la sécurité et l'adhésion aux médicaments. Après le traitement, près des trois quarts (72,5 %) des participants ont déclaré être satisfaits du médicament à l'étude et presque tous (92,5 %) recommanderaient la méthode à d'autres. Plus de la moitié des participants seraient prêts à payer pour le médicament à l'étude (62,5 %) et ont indiqué que la méthode dépassait les attentes initiales (53,9 %). Près de 90% ont déclaré que la prise de la pilule était facile à retenir et n'interférait pas avec leurs routines quotidiennes. Environ un tiers des participants ont signalé des effets secondaires gênants (37 % 11 $\beta$ -MNTDC contre 20 % placebo,  $p = 0,45$ ). Étant donné le choix, 42 % des participants préféreraient une pilule quotidienne à des régimes injectables ou à un gel topique quotidien.

Conclusion : La majorité des participants à cet essai à court terme de 11 $\beta$ -MNTDC oral quotidien ont déclaré être satisfaits du régime, le recommanderaient à d'autres et paieraient pour utiliser le médicament comme CMH malgré certains effets secondaires gênants.

Le 11 $\beta$ -MNTDC par voie orale serait une méthode acceptable et préférable chez les hommes souhaitant une contraception masculine hormonale réversible. Ces données appuient d'autres essais de nouveaux contraceptifs masculins hormonaux oraux tels que le 11 $\beta$ -MNTDC.

D'autres modes d'administration que la voie orale ont également été étudiés récemment. Notamment en 2019, avec un essai clinique concernant un gel transdermique combiné de Nestorone et Testostérone. (55)

## C. Le gel combiné de Testostérone et Nestorone

**Anawalt et al., 2019. « Combined Nestorone-Testosterone Gel Suppresses Serum Gonadotropins to Concentrations Associated with Effective Hormonal Contraception in Men ».**

Nous avons vu, dans un essai clinique de 2009 qu'un progestatif, le gel Nestorone® (Nes), plus un gel de testostérone (T) diminuent les concentrations de spermatozoïdes à des niveaux associés à une contraception efficace chez les hommes normaux. Cependant, l'administration quotidienne de deux gels sur différentes parties du corps n'est pas pratique, et l'observance d'un tel régime pouvait à long terme s'avérer médiocre. Dans cet essai clinique, il est étudié un gel combiné de ces deux hormones.

L'objectif était de comparer l'efficacité de l'application quotidienne d'un seul gel combiné 8,3 mg de Nestorone + 62,5 mg de Testostérone par rapport à un gel 62,7 mg de Testostérone pour supprimer les concentrations sériques de FSH et de LH à  $\leq 1,0$  UI/L (un seuil associé à la suppression des concentrations de spermatozoïdes à moins de 1 million/ml et à une contraception efficace) et de comparer la pharmacocinétique des concentrations sériques de Nestorone et de Testostérone entre les groupes.

Les participants à l'étude, étaient 44 hommes âgés de 18 à 50 ans, issus de 2 centres, à Seattle et à Los Angeles. Les critères d'exclusion comprenaient toute maladie médicale chronique, y compris l'hypertension, les maladies cutanées graves et tout antécédent de dysfonctionnement de la reproduction, l'utilisation d'androgènes ou de stéroïdes anabolisants androgènes dans les 3 mois précédant la première visite de dépistage, la dépression modérée ou sévère.

Conception : Il a été mené un essai contrôlé en double aveugle de 28 jours sur 44 hommes en bonne santé randomisés pour recevoir quotidiennement un gel Nes-T ou T seul avec mesure des hormones au départ, pendant le traitement et au rétablissement.

Les dosages de T et Nes étaient basés sur des études précédentes de recherche de dose; la dose de testostérone dans cette étude a été réduite pour minimiser la probabilité d'acné androgénique observée chez certains hommes dans les études précédentes. Les participants à l'étude ont appliqué le gel sur les deux épaules tous les jours. Il leur a été demandé de ne pas se doucher pendant au moins deux heures après l'application du gel. Pendant toute l'étude, les hommes ont reçu pour instruction d'utiliser et de demander à toute partenaire sexuelle féminine d'utiliser une méthode de contraception fiable.

Résultats : Parmi les sujets qui répondaient aux critères d'inclusion prédéfinis, 84 % du groupe Nes-T ont diminué les concentrations sériques de gonadotrophines à  $\leq 1,0$  UI/L aux jours 21 à 28 contre 16,7 % dans le groupe T ( $p < 0,001$ ). Au jour 1, les concentrations de Nes ont augmenté de manière significative au-dessus de la ligne de base après 2 h et ont continué à augmenter jusqu'à 24 h après l'application du gel Nes-T. Les concentrations de Nes n'étaient pas détectables dans le groupe T. Les concentrations sériques totales de T ont augmenté et étaient significativement plus élevées dans le groupe gel T par rapport au groupe Nes-T à 24 h au jour 1 et aux jours 11, 14 et 21 ( $p < 0,01$ ). Il n'y a pas eu d'effets indésirables graves dans les deux groupes. Environ 80 % des sujets ont déclaré être satisfaits des deux gels.

Conclusion : Le gel Nes-T quotidien supprime efficacement et en toute sécurité les gonadotrophines sériques et est acceptable pour la plupart des hommes. Il devrait être étudié plus avant dans les essais d'efficacité de la contraception masculine hormonale. Mais l'étude était trop courte pour déterminer l'efficacité de ces gels à supprimer la spermatogenèse.

### **III. Problématiques liées à ces études**

#### **A. Économique**

Du point de vue du développement, un obstacle majeur au développement des contraceptifs hormonaux masculins a été le manque de financement pour soutenir les efforts d'essais cliniques. Les grandes sociétés pharmaceutiques et biotechnologiques ont essentiellement abandonné le domaine de la recherche et du développement des contraceptifs masculins au cours de la dernière décennie. Que cela soit dû à une préoccupation concernant les rendements financiers limités, à des obstacles réglementaires accrus potentiels autour de la sécurité d'un contraceptif pour les hommes, à une opposition religieuse, à un préjugé général selon lequel la planification familiale est un "problème féminin", ou à des poursuites judiciaires très médiatisées avec des effets secondaires inattendus des contraceptifs féminins, ce manque d'intérêt de la part de l'industrie pharmaceutique a gravement entravé l'introduction de nouveaux contraceptifs masculins sur le marché.

En raison du financement limité des partisans gouvernementaux et philanthropiques, la plupart des essais cliniques d'efficacité des contraceptifs masculins ont été relativement petits. Comme noté pour l'étude de Mommers et. al.(29), des essais cliniques beaucoup plus importants peuvent être possibles avec un soutien financier plus important de l'industrie pharmaceutique, permettant l'inclusion d'un groupe placebo pour évaluer plus précisément les effets secondaires et faire passer les produits potentiels à travers le processus réglementaire. De plus, en raison du temps nécessaire pour évaluer l'efficacité contraceptive, la plupart des essais cliniques à ce jour se sont appuyés sur des marqueurs de substitution de l'effet contraceptif, tels que les concentrations de spermatozoïdes, et peu d'essais ont été entrepris pour évaluer l'efficacité contraceptive et les taux d'échec(18)(34)(13). De tels essais d'efficacité à grande échelle sont essentiels à la fois pour faire avancer les produits dans le pipeline réglementaire et pour comprendre l'acceptabilité par les utilisateurs ciblés. (2)

## **B. Manque d'hétérogénéité parmi les participants**

La majorité des essais de contraceptifs hormonaux masculins n'ont recruté que des hommes avec des analyses de sperme de base normales (basées sur les critères de l'OMS). L'inclusion d'hommes ayant une motilité, une morphologie ou des concentrations de spermatozoïdes inférieures à la normale a été évitée, en raison de considérations éthiques concernant le risque théorique d'infertilité ultérieure avec l'utilisation d'un contraceptif expérimental. Cependant, la sous-fertilité n'est évidente que chez les hommes avec plus d'un paramètre de sperme inférieur à la normale (56). De plus, les méthodes hormonales se sont avérées entièrement réversibles et, à long terme, les utilisateurs potentiels sont susceptibles d'inclure des hommes avec des paramètres de sperme inférieurs à la normale. Un seul essai à ce jour a examiné l'effet d'un contraceptif hormonal masculin potentiel, dans ce cas des injections d'undécanoate de testostérone à action prolongée, sur les concentrations de spermatozoïdes d'hommes présentant des paramètres de sperme inférieurs à la normale (57). Reconnaisant que tous les hommes peuvent avoir un intérêt à utiliser un contraceptif masculin, cette étude a montré que les hommes avec des paramètres inférieurs à la normale répondaient de la même manière que les hommes avec une fonction spermatique de base normale et que tous les hommes avaient également retrouvé leur production de spermatozoïdes de base. Les grands essais de phase 3 des contraceptifs hormonaux masculins devront aborder la question de la réversibilité et de l'utilité chez les hommes avec des analyses de sperme "moins que parfaites".(2)

## **C. Différence de réponse**

D'un point de vue physiologique, un obstacle majeur au développement continu de la contraception est le manque de compréhension concernant la base de la variabilité de la suppression des spermatozoïdes chez les participants. Alors que la grande majorité des hommes diminuent systématiquement la concentration de spermatozoïdes jusqu'à une oligozoospermie sévère (<1 million / ml) ou une azoospermie, une minorité significative (10 à 15% des hommes) connaît une baisse de la concentration de spermatozoïdes mais n'atteint pas des niveaux suffisamment bas pour une efficacité contraceptive fiable. Des analyses limitées comparant les hommes qui suppriment et ne suppriment pas la spermatogenèse aux niveaux de contraception n'ont pas trouvé de différences significatives dans ces groupes, y compris des

facteurs de confusion potentiels tels que le poids, les concentrations d'hormones de base et la taille des testicules(58). Bien qu'il ait été démontré que la variation ethnique affecte de manière significative les réponses aux schémas contraceptifs, l'étiologie sous-jacente de ces différences reste inconnue (59) et les tentatives d'identification des différences génétiques, en particulier dans les polymorphismes du récepteur aux androgènes, n'ont pas réussi à expliquer les différences entre les hommes avec des degrés plus ou moins élevés de suppression du sperme (60) (61).

La suppression incomplète des gonadotrophines peut permettre une stimulation continue de la spermatogenèse(62) et pourrait expliquer la variabilité des réponses des hommes aux contraceptifs hormonaux masculins. Cependant, les analyses des gonadotrophines en cours de traitement dans plusieurs essais n'ont pas démontré de différence dans les niveaux de LH ou de FSH chez ceux qui atteignent l'azoo- ou l'oligozoospermie par rapport aux hommes qui n'y parviennent pas (63). De même, de faibles concentrations d'activité résiduelle des androgènes dans les testicules peuvent être suffisantes pour soutenir la spermatogenèse en cours, même lorsque les concentrations de testostérone circulante périphérique sont faibles (64). Il n'est pas clair s'il existe des différences dans le milieu hormonal intratesticulaire entre les hommes ayant des concentrations plus faibles ou plus élevées de spermatozoïdes dans leur éjaculat pendant un traitement contraceptif hormonal masculin, mais des études pilotes rétrospectives à ce jour n'ont pas systématiquement démontré cette différence(65)(66). Dans l'ensemble, nos connaissances sur les besoins hormonaux minimaux pour une spermatogenèse persistante chez l'homme sont encore limitées. (2)

#### **D. Observance en fonction de la méthode d'administration, savoir tirer des leçons de la contraception hormonale féminine**

Le choix contraceptif continue d'être un facteur majeur dans la mise en œuvre et l'efficacité des stratégies contraceptives. Malgré la grande variété d'options contraceptives pour les femmes, les voies d'administration orales sont les plus populaires aux États-Unis (67), mais ont un taux d'échec de 9 % la première année avec une utilisation typique. De plus, près de 40 % des femmes arrêtent d'utiliser un contraceptif oral au cours de la première année

d'utilisation (3). Le développement d'un contraceptif hormonal masculin nécessitant une administration orale ou transdermique quotidienne serait soumis aux mêmes préoccupations concernant l'observance régulière que les méthodes féminines orales. Compte tenu de la différence spectaculaire d'efficacité entre «l'utilisation parfaite» d'un contraceptif oral et «l'utilisation typique», chez les femmes, le risque de récupération transitoire de la spermatogenèse chez les hommes sur un contraceptif quotidien avec «l'utilisation typique» peut également limiter l'efficacité de ce contraceptif potentiel. L'utilisation d'options contraceptives injectables et implantables à long terme pour les femmes augmente. Ces méthodes de contraception à action plus longue dépendent moins de l'observance quotidienne et ont des taux d'efficacité similaires à la fois avec une «utilisation parfaite» et une «utilisation typique». (3) Cependant, même dans les études utilisant de l'undécanoate de testostérone injectable à action prolongée, de rares cas de spermatogenèse rebond se sont produits, entraînant un taux d'échec de 1,1 % sur 30 mois d'utilisation (17) . L'historique des modes d'utilisation et de l'efficacité des contraceptifs chez les femmes peut aider à orienter le développement de la contraception chez les hommes, suggérant que les méthodes quotidiennes peuvent souvent être préférées, mais que les méthodes à action prolongée sont très probablement plus efficaces (68). Notamment, les contraceptifs hormonaux masculins actuels en développement reflètent l'importance de fournir de multiples options aux patients, avec le développement continu de gels quotidiens, prise quotidienne de contraceptifs oraux, d'injections à longue durée d'action (semaines-mois) et d'implants pouvant durer jusqu'à un an. (2)

## **E. Risques et bénéfices de la contraception hormonale masculine**

Des options contraceptives supplémentaires pour les hommes pourraient avoir des avantages significatifs et importants pour la santé publique en prévenant les grossesses non planifiées. Cependant, pour l'approbation réglementaire, les risques et les avantages pour l'utilisateur individuel doivent être soigneusement évalués. Bien qu'aucun essai à ce jour n'ait dépassé 2,5 ans d'utilisation, ce qui limite notre compréhension des risques et des avantages à long terme, les études cliniques menées au cours des dernières décennies indiquent des domaines nécessitant une étude plus approfondie. Il a été démontré que la thérapie à la testostérone chez les hommes hypogonadiques augmente considérablement la masse corporelle maigre, diminue la masse grasse et améliore la fonction sexuelle (69). Des études contraceptives chez des

hommes eugonadiques utilisant des régimes supraphysiologiques à base de testostérone ont montré des changements similaires dans la masse corporelle maigre, la masse grasse et la fonction sexuelle (70), mais les régimes qui incluent des doses plus faibles de testostérone sont moins susceptibles de produire de tels changements. De plus, l'impact de l'ajout d'un progestatif à la testostérone sur la composition corporelle, la fonction sexuelle et l'humeur peut être important et varier selon le type de progestatif utilisé. Par exemple, une étude antérieure associant le progestatif oral lévonorgestrel à la testostérone a démontré que l'ajout de lévonorgestrel atténuait certains des effets bénéfiques de la testostérone sur la composition corporelle (26). Il a été démontré que la thérapie à la testostérone, tant chez les hommes hypogonadiques que lorsqu'elle est utilisée comme contraceptif hormonal masculin, augmente significativement la densité minérale osseuse, bien que les données sur la densité minérale osseuse avec l'utilisation d'un contraceptif hormonal masculin soient assez limitées. Les données s'accumulent selon lesquelles le maintien de la densité minérale osseuse chez les hommes repose au moins en partie sur l'aromatisation de la testostérone en œstradiol (71). Par conséquent, les stéroïdes conçus pour le développement de contraceptifs qui arrêtent la production endogène de testostérone nécessiteront une évaluation minutieuse de leurs effets sur les os.

L'évaluation des effets secondaires des schémas contraceptifs hormonaux masculins peut être difficile, car les études sur les contraceptifs plus vastes et plus longues ont rarement inclus un groupe témoin. De plus, les régimes combinés utilisant de la testostérone et un progestatif peuvent avoir des différences significatives dans les effets secondaires en raison du progestatif utilisé (72). Dans la plus grande étude sur la contraception à ce jour, réalisée en Chine avec des injections mensuelles d'undécanoate de testostérone, les effets secondaires les plus fréquents étaient l'acné, survenant chez 7 % des sujets (18). De nombreuses autres études contraceptives plus petites utilisant la testostérone, avec ou sans progestérone, ont continué à montrer que l'acné était l'effet secondaire le plus courant (73). Parmi les autres effets secondaires courants, citons la modification du poids corporel, une modification mineure des lipides caractérisée par une diminution du HDL, du LDL et du cholestérol total, ainsi que des changements d'humeur(22) (29). Il est important de noter qu'aucune étude sur la contraception menée à ce jour n'a révélé d'augmentation de la morbidité cardiovasculaire ou des événements thromboemboliques, même si elle n'est pas alimentée pour évaluer les résultats de la maladie. De toute évidence, cependant, des essais plus vastes et plus longs sont nécessaires pour évaluer le risque de ces paramètres et d'autres paramètres liés aux maladies.

## Partie 3 : CONCLUSION

De nombreuses études confirment l'acceptabilité, l'innocuité et l'efficacité des prototypes de schémas contraceptifs hormonaux masculins, mais les progrès de la dernière décennie ont été lents. D'un point de vue scientifique, les deux principaux défis qui ont bloqué la commercialisation d'un régime contraceptif hormonal masculin sont le manque d'efficacité constante chez tous les utilisateurs et le défi des modalités d'administration. Ces défis, et la barre réglementaire suffisamment élevée pour la sécurité, ont considérablement diminué le soutien pharmaceutique majeur pour le développement de contraceptifs hormonaux masculins au cours de la dernière décennie. (74)

La population mondiale continue de monter en flèche et les grossesses non désirées continuent de représenter la moitié de toutes les grossesses. Il est clair que de nouvelles options contraceptives réversibles pour les hommes sont nécessaires pour permettre aux hommes et aux femmes de jouer un rôle actif dans la planification familiale. La décision de la Cour suprême des États-Unis contre l'avortement a de nouveau déclenché l'appel à la contraception masculine. Le partage des risques de la contraception entre partenaires et «l'autonomie reproductive pour tous» sont des enjeux éthiques.

De plus, les écologistes alertent sur le fait que la surpopulation consomme des ressources. Les progrès médicaux se traduisent par une augmentation de l'espérance de vie et doivent être associés à la contraception.

Il serait important que la résistance de l'industrie pharmaceutique à devenir des partenaires de la contraception masculine soit surmontée par des subventions financières publiques et la demande populaire.

Pour conclure, il est aussi important de noter que ces dernières années une certaine peur des traitements hormonaux s'est développée. Ainsi, on assiste chez les femmes à de plus en plus de changement de méthodes contraceptives en faveur des méthodes non-hormonales. Ce changement de direction pourrait entacher le développement de régimes contraceptifs hormonaux masculins.

Alors dans ce contexte la contraception hormonale masculine verra-t-elle le jour ?

# Bibliographie

1. Antonietta C, Giulia G, Marta B, Cristina MM. Advances in male hormonal contraception. *Indian J Med Res.* nov 2014;140(Suppl 1):S58- 62.
2. Roth MY, Page ST, Bremner WJ. Male Hormonal Contraception: Looking Back and Moving Forward. *Andrology.* janv 2016;4(1):4- 12.
3. Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception.* mai 2011;83(5):397- 404.
4. Darney PD. Family planning and the future. *Am J Obstet Gynecol.* oct 2011;205(4 Suppl):S26-28.
5. Thirumalai A, Amory JK. Emerging Approaches to Male Contraception. *Fertil Steril.* juin 2021;115(6):1369- 76.
6. Heinemann K, Saad F, Wiesemes M, White S, Heinemann L. Attitudes toward male fertility control: results of a multinational survey on four continents. *Human Reproduction.* 1 févr 2005;20(2):549- 56.
7. Glasier A. Acceptability of contraception for men: a review. *Contraception.* nov 2010;82(5):453- 6.
8. Martin CW, Anderson RA, Cheng L, Ho PC, van derSpuy Z, Smith KB, et al. Potential impact of hormonal male contraception: cross-cultural implications for development of novel preparations. *Human Reproduction.* mars 2000;15(3):637- 45.
9. testicule-Morphologie.pdf [Internet]. [cité 16 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.histologistes.org/CHEC/images/pedago/3meCYCLE/testicule-Morphologie.pdf>
10. Pedron P, Traxer O, Haab F, Farres MT, Tligui M, Thibault P, et al. Glandes de Cowper : aspects anatomique, physiologique et pathologique. *Progrès en Urologie* 1997, 7: 563-569
11. Cellules souches et spermatogenèse | Le monde en images [Internet]. [cité 23 mai 2023]. Disponible sur: <https://monde.ccdmd.qc.ca/ressource/?id=121368&demande=desc>
12. Handelsman DJ. Male Contraception. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., éditeurs. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [cité 24 févr 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279094/>
13. World Health Organization Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia and oligozoospermia in normal men. *Fertility and Sterility.* 1 avr 1996;65(4):821- 9.
14. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia in normal men. World Health Organization Task Force on methods for the regulation of male fertility. *Lancet.* 20 oct 1990;336(8721):955- 9.
15. World Health Organization Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia and oligozoospermia in normal men. *Fertil Steril.* avr 1996;65(4):821- 9.

16. Nieschlag E, 10th Summit Meeting Group. 10th Summit Meeting consensus: recommendations for regulatory approval for hormonal male contraception. October 22-23, 2006. *Contraception*. mars 2007;75(3):166- 7.
17. Gu YQ, Wang XH, Xu D, Peng L, Cheng LF, Huang MK, et al. A multicenter contraceptive efficacy study of injectable testosterone undecanoate in healthy Chinese men. *J Clin Endocrinol Metab*. févr 2003;88(2):562- 8.
18. Gu Y, Liang X, Wu W, Liu M, Song S, Cheng L, et al. Multicenter contraceptive efficacy trial of injectable testosterone undecanoate in Chinese men. *J Clin Endocrinol Metab*. juin 2009;94(6):1910- 5.
19. Pangkahila W. Reversible azoospermia induced by an androgen-progestin combination regimen in Indonesian men. *Int J Androl*. août 1991;14(4):248- 56.
20. Gu YQ, Wang XH, Xu D, Peng L, Cheng LF, Huang MK, et al. A multicenter contraceptive efficacy study of injectable testosterone undecanoate in healthy Chinese men. *J Clin Endocrinol Metab*. févr 2003;88(2):562- 8.
21. Amory JK. Male hormonal contraceptive passes efficacy test in China. *Nat Rev Endocrinol*. juill 2009;5(7):359- 60.
22. Liu PY, Swerdloff RS, Christenson PD, Handelsman DJ, Wang C, Hormonal Male Contraception Summit Group. Rate, extent, and modifiers of spermatogenic recovery after hormonal male contraception: an integrated analysis. *Lancet*. 29 avr 2006;367(9520):1412- 20.
23. Meriggiola MC, Bremner WJ, Paulsen CA, Valdiserri A, Incorvaia L, Motta R, et al. A combined regimen of cyproterone acetate and testosterone enanthate as a potentially highly effective male contraceptive. *J Clin Endocrinol Metab*. août 1996;81(8):3018- 23.
24. Anawalt BD, Bebb RA, Bremner WJ, Matsumoto AM. A lower dosage levonorgestrel and testosterone combination effectively suppresses spermatogenesis and circulating gonadotropin levels with fewer metabolic effects than higher dosage combinations. *J Androl*. 1999;20(3):407- 14.
25. Bebb RA, Anawalt BD, Christensen RB, Paulsen CA, Bremner WJ, Matsumoto AM. Combined administration of levonorgestrel and testosterone induces more rapid and effective suppression of spermatogenesis than testosterone alone: a promising male contraceptive approach. *J Clin Endocrinol Metab*. févr 1996;81(2):757- 62.
26. Herbst KL, Anawalt BD, Amory JK, Matsumoto AM, Bremner WJ. The male contraceptive regimen of testosterone and levonorgestrel significantly increases lean mass in healthy young men in 4 weeks, but attenuates a decrease in fat mass induced by testosterone alone. *J Clin Endocrinol Metab*. mars 2003;88(3):1167- 73.
27. Anderson RA, Baird DT. Male contraception. *Endocr Rev*. déc 2002;23(6):735- 62.
28. Brady BM, Amory JK, Perheentupa A, Zitzmann M, Hay CJ, Apter D, et al. A multicentre study investigating subcutaneous etonogestrel implants with injectable testosterone decanoate as a potential long-acting male contraceptive. *Hum Reprod*. janv 2006;21(1):285- 94.
29. Mommers E, Kersemaekers WM, Elliesen J, Kepers M, Apter D, Behre HM, et al. Male hormonal contraception: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. juill 2008;93(7):2572- 80.
30. Kinniburgh D, Anderson RA, Baird DT. Suppression of spermatogenesis with desogestrel and testosterone pellets is not enhanced by addition of finasteride. *J Androl*. 2001;22(1):88- 95.

31. Kinniburgh D, Zhu H, Cheng L, Kicman AT, Baird DT, Anderson RA. Oral desogestrel with testosterone pellets induces consistent suppression of spermatogenesis to azoospermia in both Caucasian and Chinese men. *Hum Reprod.* juin 2002;17(6):1490- 501.
32. Kamischke A, Heuermann T, Krüger K, von Eckardstein S, Schellschmidt I, Rübiger A, et al. An effective hormonal male contraceptive using testosterone undecanoate with oral or injectable norethisterone preparations. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 2002;87(2):530- 9.
33. Meriggiola MC, Costantino A, Saad F, D'Emidio L, Morselli Labate AM, Bertaccini A, et al. Norethisterone enanthate plus testosterone undecanoate for male contraception: effects of various injection intervals on spermatogenesis, reproductive hormones, testis, and prostate. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2005;90(4):2005- 14.
34. Turner L, Conway AJ, Jimenez M, Liu PY, Forbes E, McLachlan RI, et al. Contraceptive efficacy of a depot progestin and androgen combination in men. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 2003;88(10):4659- 67.
35. The low gonadotropin-independent constitutive production of testicular testosterone is sufficient to maintain spermatogenesis - PubMed [Internet]. [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14585929/>
36. Nieschlag E. Clinical trials in male hormonal contraception. *Contraception.* nov 2010;82(5):457- 70.
37. Kamischke A, Nieschlag E. Progress towards hormonal male contraception. *Trends Pharmacol Sci.* janv 2004;25(1):49- 57.
38. Mahabadi V, Amory JK, Swerdloff RS, Bremner WJ, Page ST, Sitruk-Ware R, et al. Combined transdermal testosterone gel and the progestin norethisterone suppresses serum gonadotropins in men. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 2009;94(7):2313- 20.
39. Behre HM, Zitzmann M, Anderson RA, Handelsman DJ, Lestari SW, McLachlan RI, et al. Efficacy and Safety of an Injectable Combination Hormonal Contraceptive for Men. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 2016;101(12):4779- 88.
40. Waites GMH. Development of methods of male contraception: impact of the World Health Organization Task Force. *Fertil Steril.* juill 2003;80(1):1- 15.
41. Harper MJK. Public-private partnerships advance contraceptive research and development. *Contraception.* oct 2008;78(4 Suppl):S36-41.
42. Nieschlag E, Kumar N, Sitruk-Ware R. 7 $\alpha$ -methyl-19-nortestosterone (MENTR): the population council's contribution to research on male contraception and treatment of hypogonadism. *Contraception.* mars 2013;87(3):288- 95.
43. Liu PY, McLachlan RI. Male hormonal contraception: so near and yet so far. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 2008;93(7):2474- 6.
44. Nieschlag E. Hormonal male contraception: end of a dream or start of a new era? *Endocrine.* juin 2013;43(3):535- 8.
45. Surampudi P, Page ST, Swerdloff RS, Nya-Ngatchou JJ, Liu PY, Amory JK, et al. Single, Escalating Dose Pharmacokinetics, Safety and Food Effects of a New Oral Androgen Dimethandrolone Undecanoate in Man: A prototype oral male hormonal contraceptive. *Andrology.* juill 2014;2(4):579- 87.

46. Bagatell CJ, Matsumoto AM, Christensen RB, Rivier JE, Bremner WJ. Comparison of a gonadotropin releasing-hormone antagonist plus testosterone (T) versus T alone as potential male contraceptive regimens. *J Clin Endocrinol Metab.* août 1993;77(2):427- 32.
47. Novel male hormonal contraceptive combinations: the hormonal and spermatogenic effects of testosterone and levonorgestrel combined with a 5alpha-reductase inhibitor or gonadotropin-releasing hormone antagonist - PubMed [Internet]. [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15509637/>
48. Ayoub R, Page ST, Swerdloff RS, Liu PY, Amory JK, Leung A, et al. COMPARISON OF THE SINGLE-DOSE PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS, AND SAFETY OF TWO NOVEL ORAL FORMULATIONS OF DIMETHANDROLONE UNDECANOATE (DMAU): A POTENTIAL ORAL, MALE CONTRACEPTIVE. *Andrology.* mars 2017;5(2):278- 85.
49. Surampudi P, Page ST, Swerdloff RS, Nya-Ngatchou JJ, Liu PY, Amory JK, et al. Single, escalating dose pharmacokinetics, safety and food effects of a new oral androgen dimethandrolone undecanoate in man: a prototype oral male hormonal contraceptive. *Andrology.* juill 2014;2(4):579- 87.
50. Thirumalai A, Ceponis J, Amory JK, Swerdloff R, Surampudi V, Liu PY, et al. Effects of 28 Days of Oral Dimethandrolone Undecanoate in Healthy Men: A Prototype Male Pill. *J Clin Endocrinol Metab.* 24 sept 2018;104(2):423- 32.
51. Wu S, Yuen F, Swerdloff RS, Pak Y, Thirumalai A, Liu PY, et al. Safety and Pharmacokinetics of Single-Dose Novel Oral Androgen 11 $\beta$ -Methyl-19-Nortestosterone-17 $\beta$ -Dodecylcarbonate in Men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 mars 2019;104(3):629- 38.
52. Yuen F, Thirumalai A, Pham C, Swerdloff RS, Anawalt BD, Liu PY, et al. Daily Oral Administration of the Novel Androgen 11 $\beta$ -MNTDC Markedly Suppresses Serum Gonadotropins in Healthy Men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 mars 2020;105(3):e835-847.
53. Attardi BJ, Marck BT, Matsumoto AM, Koduri S, Hild SA. Long-term effects of dimethandrolone 17 $\beta$ -undecanoate and 11 $\beta$ -methyl-19-nortestosterone 17 $\beta$ -dodecylcarbonate on body composition, bone mineral density, serum gonadotropins, and androgenic/anabolic activity in castrated male rats. *J Androl.* 2011;32(2):183- 92.
54. Nguyen BT, Yuen F, Farrant M, Thirumalai A, Fernando F, Amory JK, et al. Acceptability of the oral hormonal male contraceptive prototype, 11 $\beta$ -methyl-19-nortestosterone dodecylcarbonate (11 $\beta$ -MNTDC), in a 28-day placebo-controlled trial. *Contraception.* nov 2021;104(5):531- 7.
55. Anawalt BD, Roth MY, Ceponis J, Surampudi V, Amory JK, Swerdloff RS, et al. Combined Nestorone-Testosterone Gel Suppresses Serum Gonadotropins to Concentrations Associated with Effective Hormonal Contraception in Men. *Andrology.* nov 2019;7(6):878- 87.
56. Guzick DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Brazil CK, Nakajima ST, Coutifaris C, et al. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. *N Engl J Med.* 8 nov 2001;345(19):1388- 93.
57. Nieschlag E. Male hormonal contraception. *Handb Exp Pharmacol.* 2010;(198):197- 223.
58. Handelsman DJ, Farley TM, Peregoudov A, Waites GM. Factors in nonuniform induction of azoospermia by testosterone enanthate in normal men. World Health Organization Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility. *Fertil Steril.* janv 1995;63(1):125- 33.
59. Ilani N, Liu PY, Swerdloff RS, Wang C. Does ethnicity matter in male hormonal contraceptive efficacy? *Asian J Androl.* juill 2011;13(4):579- 84.

60. Eckardstein SV, Schmidt A, Kamischke A, Simoni M, Gromoll J, Nieschlag E. CAG repeat length in the androgen receptor gene and gonadotrophin suppression influence the effectiveness of hormonal male contraception. *Clin Endocrinol (Oxf)*. nov 2002;57(5):647- 55.
61. Yu B, Handelsman DJ. Pharmacogenetic polymorphisms of the AR and metabolism and susceptibility to hormone-induced azoospermia. *J Clin Endocrinol Metab*. sept 2001;86(9):4406- 11.
62. Roth MY, Ilani N, Wang C, Page ST, Bremner WJ, Swerdloff RS, et al. Characteristics associated with suppression of spermatogenesis in a male hormonal contraceptive trial using testosterone and Nestorone(®) gels. *Andrology*. nov 2013;1(6):899- 905.
63. McLachlan RI, Robertson DM, Pruyers E, Ugoni A, Matsumoto AM, Anawalt BD, et al. Relationship between serum gonadotropins and spermatogenic suppression in men undergoing steroidal contraceptive treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. janv 2004;89(1):142- 9.
64. Roth MY, Lin K, Amory JK, Matsumoto AM, Anawalt BD, Snyder CN, et al. Serum LH correlates highly with intratesticular steroid levels in normal men. *J Androl*. 2010;31(2):138- 45.
65. Matthiesson KL, Stanton PG, O'Donnell L, Meachem SJ, Amory JK, Berger R, et al. Effects of testosterone and levonorgestrel combined with a 5alpha-reductase inhibitor or gonadotropin-releasing hormone antagonist on spermatogenesis and intratesticular steroid levels in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*. oct 2005;90(10):5647- 55.
66. Kamischke A, Venherm S, Plöger D, von Eckardstein S, Nieschlag E. Intramuscular testosterone undecanoate and norethisterone enanthate in a clinical trial for male contraception. *J Clin Endocrinol Metab*. janv 2001;86(1):303- 9.
67. Mosher WD, Jones J. Use of contraception in the United States: 1982-2008. *Vital Health Stat 23*. août 2010;(29):1- 44.
68. Secura GM, Madden T, McNicholas C, Mullersman J, Buckel CM, Zhao Q, et al. Provision of no-cost, long-acting contraception and teenage pregnancy. *N Engl J Med*. 2 oct 2014;371(14):1316- 23.
69. Wang C, Swerdloff RS. Hormonal Approaches to Male contraception. *Curr Opin Urol*. nov 2010;20(6):520- 4.
70. Sjögren B, Gottlieb C. Testosterone for male contraception during one year: attitudes, well-being and quality of sex life. *Contraception*. juill 2001;64(1):59- 65.
71. Finkelstein JS, Lee H, Burnett-Bowie SAM, Pallais JC, Yu EW, Borges LF, et al. Gonadal steroids and body composition, strength, and sexual function in men. *N Engl J Med*. 12 sept 2013;369(11):1011- 22.
72. Ilani N, Swerdloff RS, Wang C. Male hormonal contraception: potential risks and benefits. *Rev Endocr Metab Disord*. juin 2011;12(2):107- 17.
73. Ilani N, Roth MY, Amory JK, Swerdloff RS, Dart C, Page ST, et al. A New Combination of Testosterone and Nestorone Transdermal Gels for Male Hormonal Contraception. *J Clin Endocrinol Metab*. oct 2012;97(10):3476- 86.
74. Dorman E, Bishai D. Demand for male contraception. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. oct 2012;12(5):605- 13.

## SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.*