

# Les vaccins contraceptifs

[D. Bellet](#)

## Introduction

Bien qu'il existe déjà de nombreuses méthodes contraceptives, celles-ci ne répondent pas à l'attente de tous les individus qui ont une culture, une religion ou un mode de vie éminemment variable. De plus, la plupart des méthodes actuelles procèdent par action pharmacologique sur une cellule ou un organe impliqué dans la reproduction. L'altération ou l'inhibition d'une fonction physiologique provoquée par ces méthodes aboutit non seulement à un contrôle de la fertilité mais induit aussi des effets adverses variés et de moins en moins bien acceptés, en particulier par les femmes les utilisant pendant plusieurs années.

Depuis plus de 150 ans et de façon quasi inespérée, les vaccins ont démontré leur grande efficacité à contrôler les maladies infectieuses. Un tel succès a stimulé les chercheurs à développer de nouveaux vaccins pour le contrôle de la fertilité (VCFs) en espérant que ceux-ci seraient efficaces et dénués d'effets adverses pour venir compléter les méthodes actuelles.

En théorie, les avantages que devrait avoir un VCF sur les autres méthodes sont les suivants : (a) pas d'activité pharmacologique et d'effets adverses associés ; (b) une action prolongée après une à deux injections ; (c) une réversibilité potentielle ; (d) un coût de production peu élevé et un mode de délivrance à travers des structures médicales existantes. La réalisation de ces objectifs repose d'abord sur l'identification de molécules impliquées dans le système de reproduction et dont la neutralisation par voie immunologique provoque un contrôle de la fertilité efficace, dénué d'effets adverses et compatible avec les convictions personnelles de chacun. Le développement de VCFs implique également le développement de modèles animaux relevant pour effectuer les études précliniques d'innocuité et d'efficacité.

## Les cibles potentielles des vaccins pour le contrôle de la fertilité.

La reproduction humaine résulte de mécanismes très complexes impliquant de nombreuses molécules. Certaines de ces molécules appartiennent à l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique et sont la cible d'agents pharmacologiques conduisant à un contrôle de la fertilité avec l'induction d'effets adverses parfois mal acceptés.

Si on veut éviter de tels effets, il est alors nécessaire d'identifier des cibles spécifiques dont l'inhibition immunologique aura un effet unique sur le contrôle de la fertilité. Idéalement, de telles cibles doivent avoir les caractéristiques suivantes : elles doivent correspondre à des molécules nécessaires à la reproduction ; ces molécules ne doivent pas être présentes sur des cellules qui ne sont pas directement impliquées dans la reproduction ;

ces cibles doivent être accessibles aux molécules ou aux cellules effectrices du système immunitaire ; ces molécules doivent être localisées dans un site où une réaction immunologique spécifique et contrôlée n'aura

pas d'effets adverses ; ces molécules ne devront être présentes que de façon transitoire ou en faible concentration.

Plusieurs molécules correspondent à ces critères et notamment des protéines de membranes du sperme, des protéines de la zone pellucide qui entoure l'ovocyte, des protéines de membrane du trophoblaste. Ce tissu est un composant du blastocyste au moment de l'implantation de l'oeuf et du placenta dès le début de la grossesse. Le trophoblaste sécrète notamment une hormone, l'hormone chorionique gonadotrope ou hCG qui peut servir de cibles à un VCF. Des expériences effectuées chez l'animal ont démontré que ces différentes molécules, éventuellement modifiées, sont capables d'induire une réponse immune qui neutralise leur activité biologique ou détruit leur structure, induisant alors une réduction ou une inhibition de la fertilité. Les résultats les plus significatifs obtenus expérimentalement chez l'animal et dans quelques cas chez l'homme sont présentés dans le paragraphe suivant.

## **Les recherches actuelles sur les vaccins pour le contrôle de la fertilité.**

Malgré l'intérêt évident de VCFs, le nombre d'institutions ou d'équipes travaillant sur de tels vaccins est encore limité. Avec l'identification de nouvelles cibles potentielles, ce nombre commence cependant à augmenter et, observation significative, de puissantes compagnies pharmaceutiques et de nouvelles sociétés de biotechnologies travaillent sur le développement de VCFs. Actuellement, les recherches les plus avancées sont effectués sur les vaccins dirigés contre l'hCG.

### **Le développement de vaccins anti-hCG**

L'hormone chorionique gonadotrope ou hCG est une hormone dimérique composée de l'association non covalente d'une sous-unité alpha (hCG $\alpha$ ) de 92 acides aminés et d'une sous-unité beta (hCG $\beta$ ) de 145 acides aminés. Cette hormone complexe constitue une cible privilégiée de VCFs pour plusieurs raisons. En premier lieu, l'hCG est l'une des premières molécules produites après la fécondation: en fait, les ARN messagers correspondant aux sous-unités de l'hCG sont détectables dans les quelques heures qui suivent l'implantation, dès le stade 4-8 cellules (1).

Cette observation indique qu'un vaccin anti-hCG agit potentiellement avant l'implantation de l'oeuf fécondé et donc avant la grossesse qui nécessite une telle implantation. Par ailleurs, des données récentes suggèrent que des anticorps anti-hCG sont naturellement produits par certains sujets (2). Enfin, il a été clairement montré qu'une interruption du processus de reproduction intervient très précocement dans 22% des cas de fécondation avant même l'évidence clinique d'une grossesse (3).

Toutes ces observations suggèrent qu'un vaccin anti-hCG agissant très précocement mime l'un des processus naturels employés pour le contrôle de la fertilité dans l'espèce humaine. A côté de cet avantage qui n'est pas sans implication sur le plan éthique, culturel ou religieux, un vaccin anti-hCG présente aussi l'intérêt majeur de neutraliser une hormone présente uniquement au cours de la grossesse chez les femmes en âge de procréer. Le développement de vaccins anti-hCG présente cependant plusieurs difficultés qui doivent être résolues. Le premier de ces problèmes concerne l'efficacité. Comme tout autre vaccin pour le contrôle de la fertilité, il est souhaitable qu'un vaccin anti-hCG ait une efficacité chez au moins 95% des sujets, un pourcentage rarement atteint par les vaccins dirigés contre les bactéries ou les virus. Le second problème concerne la spécificité d'un vaccin anti-hCG.

En effet, cette hormone a une structure peptidique très proche de celle présentée par l'hormone lutéinisante (LH), l'hormone folliculostimulante (FSH) et l'hormone thyroïdostimulante (TSH). Ces quatre hormones ont la même sous-unité alpha et leurs sous-unités alpha présentent d'étroites homologies. Par exemple, la sous-unité LH $\beta$  a une homologie de 82% avec la sous-unité hCG $\beta$ . Par contre, l'hCG $\beta$  a une portion carboxyl-terminale ou CTP de 24 acides aminés qui est absente sur la LH $\beta$  (4). Compte-tenu de ces fortes

homologies, il est apparu nécessaire de définir des immunogènes induisant la formation d'anticorps anti-hCG ne reconnaissant pas la LH.

A partir de 1974, un premier vaccin anti-hCG a été développé par le groupe de G.P. Talwar qui travaille à l'Institut National d'Immunologie de New Delhi. Ce vaccin "prototype" était constitué de la sous-unité hCGb couplée à l'anatoxine tétanique (AT). A la suite d'études encourageantes effectuées chez l'animal et notamment chez le babouin, les premiers essais cliniques chez la femme ont été effectués en 1976 dans cinq pays (Inde, Finlande, Suède, Chili et Brésil). Cependant, les taux d'anticorps observés chez un quart des sujets étaient trop faibles pour assurer une protection efficace (5). Cette faible efficacité pouvait être notamment due à l'emploi de l'AT comme protéine porteuse.

En effet, la réponse contre un antigène couplé à une protéine contre laquelle le sujet a déjà été immunisé induit un phénomène dénommé par les immunologistes "suppression épitopique" et conduit à une faible réponse contre l'antigène. La plupart des sujets étant immunisés contre l'AT, il apparaissait nécessaire de modifier la composition vaccinale de cette première formulation. A partir de 1986, l'équipe de G.P. Talwar a expérimenté de nouveaux vaccins basés sur la combinaison de chaînes a ou b d'origine ovine et d'hCGb avec l'anatoxine tétanique et la chaîne b de la toxine cholérique comme protéines porteuses (6).

Des essais d'efficacité ont été effectués en Inde dans trois centres à partir de 1990. En 1992, G.P. Talwar rapporte qu'une seule grossesse a été observée sur 750 cycles. Par ailleurs, le vaccin est réversible lorsque le taux d'anticorps chute en dessous de 10 ng/ml alors qu'un taux supérieur à 50 ng/ml semble protecteur. L'approche de G.P. Talwar a cependant été critiquée sur la base d'une faible spécificité des immunogènes utilisés: comme cela a été préalablement décrit, la sous-unité hCGb présente de fortes homologies avec la LHb, la FSHb ou la TSHb. De plus, la sous-unité a d'origine ovine a également une structure proche de l'hCGa. Il apparaissait donc nécessaire d'utiliser un immunogène plus spécifique (7).

Pour atteindre cet objectif, le groupe de V. Stevens de l'Université de l'Ohio aux Etats-Unis a développé un vaccin basé sur un peptide synthétique de 37 acides aminés et de structure analogue à l'extrémité carboxyl-terminale de la sous-unité hCGb. Les résultats préliminaires d'un essai phase I effectué en Australie par l'équipe de W.R. Jones ont été publiés en 1988 et suggèrent que ce peptide couplé avec l'anatoxine diphtérique comme protéine porteuse avec un dérivé du muramyl dipeptide comme adjuvant était capable d'induire sans effet adverse notable un taux protecteur d'anticorps pendant environ 9 à 10 mois (8).

Ces essais préliminaires devaient être poursuivis mais aucun résultat n'a encore été publié. Si ce vaccin présente l'avantage d'une grande spécificité, il pose cependant le problème théorique d'une faible immunogénicité. En effet, les peptides synthétiques mimant des sites antigéniques dits continus (formés d'acides aminés situés en continuité sur la chaîne peptidique) sont souvent de faibles immunogènes alors que les peptides mimant des sites antigéniques discontinus ou conformationnels (formés d'acides aminés placés en proximité étroite lorsque la chaîne peptidique adopte sa conformation spatiale) sont, en théorie, de meilleurs immunogènes.

La détermination de sites antigéniques conformationnels et spécifiques de l'hCG est cependant délicate. Il a fallu attendre 1990 pour qu'un tel travail soit réalisé et conduise au développement d'un nouveau vaccin synthétique (9). Celui-ci est constitué d'une partie de la sous-unité hCGa liée à une région particulière de la sous-unité hCGb. Les essais effectués chez le lapin et la rate ont démontré la spécificité de ce vaccin alors qu'un essai effectué chez le chimpanzé en démontrait l'innocuité. Ce dernier vaccin est actuellement en développement pré-clinique.

## **Les vaccins dirigés contre les protéines du sperme**

Le développement de vaccins anti-gamètes a fait l'objet de nombreuses études coordonnées notamment par l'Organisation Mondiale de la Santé. L'intérêt potentiel de tels vaccins réside dans leur mode d'action

puisqu'ils agiraient avant la fécondation. Parmi les vaccins anti-gamètes, les vaccins anti-spermatozoïde ont été les premiers étudiés. Des études cliniques ont démontrés que 5% des hommes ou des femmes stériles développent une réponse immune contre de antigènes du sperme. La présence d'anticorps anti-sperme dans le sérum ou dans les sécrétions du tractus génital est associé avec une réduction significative du taux de grossesse. De plus, une relation de cause à effet entre la présence d'anticorps anti-sperme et la stérilité est suggérée par les études sur la réversibilité de la vasectomie ; chez environ 70% des sujets stérilisés par ce procédé, des anticorps anti-sperme peuvent être détectés et compromettent la réversibilité potentielle de la vasectomie.

Plusieurs antigènes exprimés par les cellules germinales mâles ont été identifiés et pourraient servir de cibles à des vaccins anti-sperme. L'un des antigènes le mieux caractérisé est la lactate deshydrogénase C4 (LDH-C4), un isoenzyme de la LDH trouvé uniquement dans les gamètes males. Des études préliminaires effectuées chez la lapine et chez les souris ou les babouins femelles ont montré que des immunisations contre la LDH-C4 réduisait la fertilité de ces animaux. De plus, l'effet contraceptif chez le babouin était lié aux taux d'anticorps anti LDH-C4 et un arrêt des immunisations conduisait à une baisse du taux d'anticorps et à une fertilité normale (10). Ces études ont conduit au développement de peptides synthétiques mimant des sites antigéniques continus et plus récemment un site conformationnel de la LDH-C4 (11,12). Ce dernier peptide pourrait être utilisé comme vaccin anti-sperme. Une autre approche consisterait à vacciner avec le virus de la vaccine recombinant qui aurait intégré l'ADNc codant pour la LDH-C4. Il a été montré qu'un tel vaccin recombinant induisait la production d'anticorps anti-sperme chez le lapin (10).

Par ailleurs, des anticorps monoclonaux ont été produits contre les protéines du sperme dans le but d'identifier d'autres antigènes cibles de vaccin anti-sperme. En 1984, le groupe de R.K. Naz décrivait un anticorps dirigé contre une glycoprotéine localisée sur le post acrosome et sur la partie médiane et terminale du spermatozoïde humain (13). Cet anticorps inhibe la liaison des spermatozoïdes humains à l'ovule de hamster et leur pénétration. L'antigène reconnu par cet anticorps a été caractérisé et dénommé FA-1 (Fertilization Antigen 1). Des études effectuées *in vivo* chez la rate ont démontré qu'une seule injection de l'anticorps anti-FA-1 réduisait la fertilité des rates (14). De plus, la présence d'anticorps anti-FA-1 chez des sujets stériles et l'implication directe de ces anticorps dans la stérilité de ces patients ont été rapportés (15). Récemment, il a été démontré que les anticorps anti-FA-1 agissent en inhibant la capacitation et la réaction acrosomiale (16).

D'autres antigènes cibles ont également été identifiés. Le groupe de P. Primakoff travaille notamment sur un modèle animal, le cobaye, et a identifié une protéine de surface cellulaire du spermatozoïde dénommée PH-20. Cette protéine est essentielle dans l'adhésion du spermatozoïde à la zone pellucide qui est l'enveloppe la plus proche de l'ovocyte. En 1988, ce groupe rapportait que l'immunisation de cobayes mâles ou femelles avec la protéine PH-20 induisait une stérilité dans 100% des cas. L'effet contraceptif était de longue durée mais réversible (17).

En 1992, le même groupe a identifié une autre protéine de surface du spermatozoïde identifiée PH-30 et impliquée dans la fusion du gamète mâle avec l'ovocyte (18). Cette protéine formée de deux sous-unités apparait particulièrement intéressante puisque, formée à partir de précurseurs, la forme mature de cette protéine est exprimée à la surface de la tête du spermatozoïde lorsque celui-ci acquiert la capacité de féconder l'ovocyte. De plus, la sous-unité a de cette protéine présente de fortes homologies avec des protéines de fusions virales impliquées dans la liaison avec la cellule cible alors que la sous-unité b contient un domaine "disintégrine" qui se lie à des récepteurs de type intégrine.

La liaison de ce domaine à de tels récepteurs localisés à la surface de l'ovocyte précéderait la fusion spermatozoïde-oeuf grâce au domaine localisé sur la sous-unité a. Ces données démontrent l'intérêt de protéines humaines analogues à la PH-30 comme antigène cible d'un vaccin anti-sperme. Par ailleurs, le groupe de J. Herr de l'Université de Virginie travaille sur une protéine du sperme dénommée SP-10 et qui semble un candidat potentiel comme cible de vaccin anti-sperme. Enfin, il est à noter que des travaux effectués dans des domaines très éloignés des gamètes amènent à l'identification de nouvelles cibles.

Travaillant à la caractérisation de récepteurs "orphelins", le groupe de G. Vassart a identifié chez le chien un gène codant pour un récepteur olfactif putatif et préférentiellement exprimé par la muqueuse olfactive et le spermatozoïde ou le spermatozoïde (19). Ce groupe suggère que la protéine codée par ce gène pourrait, si elle existe, conduire au développement d'un nouveau type de contraception.

## Les vaccins dirigés contre les protéines de l'oeuf

Des progrès importants ont été faits dans la caractérisation des protéines de la zone pellucide qui représente un excellent site pour une inhibition immunologique de la fertilité. En effet, cette zone acellulaire, est constituée essentiellement par des sécrétions de l'ovocyte au cours de sa croissance, possède des fonctions de liaison au spermatozoïde et de protection durant la fécondation et le développement embryonnaire précoce. Il a été démontré que des anticorps anti-zone pellucide inhibent *in vitro* la fécondation des ovocytes et empêchent la liaison et la pénétration du spermatozoïde. De plus, le transfert passif de tels anticorps s'accompagne d'une stérilité chez la souris. Chez cet animal, la zone pellucide est composée de trois glycoprotéines majeures identifiées ZP1, ZP2 et ZP3.

Des protéines similaires ont été également caractérisées chez le porc. La fonction d'une de ces protéines, ZP3, est connue puisque cette molécule de 120 000 daltons sert de récepteur au spermatozoïde. Au contact avec ZP3, le spermatozoïde est alors capacité. Le gène codant pour ZP3 a été cloné et un peptide synthétique correspondant à un épitope immunodominant de ZP3 a été utilisé pour développer un immunogène (20). Chez la souris, les anticorps anti-peptide se liaient à la zone pellucide et induisaient une stérilité de longue durée. Cependant, il est notable que le peptide utilisé induisait une pathologie auto-immune ovarienne (21). Malgré cette limitation, la protéine ZP3 continue à être considérée comme une cible attractive.

En France, le groupe de J. Testard développe une autre approche basée sur les protéines du cumulus oophorus. Celui-ci est constitué par le massif de cellules de la granulosa qui entoure l'ovocyte et accompagne la gamète hors du follicule. L'expansion du cumulus s'accompagne de la rupture de ses jonctions cellulaires avec l'ovocyte et de la sécrétion d'un abondant matériel riche en acide hyaluronique qui va constituer la matrice intercellulaire. Les glycoprotéines du cumulus contribuent à la perméabilité de la zone pellucide de l'ovocyte et sont susceptibles de participer à la réaction acrosomique du spermatozoïde fécondant. Ces glycoprotéines constituent donc des immunogènes potentiellement actifs pour le contrôle de la fertilité et des essais d'immunocontraception *in vivo* chez la souris ont confirmé l'effet d'anticorps anti-cumulus: ceux-ci conduisent à une stérilité qui semble réversible. Les antigènes cibles de ces anticorps restent cependant à identifier (22).

## Conclusion

Les vaccins pour le contrôle de la fertilité étant susceptibles d'être utilisés par des millions d'individus, il est nécessaire de s'assurer de l'efficacité et de l'innocuité de tels vaccins. Ceci impose notamment la parfaite caractérisation de l'immunogène utilisé. Actuellement, les vaccins anti-hCG sont les seuls vaccins ayant fait l'objet d'un développement clinique. Aujourd'hui, le futur des vaccins pour le contrôle de la fertilité dépend des progrès scientifiques qui ne manqueront pas d'être faits. Finalement, la réelle volonté des organismes chargés du contrôle de la fertilité à l'échelon planétaire et celle des compagnies pharmaceutiques risquent d'être les facteurs déterminants dans le développement de ces vaccins (23). Ces volontés dépendent parfois de l'opinion de groupes de pressions qui considèrent ces vaccins soit comme un miracle soit comme une menace. Dans le domaine de la contraception comme dans d'autres, il est regrettable de constater que des groupes souvent minoritaires ont un rôle délétère sur le développement de nouveaux moyens dont pourrait bénéficier une majorité.

## Bibliographie

1. BONDUELLE ML, DODD R, LIEBAERS I, VAN STEVITEGHEM A, WILLIAMSON R, AKKURST R. Chorionic gonadotropin-beta mRNA, a trophoblast marker, is expressed in human eight-cell embryos derived from tripronucleate zygotes. *Hum. Reprod.*, 3:909-914,1988
2. PALA A, COGHI I, SPAMPINATO G, DI GREGORIO R, STROM R, CARENZA L. Immunochemical and biological characteristics of a human autoantibody to human chorionic gonadotropin and luteinizing hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 67:1317-1321,1988
3. WILCOX AJ, WEINBERG CR, O'CONNOR JF, BAIRD DD, SCHLATTERER JP, CANFIELD RE, ARMSTRONG EG, NISULA BC. Incidence of Early loss of pregnancy. *N. Engl. J Med.*, 319:189-194,1988
4. BIRKEN S, CANFIELD R. Isolation and amino acid sequence of COOH-terminal fragments from the b subunit of human choriogonadotropin. *J. Biol. Chem.*, 252:5386-5392,1977
5. NASH HA, TALWAR GP, SEGAL S ET AL. Observations on the antigenicity and clinical effects of a candidate anti-pregnancy vaccine: b-subunit of human chorionic gonadotropin linked to tetanus toxoid. *Fertil. Steril.*, 34:328-335,1980
6. SINGH OM, RAO V, GAUR A, SHARMA NC, ALAM A, TALWAR GP. Antibody response and characteristics of antibodies in women immunized with three contraceptive vaccines inducing antibodies against human chorionic gonadotropin. *Fertil. Steril.*, 52:739-744,1989
7. BERGER P. A cautionary view of antifertility vaccines. *Nature*, 326:648,1987
8. JONES WR, JUDD SJ, ING RMY, POWELL J, BRADLEY J, DENHOLM EH, MUELLER UW, GRIFFIN PD. Phase I clinical trial of a world health organisation birth control vaccine. *Lancet*, i:1295-1298,1988
9. BIDART JM, TROALEN F, GHILLANI P, ROUAS N, RAZAFINDRATSITA A, BOHUON C, BELLET D. Peptide immunogen mimicry of a protein-specific structural epitope on human choriogonadotropin. *Science*, 248:736-739,1990
10. GOLDBERG E. Lactate dehydrogenase C4 as an immunocontraceptive model. In gamete interaction - Prospects for immunocontraception. Edited by Alexander NJ Griffin D. Spieler JM, Waites GMH. New-York: Wiley Liss Inc. 63-73,1990
11. HOGREFE H.H., KAUMAYA PTP, GOLDBERG E. Immunogenicity of synthetic peptides corresponding to flexible and antibody-accessible segments of mouse lactate dehydrogenase (LDH)-C4. *J. Biol. Chem.*, 264:10513-10519,1989
12. KAUMAYA PTP, VANBUSKIRK AM, GOLDBERG E, PIERCE SK. Design and immunological properties of topographic immunogenic determinants of a protein antigen (LDH-C4) as vaccines. *J. Biol. Chem.*, 267:6338-6346,1992
13. NAZ RK, ALEXANDER NJ, ISAHAKIA M, HAMILTON MS. Monoclonal antibody to a human germ cell membrane glycoprotein that inhibits fertilization. *science*, 225:342-344,1984
14. NAZ RK , PHILIPPS TM, ROSENBLUM BB. Characterization of the fertilization antigen 1 for the developement of a contraceptive vaccine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 83:5713-5717, 1986

15. NAZ RK. Involment of fertilization antigen (FA-1) in involuntary immunoinfertility in humans. *J. Clin. Invest.* 80:1375-1383,1987
16. KAPLAN P., NAZ RK. The fertilization antigen-1 does not have proteolytic/acrosin activity, but its monoclonal antibody inhibits sperm capacitation and acrosome reaction. *Fertil. Steril.*, 58:396-402,1992
17. PRIMAKOFF P, LATHROP W, WOOLMAN L, COWAN A, MYLES D. Fully effective contracetpion in male and female guinea pigs immunized with the sperm protein PH-20. *Nature*, 335:543-546,1988
18. BLOBEL C.P., WOLFSBERG TG, TURCK CW, MYLES DG, PRIMAKOFF P, WHITE JM. A potential fusion peptide and an integrin ligand domain in a protein active in sperm-egg fusion. *Nature*, 356:248-252,1992
19. PARMENTIER M, LIBERT F, SCHURMANS S, ET AL. Expression of members of the putative olfactory receptor gene family in mammalian germ cells. *Nature*, 355:453-455,1992
20. MILLAR SE, CHAMOW SM, BAUR AW, OLIVER C, ROBEY F, DEAN J. Vaccination with a synthetic zona pellucida peptide produces long-term contraception in female mice. *Science*, 246:935-938,1989
21. RHIM SH, MILLAR SE, ROBEY F, LUO A-M, LOU Y-H, YULE T, ALLEN P, DEAN J, TUNG KSK. Autoimmune disease of the ovary induced by a ZP3 peptide from the mouse zona pellucida. *J. Clin. Invest.* 89:28-35,1992
22. TESTART J, AMIEL ML, TESARIK J, FINAZ C. Prevention de la fécondation par immunocontraception. *Contracept. Fertil. Sex.* 20,10:915-921,1992
23. MASTROIANNI L JR, DONALDSON P, KANE TT. Development of contraceptives: obstacles and opportunities. *N. Engl. J. Med.*, 322:482-484,1990

**Dominique Bellet** Laboratoire d'Immunologie URA CNRS 1484, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Paris et Service d'Immunologie Moléculaire, Institut Gustave Roussy, Villejuif