

# THÈSE

## POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE SPÉCIALITÉ MÉDECINE GÉNÉRALE

Présentée et soutenue publiquement  
par

**Agathe GRANGER et Julie VERGONJANNE**

Le 23 Mai 2019

### **La contraception masculine : méthodes validées et perspectives thérapeutiques**

Directeur de thèse :  
Dr Thierry BRILLAC

#### **JURY :**

**Monsieur le Professeur Pierre MESTHÉ**  
**Monsieur le Professeur Jean-Christophe POUTRAIN**  
**Monsieur le Docteur Roger MIEUSSET**  
**Monsieur le Docteur Thierry BRILLAC**

**Président**  
**Assesseur**  
**Assesseur**  
**Assesseur**

# THÈSE

## POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE SPÉCIALITÉ MÉDECINE GÉNÉRALE

Présentée et soutenue publiquement  
par

**Agathe GRANGER et Julie VERGONJANNE**

Le 23 Mai 2019

### **La contraception masculine : méthodes validées et perspectives thérapeutiques**

Directeur de thèse :  
Dr Thierry BRILLAC

#### **JURY :**

**Monsieur le Professeur Pierre MESTHÉ**  
**Monsieur le Professeur Jean-Christophe POUTRAIN**  
**Monsieur le Docteur Roger MIEUSSET**  
**Monsieur le Docteur Thierry BRILLAC**

**Président**  
**Assesseur**  
**Assesseur**  
**Assesseur**

**TABLEAU du PERSONNEL HU**  
**des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier**  
**au 1<sup>er</sup> septembre 2018**

**Professeurs Honoraires**

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ALBAREDE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas		
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric		
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges		
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette		
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline		
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean		
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel		
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.		
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique		
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy		
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel		
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri		
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean		
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.		
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel		
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean		
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard		
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard		
Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles		
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard		
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques		
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle		
Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles		
Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques		
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis		
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard		
Professeur Honoraire	M. HOFF Jean		
Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis		
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves		
Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques		
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche		
Professeur Honoraire	M. LARENG Louis		
Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy		
Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck		
Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves		
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul		
Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François		
Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude		

## Professeurs Émérites

Professeur ADER Jean-Louis  
Professeur ALBAREDE Jean-Louis  
Professeur ARBUS Louis  
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth  
Professeur BOCCALON Henri  
Professeur BONEU Bernard  
Professeur CARATERO Claude  
Professeur CHAMONTIN Bernard  
Professeur CHAP Hugues  
Professeur CONTÉ Jean  
Professeur COSTAGLIOLA Michel  
Professeur DABERNAT Henri  
Professeur FRAYSSE Bernard  
Professeur DELISLE Marie-Bernadette  
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard  
Professeur JOFFRE Francis  
Professeur LAGARRIGUE Jacques  
Professeur LARENG Louis  
Professeur LAURENT Guy  
Professeur LAZORTHES Yves  
Professeur MAGNAVAL Jean-François  
Professeur MANELFE Claude  
Professeur MASSIP Patrice  
Professeur MAZIERES Bernard  
Professeur MOSCOVICI Jacques  
Professeur MURAT  
Professeur ROQUES-LATRILLE Christian  
Professeur SALVAYRE Robert  
Professeur SARRAMON Jean-Pierre  
Professeur SIMON Jacques

## FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

### P.U. - P.H.

### P.U. - P.H.

#### Classe Exceptionnelle et 1ère classe

#### 2ème classe

M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVIALLE Paul (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAUAUD Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PAUL Carle	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-entérologie
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. RECHER Christian	Hématologie
M. RISCHMANN Pascal	Urologie
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-entérologie

**P.U. Médecine générale**

M. OUSTRIC Stéphane

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVIALLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-entéro
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
Mme TREMOLLIERS Florence	Biologie du développement
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

**P.U. Médecine générale**

M. MESTHÉ Pierre

**Professeur Associé Médecine générale**

M. ABITTEBOUL Yves

M. POUTRAIN Jean-Christophe

**Professeur Associé en Neurologie**

Mme PAVY-LE TRAON Anne

## FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile	M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	M. BERRY Antoine	Parasitologie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie	Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. COURBON Frédéric	Biophysique	Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	M. HUYGHE Eric	Urologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. SOLER Vincent	Ophtalmologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prévention	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	M. TACK Ivan	Physiologie
Mme HANAIRE Héléne (C.E)	Endocrinologie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie	M. YSEBAERT Loic	Hématologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie		
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie	<b>P.U. Médecine générale</b>	
M. MALECAZE François (C.E)	Ophtalmologie	Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation		
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie	<b>Professeur Associé de Médecine Générale</b>	
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation	M. BOYER Pierre	
M. OTAL Philippe	Radiologie		
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile	<b>Professeur Associé en Pédiatrie</b>	
M. RITZ Patrick	Nutrition	Mme CLAUDET Isabelle	
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie		
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie		
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		
<b>Professeur Associé de Médecine Générale</b>			
M. STILLMUNKES André			

**M.C.U. - P.H.**

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

**M.C.U. Médecine générale**

M. BRILLAC Thierry  
Mme DUPOUY Julie

**M.C.U. - P.H**

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Française	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie

**M.C.U. Médecine générale**

M. BISMUTH Michel  
Mme ESCOURROU Brigitte

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr FREYENS Anne  
Dr IRI-DELAHAYE Motoko  
Dr CHICOULAA Bruno

Dr BIREBENT Jordan  
Dr BOURGEOIS Odile  
Dr LATROUS Leila

## **Remerciements au Jury**

*Au président du Jury :*

**Monsieur le Professeur Pierre MESTHÉ**, Professeur des Universités, Médecin Généraliste.

Vous nous faites l'honneur de présider ce jury, veuillez trouver ici l'expression de notre profond respect et de notre reconnaissance.

*Aux membres du Jury :*

**Monsieur le Professeur Jean-Christophe POUTRAIN**, Professeur Associé de Médecine Générale, Médecin Généraliste.

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger le travail de cette thèse, et de nous avoir aiguillées vers notre directeur. Veuillez recevoir nos plus sincères remerciements.

**Monsieur le Docteur Roger MIEUSSET**, Maître de Conférences titulaire des Universités, Praticien Hospitalier, Médecin Andrologue.

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger notre travail de thèse et d'y apporter votre regard d'andrologue. Soyez assuré de notre profonde gratitude.

*À notre directeur de thèse :*

**Monsieur de la Docteur Thierry BRILLAC**, Maître de Conférences titulaire des Universités, Médecin Généraliste.

Merci pour l'intérêt et la confiance que vous avez porté à notre travail, ainsi que pour votre soutien tout au long de l'élaboration de cette thèse. Vos remarques auront été d'une aide précieuse, et votre disponibilité appréciée. Soyez assuré de notre profonde gratitude.



## **Remerciements personnels d'Agathe**

*A **Julie**, cette année fut l'une de mes plus belles expériences, professionnelle comme amicale. Ton dynamisme, ta spontanéité, ton intelligence et ta rigueur ont fait de cette thèse une vraie réussite, que je suis heureuse de partager avec toi. Comme promis, je t'attends sur Lyon de pied ferme pour conclure cette aventure à la table d'un étoilé !*

*A **Vincent**, avec qui j'ai la chance de partager ma vie. Ta finesse d'esprit, ta douceur, ton soutien sans faille et nos soirées pâtes/sardines ou taboulé/carpaccio sont autant de bonheurs dont je profite chaque jour. Je ne regrette pas un instant de t'avoir rejoint sur Lyon, ton sourire qui m'accueille chaque soir est la plus belle des récompenses.*

*A **mon père**, qui m'a donné le goût de la médecine et transmis sa passion de prendre soin de l'autre : c'est grâce à toi que je suis là aujourd'hui ! Ma réussite est aussi la tienne, celle d'avoir su tenir bon pour voir son rêve aboutir, même si le chemin est parfois plus long qu'on ne le pense. Tu es le plus bel exemple que je pouvais espérer.*

*A **ma mère**, qui m'a toujours encouragée. Avec ton énergie, tes bons goûts, ton humour et tes soirées M&M's au pied levé, c'est toujours un plaisir d'entendre qu'on se ressemble. C'est toi qui m'as donné ce goût de l'indépendance et du voyage, qui m'ont permis d'aller de l'avant et faire mes propres expériences en gardant le sourire.*

*A **Marine**, ma sœur jumelle même si 18 mois nous séparent. Je ne pourrais pas faire la liste des moments que nous avons partagés, et de ce qu'ils m'ont apporté au quotidien. J'ai toujours admiré ta sociabilité, ta persévérance et ton calme, qui font de toi une personne exceptionnelle. J'en oublierai presque que tu aimes le pastis...*

*A **Arthur**, mon petit frère d'1 mètre 90. Je t'ai vu t'épanouir, et ça a été un vrai plaisir pour moi. Ta présence m'a permis de passer des étapes que je n'aurais pas pu franchir seule, et tu as su me faire rire là où tant d'autres avaient échoué. Ton humour et ta vivacité d'esprit, qui en rendent jaloux plus d'un, m'impressionneront toujours !*

*A **ma famille**, votre présence dans les bons moments comme dans les plus durs m'a permis d'avancer pour devenir quelqu'un dont je suis fière. Pour cela et pour tout le reste je ne vous remercierai jamais assez.*

*A **Sébastien**, la plus belle rencontre de mon internat. Je ne compte plus le nombre de fois où je rêve d'un « repas graines », d'une soirée Bikini ou tout simplement d'une Paulaner à l'Echanson. Ton authenticité, ta perspicacité et ton altruisme font de toi un médecin exceptionnel et un ami irremplaçable, que je ne suis pas prête d'oublier !*

*A **Clara**, qui m'a accompagnée pendant tout mon externat, et bien plus encore. Nos voyages en Crète, Sicile, au Brésil, nos WE skis et Messins m'ont permis d'apprécier ta sagacité, ton esprit pétillant et ta générosité. Nos discussions riches et pleines de rebondissements m'ont manquées plus d'une fois quand j'étais à Toulouse.*

*A **Clémentine**, ma seule et unique colocataire. Ces deux années Toulousaines à sillonner les Pyrénées à pieds et à skis, comme à affronter les aléas du jardinage, du compost et tous ces soucis de la vie quotidienne sont autant de moments inoubliables. Je garde un souvenir ému des soirées yoga ou de celles autour d'une pizza d'Alexis !*

*A Sarah et Milena, pour nos soirées conf où l'on cuisinait plus qu'on travaillait l'ECN, mais sans lesquelles ma sixième année aurait été bien fade. Même si nous n'habitons plus à quelques kilomètres j'ai toujours une pensée pour vous, et l'envie de se retrouver autour d'un thé s'est faite sentir plus d'une fois !*

*A Mikhael, une amitié à part née d'une rencontre improbable. Voilà plus de dix ans qu'on se connaît, et même de loin tu as toujours été là pour me soutenir. Merci pour tes vidéos What's App, pour Panda et pour ta gentillesse. Je te promets que cette année je viens te voir à Saint Etienne !*

*A Anaïs, Fanny, et Pauline, ma bouffée d'air depuis que médecine a commencé. Après avoir été mon refuge au collège, vous êtes la parenthèse qui me permet d'oublier mon travail, et ça n'a pas de prix ! Votre douceur et votre joie de vivre sont un vrai bonheur dont je profite à chaque soirée passée ensemble.*

*Aux Grenoblois, sans qui l'externat n'aurait pas eu la même saveur. Les soirées au Chalet, au Cham, les WEI m'ont permis d'apprécier votre créativité et votre dynamisme. J'espère qu'on continuera longtemps à se retrouver aux quatre coins de la France pour évoquer ces souvenirs et nous voir tous avancer, chacun à son rythme.*

*Aux Toulousains, Gwen et Max et Claire, Thomas, et Ninon, que j'ai appris à connaître entre les restaurants, les « repas gastro » du vendredi et les terrasses en ville. C'est avec plaisir que j'ai pu profiter de nos week-ends en montagne ou à la plage, et que je vous retrouve maintenant autour d'un verre lors d'un passage à Toulouse.*

*Aux St Gaudinois, qui furent au rendez vous été comme hiver. Merci pour ces soirées tajines, Dirty Dancing, Charleston, America is back, Jungle et j'en passe ! Grâce à vous j'ai découvert le charme d'une maison avec jacuzzi et des sessions escalade, c'en était presque un plaisir de retrouver cette odeur de choux tous les lundis...*

*Aux Ariègeois, qui m'ont emmenée au ski encore et encore, sur un lendemain de garde comme les week-ends. Les thermes de Peyragudes, les fondues, les tartiflettes, les bouteilles de Kraken et le Ventri Gliss final ne s'oublieront pas de sitôt !*

*Aux Beaux Beaufs, pour m'avoir accueillie à bras ouverts et fait de mon arrivée sur Lyon une succession d'agréables moments. Votre bonne humeur, votre énergie et votre envie de ski, de soirées Transbo, de pétanque à la Tête d'Or ou d'un restaurant de dernière minute sont un bonheur quotidien pour contrer le mal du pays !*

*A tous les médecins que j'ai connus pendant mon cursus et qui m'ont donné envie de continuer. Mon internat a été un enchaînement de rencontres passionnantes et instructives, qui m'ont appris à faire de son mieux en acceptant ses limites.*

*Aux infirmières, aides-soignantes et kinésithérapeutes qui m'ont apporté leur regard enrichissant, et qui m'ont appris à rester un peu plus longtemps au lit du patient à parler de tout et de rien, pour partager ces moments difficiles que sont les hospitalisations.*

*A vous tous, qui êtes venus nous voir, qui nous ont soutenues comme à ceux que j'ai oublié,*

**Merci**

## **Remerciements personnels de Julie**

*À Agathe, ma colocataire d'internat et co-thésarde, je suis fière de nous et de notre travail, après toutes ces heures à parler de vasectomie, de slip, mais aussi de brunch, de houmous et d'avocat. Cette expérience aura forgé une vraie amitié, qui je l'espère a de longues années devant elle,*

*À P, T et T pour partager et adoucir mon quotidien,*

*À ma mère, pour tout le temps passé à m'apprendre, me rassurer, me guider et m'aimer, je ne trouverai jamais assez de mots pour te remercier,*

*À ma sœur, ma jumelle née 7 ans trop tard avec qui je partage tout, et qui m'a permis d'achever le traitement de texte de cette thèse (et bien plus encore),*

*À mon père, pour la confiance que tu as en moi, j'espère te rendre fier*

*À mes grands-parents, pour votre amour et votre soutien durant ces longues années études*

*À Flo et Salomé, merci d'apporter du bonheur dans notre famille*

*À mes oncles, tante, grands-oncles, pour votre présence auprès de moi et votre soutien sans faille,*

*À Yves et Danielle, pour votre affection et votre gentillesse,*

*Aux Limougeauds,*

*Ludovic, Carole, Julie, Alice, Benjamin, une amitié qui dure depuis plus de 10 ans, Anne Sophie, Florian et votre mini vous, j'espère de tout cœur conserver cette amitié qui m'est chère,*

*Simon, Antoine, Pierre, pour nos jam sessions et soirées musicales,*

*Joanna, une amitié qui ne cesse de grandir, de l'externat à l'internat, agrémentée de jogging, concerts, brunchs et couronnes de fleurs,*

*À l'externat :*

*Jennifer, mon chouchou, celle qui a partagé mon quotidien et mes délires pendant 5 années passées bien trop vite, et avec qui j'ai envie de faire le tour du monde des festival !*

*Pierre et Alban, la bonne humeur et la folie agrémentés de café filtre, hâte de connaître la suite de nos prochaines aventures,*

*François, Rémy, Esther, nous partageons le goût de la médecine mais surtout de la musique, votre amitié m'est chère,*

*Dorah, Vincent, Tom, Ludivine, merci pour toute la bonne humeur ayant agrémenté nos longues sessions de révisions, nos soirées resteront gravées dans ma mémoire à vie,*

*Laurence, tu m'auras fait aimer la dermato, et c'était pas gagné ! Ton amitié est, et le sera encore pour longtemps très précieuse,*

***Aux années d'internat :***

***Juliette, Charlotte, Morgane***, mes colocataires Lotoises avec qui j'aurai partagé fous rires et pisse mémé, puisse notre amitié continuer sur ce chemin pendant de longues années, et bien sûr **Romain** pour toutes les doses d'anxiolytiques pâtisseries et **Grégoire**, le meilleur « Instagram husband » que l'Occitanie ait connu,

***Aux Cadurciens***, pour ce 1<sup>er</sup> semestre incroyable et riche en « améliorés », soirées plus que moins alcoolisées et week-ends Labennais et Naillousains,

***Aux Saint Gaudinois***, de l'été et de l'hiver : **Vincent, Achille, Magali, Damien, Lucie, Adrien, Camille, Pauline, Virginie, Anne, Mailys, Justine, Martin, Laetitia, Robin, Marie, Mathilde, Catherine**, hommage aux nombreuses soirées déguisées et sessions jacuzzi/barbecue,

Une pensée également pour **Jésus** parti trop tôt,

À **Pierre Etienne**, pour toutes ces heures passées au DUMG dans la bonne humeur (mais sans fromage !)

***Aux internes que j'ai croisé et avec qui j'ai pu travailler et lier une amitié en stage ambulatoire*** : Camille, Pauline, Thomas, Émilie et Alexandre, Adèle, Sophia, Manon, Charlotte, Yohan, Charles,

À **mes maitres de stage et amis**, pour m'avoir transmis votre savoir et votre pratique m'ayant permis de devenir le médecin que je suis aujourd'hui : Dr Grellier Ghislaine, Dr Marie Galy, Dr Laurence Bardy Brierre, Dr Marie Bénédicte Ferte, Marie Thérèse Olivier, Dr Arnaud Chabardès, Dr Claire Grézy Chabardès, Dr Julien Chainet-Vila.

À **toute l'équipe des Urgences de Saint Gaudens**, avec qui j'ai pu lier une réelle amitié,

À **Jean-Christophe**, tu auras été d'une aide et d'un soutien précieux en étant mon tuteur pendant 1 an et demi, et m'auras permis de débiter cette thèse et de publier mes recherches. Je te remercie.

À **Émilie** pour ta relecture anglophone, **Antoine** et ton intérêt pour mes curiosités médicales

**Enfin, à tous ceux que j'oublie et qui ont croisé mon chemin durant ces longues années d'études, je vous dis MERCI !**

## Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

## Table des matières

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>5</b>
I. ENJEUX ACTUELS ET CHIFFRES .....	5
II. HISTOIRE DE LA CONTRACEPTION MASCULINE .....	5
III. OBJECTIFS .....	6
<b>MATERIEL ET METHODES</b> .....	<b>7</b>
I. TYPE D'ETUDE .....	7
II. SELECTION DES ARTICLES .....	7
1. CRITERES D'INCLUSION .....	7
2. SOURCES D'INFORMATION .....	8
3. STRATEGIE DE RECHERCHE.....	8
4. PROCESSUS DE SELECTION .....	9
III. EXTRACTION DES DONNEES.....	9
IV. ÉVALUATION DE LA QUALITE DES ARTICLES .....	9
V. ANALYSE DES DONNEES .....	10
<b>RESULTATS</b> .....	<b>11</b>
I. SELECTION DES ARTICLES .....	11
II. EXTRACTION DES DONNEES.....	13
III. ANALYSE ET SYNTHESE DES DONNEES .....	13
1. METHODES VALIDEES .....	13
2. PERSPECTIVES CONTRACEPTIVES.....	15
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>21</b>
I. FORCES ET LIMITES DE L'ETUDE .....	21
II. UN CHOIX CONTRACEPTIF RESTREINT .....	22
III. LA RECHERCHE EN CONTRACEPTION MASCULINE .....	23
IV. QUEL HORIZON POUR LA CONTRACEPTION MASCULINE ?.....	25
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>27</b>
<b>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	<b>28</b>

**ANNEXES ..... 34**

<b>I.</b>	<b>ANNEXE 1 : SPERMATOGENESE ET AXE GONADOTROPE .....</b>	<b>34</b>
<b>II.</b>	<b>ANNEXE 2 : ARTICLES INCLUS DANS LA REVUE SYSTEMATIQUE .....</b>	<b>36</b>
<b>III.</b>	<b>ANNEXE 3 : ARTICLES EXCLUS ET RAISONS DE LEUR EXCLUSION .....</b>	<b>38</b>
<b>IV.</b>	<b>ANNEXE 4 : GRILLES D’EVALUATION .....</b>	<b>45</b>
	<b>1.</b> PRISMA .....	45
	<b>2.</b> R-AMSTAR .....	46
	<b>3.</b> CONSORT .....	49
	<b>4.</b> AGREE-II .....	51
	<b>5.</b> MINORS.....	54
<b>V.</b>	<b>ANNEXE 5 : RESULTATS DES EVALUATIONS DE QUALITE DES ARTICLES.....</b>	<b>55</b>
	<b>1.</b> R-AMSTAR .....	55
	<b>2.</b> PRISMA .....	56
	<b>3.</b> CONSORT .....	57
	<b>4.</b> AGREE-II .....	65
	<b>5.</b> MINORS.....	67
<b>VI.</b>	<b>ANNEXE 6 : TABLEAUX D’EXTRACTION DES DONNEES .....</b>	<b>70</b>
	<b>1.</b> REVUES SYSTEMATIQUES.....	70
	<b>2.</b> ESSAIS CLINIQUES RANDOMISES .....	71
	<b>3.</b> ESSAIS CLINIQUES NON RANDOMISES .....	76
	<b>4.</b> RECOMMANDATIONS DE PRATIQUE CLINIQUE (RPC).....	79
<b>VII.</b>	<b>ANNEXE 7 : EFFICACITE DES METHODES CONTRACEPTIVES SELON L’OMS (2001) .....</b>	<b>81</b>

## **TABLE DES FIGURES**

Figure 1 : Diagramme de flux.....	12
-----------------------------------	----

## **TABLE DES TABLEAUX**

Tableau 1 : Bases de données et équations de recherche.....	8
---	---



## **LISTE DES ABREVIATIONS**

**19NT-HPP** 19-nortestosterone-hexyloxyphenylpropionate  
**AGREE-II** Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation  
**AMP** Assistance Médicale à la Procréation  
**ARDECOM** Association pour la recherche et le développement de la contraception masculine  
**AUA** American Urological Association  
**CECOS** Centres d'Etudes et de Conservation des Oeuf et du Sperme humains  
**CONSORT** Consolidated Standards Of Reporting Trials  
**CSA** Consumer Science and Analytics  
**DMPA** Depot Medroxyprogesterone  
**DMSO** Diméthylsulfoxyde  
**Dr** Docteur  
**DSG** Desogestrel  
**ENG** Etonogestrel  
**FSH** Follicle Stimulating Hormone  
**GIN** Guidelines International Network  
**GnRH** Gonadotropin Releasing Hormone  
**IC95%** Intervalle de Confiance à 95%  
**ICSI** Intra Cytoplasmic Sperm Injection  
**IM** Intra Musculaire  
**IST** Infection Sexuellement Transmissibles  
**IVD** Intra Vas Device  
**LH** Luteinising Hormone  
**LNG** Levonogestrel  
**MENT** 7alpha-methyl-19-nortestosterone  
**MeSH** Medical Subject Heading  
**MINORS** Methodological Index for Non-Randomized Studies  
**MIV** Minimally Invasive Vasectomy  
**NES** Nestorone  
**NET-EN** Noresthisterone-Enanthate  
**NSV** Non Scalpel Vasectomy  
**OMP** Medroxyprogesterone acetate orale  
**OMS** Organisation Mondiale de la Santé  
**ONU** Organisation des Nations Unies  
**OR** Odd Ratio  
**PICOTS** Patient Intervention Comparators Outcomes Time Study design  
**PRISMA** Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis  
**R-AMSTAR** Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews  
**RISUG** Reversible Inhibition of Sperm Under Guidance  
**RPC** Recommandations pour la Pratique  
**SC** Sous Cutané  
**SMA** Styrene Maleic Anhydride  
**TD** Testostérone Décanoate  
**TE** Testostérone Enanthate  
**TU** Testostérone Undécanoate

# **INTRODUCTION**

## **I. Enjeux actuels et chiffres**

Définie comme l'une des cibles du 3<sup>e</sup> Objectif de Développement Durable de l'OMS (1) - permettre la bonne santé et le bien-être de tous à tout âge - la contraception reste un enjeu de première importance pour une population mondiale en augmentation rapide. Principales concernées, 64% des femmes mariées dans le monde ont recours à une contraception en 2015, 9 utilisatrices sur 10 ayant recours à des contraceptifs modernes (2). En effet, le développement de contraceptifs hormonaux a engendré une véritable révolution, étape majeure de l'histoire récente de la contraception.

Les quatre méthodes masculines actuelles, la vasectomie, le préservatif masculin, la méthode du calendrier et le retrait (3,4), comportent de nombreuses limitations et sont même considérées comme inadéquates ou peu pratiques par leurs utilisateurs dans le monde. En effet, l'efficacité des méthodes traditionnelles est évaluée à 75% en pratique courante pour une efficacité théorique supérieure à 90%. Quant aux méthodes contraceptives modernes - qui se limitent au préservatif et à la stérilisation - leur efficacité culmine à 99% pour la vasectomie (en respectant un délai de 3 mois post intervention impliquant des rapports protégés) mais n'atteint que les 85% en pratique courante pour les préservatifs (4,5). Cet écart entre théorie et pratique traduit des difficultés d'utilisation et/ou un manque de compliance certains.

Enfin, une méthode contraceptive étant considérée par l'OMS (en fonction du taux de grossesse au cours de la 1<sup>ère</sup> année d'utilisation) comme très efficace (taux d'échec < 1%), efficace (< 1 – 10%), modérément efficace (10 – 25%) ou moins efficace (26 – 32%)(5), il apparaît clairement que les techniques contraceptives proposées aux hommes sont loin d'être suffisantes.

## **II. Histoire de la contraception masculine**

Depuis 1967 et la loi Neuwirth (6), légalisant en France la fabrication et la mise à disposition de contraceptifs, le poids du contrôle des naissances repose encore majoritairement sur les femmes. Parmi la quinzaine de méthodes répertoriées par les autorités sanitaires internationales (7), onze agissent sur le système reproductif féminin. Les méthodes "naturelles" s'adressent également majoritairement aux femmes, bien que l'on puisse considérer l'abstinence périodique et le retrait, ou *coïtus interruptus*, comme des méthodes collaboratives, tout comme le préservatif masculin. Au final, une seule méthode peut être considérée comme exclusivement masculine, la vasectomie ou stérilisation masculine. Ce déséquilibre s'explique entre autres par la recherche médicale occidentale, qui s'est historiquement focalisée sur le fonctionnement reproductif et hormonal féminin.

En France, c'est avec l'ARDECOM (Association pour la Recherche et le Développement de la Contraception Masculine) qu'apparaissent les premiers essais contraceptifs chez l'homme. Fondée en 1977 par Pierre Colin et Claude Barillon avec le soutien de Jean-Claude Soufir (médecin endocrinologue), elle est constituée d'un ensemble de groupes de paroles autour de la contraception masculine. Son but est de constituer des groupes locaux qui pratiquent la contraception en prenant contact avec des médecins qui acceptent de les suivre (8).

Dans les années 80, une pilule (progestative) associée à une lotion (à base de testostérone) est testée par certains de ses adhérents, tandis que les Dr Bujan et Mieusset proposent une contraception non hormonale utilisant la méthode thermique : un slip suspenseur remontant les testicules contre la paroi abdominale pour augmenter la température locale et perturber la spermatogenèse (9).

Ces expérimentations précèdent de peu le premier essai thérapeutique mondial à grande échelle évaluant une contraception masculine hormonale. De 1985 à 1996, ce projet OMS évalue l'efficacité contraceptive de l'injection hebdomadaire d'énanthate de testostérone (200 mg IM), testée auprès de 500 couples suivis pendant 18 mois. L'étude sera menée auprès d'hommes ayant entre 21 et 45 ans, dans 15 centres de 9 pays à travers le monde (dont 2 en Australie, 4 en Chine, 1 en Hongrie, 2 au Royaume-Uni, 1 à Singapour, 1 en Suède et 1 en Thaïlande). Les résultats sont concluants : 98% des hommes avaient moins de 3 millions de spermatozoïdes/mL après 3-4 mois de contraception, avec environ 65% d'hommes azoospermes, les 35% restants étant oligospermes (10,11). Cependant aucune méthode contraceptive hormonale n'est arrivée sur le marché par la suite, bien que 61% des hommes interrogés par une enquête d'opinion réalisée en France en 2012 se soient déclarés pour une pilule contraceptive masculine (12).

Il faut attendre les années 2000, et plus exactement la Loi du 4 juillet 2001 pour qu'une nouvelle méthode contraceptive masculine soit validée. Auparavant interdite au motif qu'elle représentait une atteinte à l'intégrité physique du patient, la stérilisation à visée contraceptive (la vasectomie) est depuis autorisée. Cependant, pratiquée de façon courante dans les pays anglo-saxons et en particulier au Canada (22% des hommes (13)) elle n'est choisie à ce jour que par moins de 1% des Français (14). Cette reconnaissance tardive en France explique sa faible prévalence, bien que son efficacité soit pourtant validée. En effet, l'échec de la vasectomie défini par une absence d'azoospermie ou la survenue d'une grossesse n'est constatée que dans moins de 1% des cas (15). S'y ajoute le fait que cette méthode est actuellement considérée comme définitive, en dépit du fait que la « vasovasostomie » bénéficie d'un taux de réussite entre 30 et 70% si elle est pratiquée dans les trois années suivant la vasectomie. Au-delà, la probabilité pour l'homme opéré de récupérer son aptitude à féconder naturellement chute drastiquement (16).

### III. Objectifs

De nombreuses revues de la littérature décrivent les méthodes de contraception hormonales, non hormonales, les techniques de vasectomie ou encore les perspectives annoncées de la contraception masculine. Cependant, aucune à ce jour ne fait le point sur l'ensemble de la contraception masculine. C'est pourquoi nous avons décidé d'axer notre travail sur les méthodes validées et les perspectives thérapeutiques, afin d'établir un état des lieux de la contraception masculine de nos jours.

L'objectif principal est d'analyser les diverses méthodes contraceptives masculines validées en France, en procédant à une revue systématique de la littérature incluant des études de grade B ou plus, publiées après le 4 juillet 2001. L'objectif secondaire est de réaliser un inventaire des perspectives mondiales actuelles dans le domaine de la contraception masculine.

Nous avons choisi pour débiter l'exploration de la littérature la date du 4 juillet 2001(17), qui correspond à la reconnaissance de la vasectomie comme méthode contraceptive en France. Notre but est d'analyser les nouveaux concepts ayant été étudiés voire validés depuis.

# **MATERIEL ET METHODES**

## **I. Type d'étude**

Une revue systématique de la littérature a été réalisée selon les critères édités par les recommandations internationales Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA).

Ce travail a été réalisé de manière indépendante par deux chercheuses, avec mise en commun des données à chaque étape.

## **II. Sélection des articles**

### **1. Critères d'inclusion**

Les critères d'inclusion définis selon les critères PICOTS sont les suivants :

- Population : Hommes sains, fertiles, en âge de procréer.
- Intervention : la contraception masculine en France et dans le monde.
- Comparateurs : pas de traitement comparatif.
- « Outcomes » : le critère de jugement principal est d'analyser les méthodes contraceptives masculines validées en France. L'objectif secondaire consiste à inventorier les perspectives thérapeutiques dans le monde.
- Dates de publication des articles : du 04/07/2001 au 01/04/2019.
- Type d'article sélectionné : grade scientifique A ou B.
- Langue : français ou anglais.

Les critères d'exclusion sont les suivants :

- Population : Population masculine adolescente et les hommes infertiles ou atteints d'une pathologie (précisée).
- Contraception féminine.
- Études chez les populations animales.
- Intervention : articles traitant de l'acceptabilité, et/ou du choix et/ou de la tolérance d'une méthode contraceptive.
- Méthodes contraceptives à visée de régulation démographique.
- Articles d'évaluation des pratiques.
- « Study Design » : Articles n'abordant pas la problématique étudiée.
- Langue non maîtrisée par les chercheuses.
- Articles de grade C.
- Études de pharmacocinétique et/ou pharmacodynamie.

## 2. Sources d'information

Une recherche systématique de la littérature a été réalisée le 01/05/2018 en utilisant les bases de données PubMed, Web of Science et Cochrane Library.

L'exploration de la littérature grise n'a pas été réalisée à ce stade de l'étude et sera faite ultérieurement.

Le registre international prospectif des revues systématiques PROSPERO a également été exploré à la recherche de revues systématiques en cours.

## 3. Stratégie de recherche

Les équations de recherche sont présentées dans le Tableau 1.

Dans la base de données Pubmed, l'équation a été écrite en termes MeSH (Medical Subject Heading).

Pour les autres bases de données, les mots clés similaires aux termes MeSH ont été intégrés dans les moteurs de recherche.

Nous avons décidé d'inclure les articles parus entre le 04/07/2001 et le 01/04/2019.

**Tableau 1 : Bases de données et équations de recherche**

Base de données	Equation de recherche
PubMed	("Contraceptive Agents"[Mesh] OR "Contraceptive Devices"[Mesh] OR "Vas Deferens"[Mesh]) AND "Contraception"[Mesh] AND "Male"[Mesh] <b>Limits</b> : Humans <b>Search Language</b> : English, French <b>Publication dates</b> : from 2001/07/04 to 2019/04/ 01
Web Of Science	(TS =(contraceptive agents) OR TS=(contraceptive devices) OR TS=(vas deferens)) AND TS=(male) AND TS=(contraception) <b>Search Language:</b> English, French <b>Publication year</b> : 2001 – 2019
Cochrane Library	#1 = contraceptive agents #2 = contraceptive devices #3 = vas deferens #4 = male #5 = contraception (#1 OR #2 OR #3) AND (#4 AND #5) <b>Search Language</b> : Toutes langues <b>Publication date</b> : 04/07/2001 to 01/04/2019

## 4. Processus de sélection

La sélection des articles a été réalisée de manière indépendante par chacune des deux chercheuses, selon trois étapes:

- Sélection : sélection des articles sur lecture des titres puis sur lecture des résumés (abstracts).
- Éligibilité : récupération des articles retenus sur lecture des abstracts, et lecture du texte intégral.
- Inclusion : inclusion des articles pertinents et répondant aux critères d'inclusions préalablement définis.

Nous avons mis en commun nos résultats personnels à chaque étape, et avons discuté des éventuels désaccords. Si nous n'arrivions pas à nous mettre d'accord, nous nous en remettions à un troisième voire un quatrième chercheur (directeur de thèse Dr Thierry Brillac, Dr Julie Dupouy).

Nous avons détaillé en Annexe (*Annexe 2 et 3*) la liste des articles inclus et des articles exclus avec pour chacun leur justification.

## III. Extraction des données

Nous avons créé une grille de lecture a priori, incluant toutes les données importantes à recueillir. Nous l'avons utilisée pour construire nos tableaux d'extractions des données qui, après validation par notre directeur de thèse, nous ont permis de présenter les principaux résultats des articles analysés.

Les données extraites recherchées ont été classées en différentes catégories :

- La population cible,
- Le moyen contraceptif étudié (mécanique, déférentiel, hormonal),
- Les molécules ou dispositifs étudiés avec leur voie d'administration,
- Les principaux résultats : efficacité de la contraception (statistiquement significative ou non), critère de jugement principal (taux de spermatozoïdes ou grossesse), durée d'exposition, méthode validée ou non,
- Les modalités de financement et conflits d'intérêts.

## IV. Évaluation de la qualité des articles

La méthodologie et la qualité des articles inclus ont été évaluées de manière indépendante par les deux chercheuses.

Pour chaque article analysé, une note d'évaluation a été calculée afin de faciliter la comparaison. Elle est exprimée en pourcentage, obtenu selon la formule suivante :

$$\text{Pourcentage (\%)} = \frac{(\text{Score total} - \text{Score minimal})}{(\text{Score maximal} - \text{Score minimal})}$$

La qualité des revues systématiques a été évaluée à l'aide de deux grilles. La grille PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analysis – Annexe 4*) qui évalue la qualité du rapport, et la grille R-AMSTAR (*Revised Assessment of Multiple Systematic Review – Annexe 4*), qui évalue la méthodologie.

La checklist PRISMA est un outil pour la rédaction des revues systématiques et des méta-analyses, et pour l'évaluation du rapport de ce type d'articles. Elle comporte 27 items, répartis en sept chapitres, et apportant chacun un point si la condition est remplie.

La grille R-AMSTAR (*Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews*) permet d'évaluer de manière quantitative la qualité méthodologique des revues systématiques et des méta-analyses. Elle comporte 11 items, cotés de 1 à 4 selon la présence ou non des critères définis. Les scores obtenus sont additionnés et constituent le score de qualité global de la revue systématique, compris entre 9 et 36 pour les revues systématiques, 11 et 44 pour les méta-analyses.

La qualité et la méthodologie des essais cliniques randomisés a été évaluée à l'aide de la checklist CONSORT 2010. Elle comporte 25 items pour lesquels un score final sera attribué.

La qualité et la méthodologie des essais cliniques non randomisés a été analysée avec la checklist MINORS (*Annexe 4*). Elle comporte 12 items, 8 pour les études non comparatives et 12 pour les études comparatives. Un score entre 0 et 2 est attribué pour chaque item (0 non rapporté, 1 rapporté mais mal fait ou inadapté, rapporté et bien fait ou adapté), le score global idéal est 16 pour les études non-comparatives et 24 pour les études comparatives.

La qualité de la méthodologie des RPC (Recommandations de Pratique Clinique) a été évaluée à l'aide de la grille AGREE-II (*Appraisal of Guidelines for REsearch and Evaluation - Annexe 4*). Elle comporte 23 questions, notées de 1 à 7, soit de « fortement en désaccord » à « fortement en accord », organisées en six domaines et suivies de deux questions générales sur la qualité de l'article.

Le détail des notes attribuées pour chaque article est indiqué dans les tableaux d'extraction des données, disponible en *Annexe 5*.

## **V. Analyse des données**

Nous avons ensuite effectué une synthèse narrative par comparaison et rapprochement des données. L'évaluation de la qualité des articles réalisée préalablement nous a permis de privilégier les données issues des articles les mieux évalués et avec le grade de preuve le plus élevé.

# **Résultats**

## **I. Sélection des articles**

Un total de 2289 articles a été obtenu par l'interrogation des bases de données PubMed, Web Of Science et Cochrane Library. Après exclusion des doublons issus des différentes bases, nous avons obtenu un total de 2180 articles.

Concernant la littérature grise, une recherche manuelle sur les sites des différentes sociétés savantes internationales a trouvé 4 articles supplémentaires. Une revue systématique est enregistrée comme en cours de réalisation sur le registre PROSPERO, le registre GIN ne proposait qu'un seul résultat, déjà inclus via la recherche sur bases de données. Nous avons intégré deux recommandations supplémentaires de l'HAS, traitant de la contraception en générale mais abordant également le sujet de la contraception masculine.

La lecture des titres, puis des résumés nous a permis de sélectionner un total de 150 articles répondant aux critères d'inclusions.

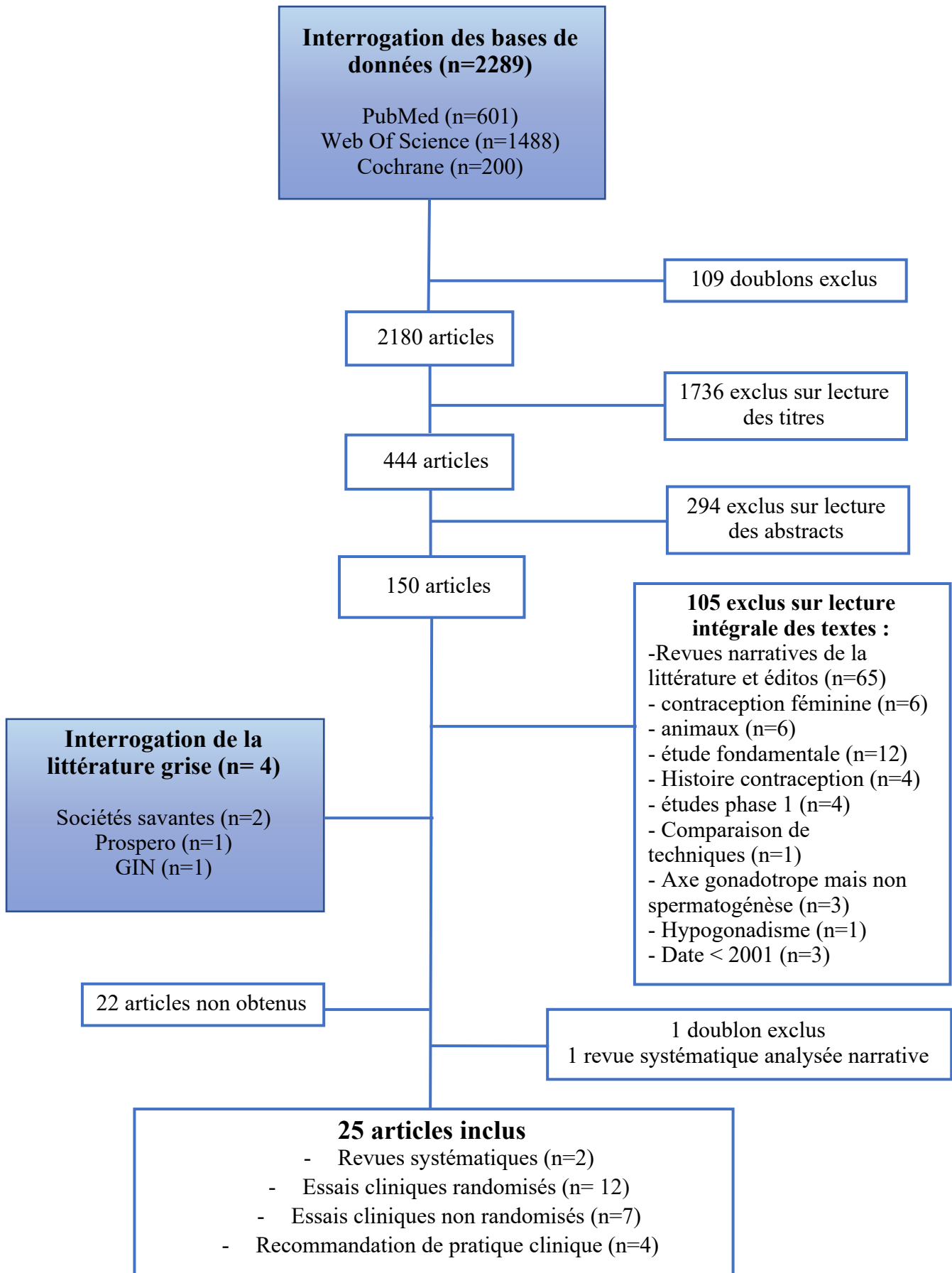
25 articles correspondant aux critères de sélection pré-établis ont été inclus après lecture complète des articles, dont 2 revues systématiques, 4 RPC, 12 essais cliniques randomisés, et 7 essais cliniques non randomisés. 22 n'ont pas pu être récupérés à ce jour.

Une revue présentée comme systématique a été exclue après inclusion sur lecture de texte intégral, car nous l'avons analysée comme narrative.

L'ensemble du processus de sélection des articles est résumé dans le diagramme de flux (*Figure 1*) de sélection et d'inclusion des articles.



**Figure 1 : Diagramme de flux**



## II. Extraction des données

Les principales caractéristiques des 25 articles inclus ainsi que leurs principaux résultats sont décrits dans les tableaux correspondants, disponibles en *Annexe 6*.

Les articles ont été hiérarchisés par ordre de qualité décroissante selon les scores obtenus aux grilles correspondant aux types d'articles.

## III. Analyse et synthèse des données

Une synthèse par comparaison et rapprochement des données a ensuite été effectuée. En cas de discordance, les données issues des articles les mieux évalués ont été privilégiées.

### 1. Méthodes validées

La revue de la littérature a permis d'identifier trois méthodes contraceptives validées.

**Le préservatif masculin**, méthode barrière à usage unique, a une efficacité théorique de 98% (18). Le taux d'échec en pratique courante est élevé, avec un indice de Pearl<sup>1</sup> passant de 2 (théorique) à 15, le faisant figurer parmi les méthodes contraceptives les moins efficaces.

Selon l'HAS, il n'est donc pas conseillé de recommander l'usage du préservatif comme seul moyen contraceptif (18).

Les préservatifs en latex sont recommandés (hors cas d'allergie) en raison d'un risque plus faible de rupture ou de glissement comparativement aux préservatifs en polyuréthane (18).

**La méthode du retrait** fait partie des méthodes dites « naturelles », et consiste à retirer le pénis du vagin avant l'éjaculation, afin d'éviter tout contact du sperme avec la filière génitale féminine et donc une éventuelle fécondation. Elle ne présente aucune contre-indication et pourrait être une alternative pour les couples n'ayant aucun autre moyen de contraception possible, notamment pour des raisons religieuses ou philosophiques, ainsi que pour les couples ayant des rapports peu fréquents ou nécessitant une contraception immédiate dans l'attente d'une autre méthode (19).

Cependant, cette méthode ne devrait être utilisée que par des personnes motivées ayant l'aptitude de maîtriser la technique, et acceptant ou pouvant médicalement s'exposer à une grossesse (19). En effet l'indice de Pearl théorique de 4 est en réalité de 27 en pratique courante (19).

**La vasectomie** est reconnue depuis le 4 juillet 2001 (20) comme une stérilisation masculine à visée contraceptive. Selon l'HAS, l'OMS, et l'AUA, les méthodes de stérilisation doivent être présentées comme une contraception permanente et irréversible.

Prise en charge par l'assurance maladie, elle ne peut être pratiquée que sur une personne majeure (18). Un délai de réflexion de 4 mois après la première consultation ainsi que la signature d'un consentement éclairé sont nécessaires à sa réalisation (18).

Selon l'AUA, une consultation préopératoire doit être réalisée afin de fournir les informations nécessaires à la bonne compréhension de l'intervention et des suites opératoires. Il n'est pas nécessaire de discuter de cancer testiculaire ou prostatique, de pathologie cardio-vasculaire ou de démence, la vasectomie étant à faible risque pour ces pathologies (Grade B) (21).

---

<sup>1</sup> **Indice de Pearl** : nombre de grossesses observées en un an pour 100 femmes utilisant de manière optimale une méthode contraceptive

Il n'y a aucune contre-indication permanente à la vasectomie (18). L'OMS rapporte les situations impliquant une contre-indication temporaire telles qu'une masse intra-scrotale, une infection localisée (scrotum, balanite, épидидymite, orchite, IST), une infection généralisée, une gastro-entérite, une filariose ou un éléphantiasis (18).

Après la vasectomie, l'efficacité contraceptive n'est pas immédiate et une autre contraception est nécessaire jusqu'à l'obtention d'un spermogramme post opératoire mettant en évidence une azoospermie ou de rares spermatozoïdes non mobiles < 100 000 / mL (Grade C) (21). Le spermogramme de contrôle sera réalisé dans une période de 8 à 13 (21) ou 16 (18) semaines post-opératoire, le choix précis du délai étant laissé au jugement du chirurgien (21). L'échantillon de sperme frais et non centrifugé doit être analysé dans les 2h suivant l'éjaculation. (Expert Opinion) (21). Selon l'OMS (2005), un délai de trois mois est nécessaire pour obtenir une efficacité contraceptive, le nombre de vingt éjaculations n'étant pas suffisant à lui seul pour affirmer l'efficacité de l'intervention (18).

La vasectomie est le plus souvent réalisée sous anesthésie locale, avec ou sans sédation orale (18, 21). Dans des cas particuliers, si le patient le souhaite ou que l'anesthésie locale est inadéquate, une sédation intra-veineuse (IV) ou une anesthésie générale peut être proposée (Expert Opinion) (21).

L'intervention comporte deux grandes étapes : la première consiste à isoler et extérioriser le canal déférent, pour secondairement l'occlure.

L'isolement du canal déférent peut se faire par un abord scrotal avec la technique par incision (vasectomie conventionnelle) ou par voie transcutanée selon une technique mini invasive (MIV) sans incision (NSV), en utilisant une pince spécifique (18). Selon l'HAS, il n'existe pas de différence significative entre ces deux approches. Selon l'AUA, l'isolement devrait être réalisé par une technique mini invasive « sans scalpel » (non scalpel vasectomy, NSV) ou une autre technique MIV (Grade B).

Le canal déférent sectionné peut ensuite être occlus par ligature, cautérisation thermique ou électrique, occlusion mécanique (par un clip) ou chimique (silicone, élastomère, polyuréthane), avec ou sans interposition d'un fascia et avec ou sans excision du segment (18,21)(Grade C). L'interposition d'un fascia semble améliorer l'efficacité de l'intervention, avec le même taux d'effet indésirable, même si cela complexifie l'opération d'un point de vue chirurgical (22).

L'examen histologique du segment excisé n'est pas nécessaire (Expert Opinion) (21).

En dehors d'un risque élevé d'infection, il n'y a pas d'indication à une antibiothérapie prophylactique (Grade C) (21).

Le patient doit être informé de la nécessité de l'abstention d'éjaculation pendant au moins 1 semaine après l'intervention (21).

Les complications chirurgicales sont rares et bénignes, le taux variant de 1 à 2% selon l'expertise du chirurgien (21). Les risques de douleurs opératoire et post-opératoire, de saignement et d'infection sont principalement liés à la méthode choisie pour isoler le canal déférent (21), sachant que les techniques sans incision entraîneraient moins de complication à court terme (18). La douleur chronique scrotale concerne 1 à 2% des hommes vasectomisés (21).

L'efficacité contraceptive ne dépend pas de la technique utilisée, et il n'existe pas de preuve de supériorité d'une technique d'occlusion par rapport à une autre (18). Il n'y a notamment pas de différence significative d'efficacité entre la technique par « clip » et la vasectomie conventionnelle (22). Le risque de grossesse est de 1 pour 2000 hommes ayant atteint l'azoospermie ou ayant un spermogramme avec de rares spermatozoïdes non mobiles (21). Selon l'HAS, le taux de grossesse après stérilisation masculine est de 0,1% et de 0,15% en pratique courante.

Le succès ou l'échec de la procédure est lié à la méthode d'occlusion du déférent (21). L'échec de la vasectomie est défini par la présence de spermatozoïdes mobiles (> 100 000/mL) sur un spermogramme à 6 mois de l'intervention (18,21). Dans ce cas, une nouvelle intervention peut être envisagée (18), seulement si une technique ayant un taux d'échec faible a été réalisée initialement (21).

La réversibilité de la vasectomie est possible, bien que l'HAS rappelle que les actes de stérilisation ne sont pas destinés à être réversibles (18). Elle peut se faire par rétablissement de la perméabilité suite à une vasovasostomie microchirurgicale (18,21), voire en cas d'échec par vaso-épididymostomie (18). La procédure permettrait d'obtenir un taux de grossesse inférieur à 50% (18). La littérature ne fournit aucune donnée fiable concernant le taux de grossesse selon la technique d'occlusion du canal déférent. La récupération de la fertilité peut également être réalisée par ponction testiculaire en vue d'une FIV ou d'une ICSI (avec injection intra cytoplasmique du spermatozoïde). Une autre solution envisageable pour conserver une possible fertilité après la vasectomie est la cryoconservation préalable du sperme. Toutes ces techniques ont un taux d'efficacité faible (50%) et un coût financier pouvant être élevé (18).

## 2. Perspectives contraceptives

Notre revue ne nous ayant pas permis de mettre en évidence de nouvelle thérapeutique validée, nous avons décidé de détailler les perspectives thérapeutiques ayant le plus haut niveau de preuve.

Du fait de la grande variabilité du critère de jugement principal des différentes études que nous avons incluses, il ne nous a pas été possible de comparer leurs résultats.

### A. Perspectives déférentielles

Trois études (23–25) ont analysé des dispositifs intra-déférentiels (IVD) et leur efficacité contraceptive associée.

En 2014 **Lu et al.** (23) ont comparé 2 IVD, IVD-A (sans appendice d'attache) et IVD-B (avec appendice d'attache) à la vasectomie sans scalpel (NSV). Sur 1459 hommes suivis, à 12 mois le nombre de grossesses ne différait pas entre les trois groupes ( $p > 0,05$ ), avec respectivement 4 (0,8%), 5 (1%) et 3 (0,6%) grossesses. En revanche, il y avait plus de patients azoospermes dans le groupe NSV que dans les groupes IVD-A et IVD-B avec respectivement 454 (95,98%) vs 359 (79,96%) vs 377 (84,15%) hommes, respectivement ( $p < 0,05$ ). Cette différence significative en termes d'azoospermie et non de grossesses s'explique par un mécanisme contraceptif différent. En effet, les IVD altèrent les spermatozoïdes lors de leur passage, entraînant un défaut d'efficacité et une infertilité secondaire (oligoasthenospermie<sup>3</sup>).

---

<sup>3</sup> *Asthenospermie* : diminution de la mobilité des spermatozoïde avec une mobilité progressive < 32%.

Ces résultats se retrouvent dans l'essai de **Song et al.**(24) de 2006, qui a obtenu chez 288 hommes un taux d'azoospermie significativement inférieur dans son groupe IVD comparé au groupe NSV, avec respectivement 103 (73,6% ) vs 135 (93,8%) hommes à 12 mois de suivi (OR = 0.17 IC 95% 0.08-0.36,  $p < 0,001$  (22)). La satisfaction est cependant supérieure pour le groupe IVD vs NSV (115 (82.1%) vs 98 (71.0%) sujets respectivement ( $p = 0.028$ )).

**Kirby et al.**, 2006 (25) étudièrent quant à eux dans un essai de non infériorité le Vasclip™, un petit implant de polymère inséré dans les voies déférentielles. L'azoospermie est atteinte chez 116 hommes sur 119 (97%) pour un suivi de 14 mois, 107 patients sur 108 (99%) des patients interrogés recommandant la procédure par Vasclip.

Toutes ces études soulignent la nécessité d'une contraception efficace autre dans les 3 mois suivant l'intervention, correspondant au délai moyen d'efficacité de cette technique.

La revue systématique de **Cook et al.** de 2014 (22) synthétise l'ensemble des données récentes de la littérature concernant la vasectomie. S'appuyant sur 6 études, elle évalue l'efficacité, la sécurité, l'acceptabilité et les coûts des différentes techniques de vasectomie. En raison de la faible qualité et du manque de puissance des études, aucune conclusion ne peut être donnée sur les techniques d'occlusion par clip ou par irrigation. Il n'existe pas de différence d'efficacité statistiquement significative entre la technique par clips et la technique conventionnelle de vasectomie, ni entre les deux méthodes d'irrigation du *vas deferens* (eau ou spermicide Euflavine) comparées à l'absence d'irrigation. L'interposition d'un fascia réduit le taux d'échec de la vasectomie. L'utilisation d'un implant intra-déférentiel est moins efficace que la technique de la vasectomie sans scalpel pour atteindre l'azoospermie, avec néanmoins un taux de satisfaction plus grand. En conclusion, il apparaît nécessaire de mener des études à plus grande échelle et de meilleure qualité pour évaluer les techniques de vasectomie.

## B. Perspectives hormonales

Une seule étude dans notre revue analyse l'efficacité contraceptive de la testostérone seule. **Gu et al.** (26) ont évalué des injections mensuelles de testostérone undécanoate (dose de charge de 1000 mg suivie d'une dose d'entretien de 500 mg par mois) sur 1045 patients d'origine chinoise, pendant 30 mois. Le critère de jugement principal était l'obtention d'une oligospermie<sup>4</sup>  $\leq 1$  million/ml, atteinte par 855 (95,2%) des 898 hommes ayant terminé la phase de suppression, et maintenue par 723 (98,7%) des 733 participants à la phase d'efficacité. Le taux d'échec contraceptif cumulé est de 1,1% (IC95% 0,4-1,8) à la fin de la phase d'efficacité.

Plusieurs auteurs se sont intéressés à l'association testostérone et étonogestrel (ENG) (28–32). Dans l'essai d'**Anderson et al.** (28) en 2002, 28 hommes ont été randomisés pour recevoir deux implants sous cutanés (SC) de testostérone 200mg associés à un ou deux implants SC d'ENG 68mg, pendant 24 semaines. L'azoospermie<sup>5</sup> a été obtenue pour 9 hommes dans chaque groupe, soit 64% (ENG 68mg) vs 75% (ENG 168mg) sans différence statistiquement significative entre les deux groupes.

---

<sup>4</sup> **Oligospermie** (critères OMS 2010) : spermatozoïdes  $\leq 15$  millions/ml visibles dans l'éjaculat.

A visée contraceptive, ce taux de spermatozoïde doit être  $\leq 3$  millions/ml (oligospermie sévère)(27).

<sup>5</sup> **Azoospermie** : absence de spermatozoïdes dans l'éjaculat, vérifiée sur le culot après centrifugation sur 2 recueils à 3 mois d'intervalle. Elle peut être sécrétoire (secondaire à un dysfonctionnement de l'axe gonadotrope) ou excrétoire (liée à une obstruction des voies spermatiques).

**Mommers et al.** (29) en 2008 ont comparé chez 354 hommes six schémas de traitements différents à un groupe placebo, associant des implants SC d'ENG (de faible ou forte libération) à des injections intra musculaires (IM) de testostérone undecanoate TU 750mg ou 1000mg toutes les 10 ou 12 semaines, pendant 42 à 44 semaines (détails en *Annexe 5*). À 16 semaines, 288 (89%) des sujets traités avaient atteint le seuil de 1 million de spermatozoïdes ou moins. Parmi eux, 261 (91%) ont maintenu ce taux jusqu'à la fin, sans différence statistiquement significative entre les différents groupes.

**Hay et al.** (30) ont étudié en 2005 deux schémas associant pendant 48 semaines une injection d'androgène IM (testostérone décanoate TD 400mg toutes les 4 à 6 semaines) à l'ENG 300µg par jour per os (PO), chez 112 hommes. Ils obtinrent 100% d'oligospermie < 1 million spz/mL dans les deux groupes, avec respectivement 43 (95%) contre 40 (83%) hommes dans les groupes TD/4 semaines et TD/6 semaines. Ils ne trouvent pas de différence statistiquement significative mais l'obtention de l'oligospermie a été plus rapide dans le Groupe TD/4 semaines comparé au Groupe TD/6 semaines (8 semaines vs 12 semaines,  $p = 0,019$ ).

Enfin **Brady et al.** (31) ont réalisé en 2006 une étude portant sur 130 hommes randomisés recevant deux implants SC d'ENG associés à la TD 400mg ou 600mg IM toutes les 4 à 6 semaines sur 48 semaines. L'obtention de l'azoospermie varie de 78% (25 hommes sur 31) à 85% (28 hommes sur 33) selon les différents groupes, toujours sans différence statistiquement significative.

Cet essai fut réalisé deux ans après l'évaluation par la même équipe (**Brady et al.** 2004 (32)) de l'association de 3 implants SC d'ENG 68mg combinés à 2 implants SC de testostérone 200mg chez 15 hommes pendant 48 semaines. À l'issue de l'étude, 100% des sujets parvenaient à l'azoospermie ; celle-ci était maintenue chez 89% (8 hommes sur 9) des sujets traités durant les 48 semaines.

D'autres essais portent sur la combinaison testostérone et levonogestrel (LNG) (33,34), étudiée notamment par **Gonzalo et al.** (33) en 2002. Ils comparèrent initialement l'efficacité d'implants SC de LNG (160µg/j x 2), associés à de la testostérone énanthate TE 10mg/j en patch, à des patchs de TE 10mg/j seuls. Suite à la faible efficacité de ces schémas, ils décidèrent de réaliser un deuxième essai comparant la TE en patch combinée au LNG 125µg/j PO, à 2 implants de LNG SC (160µg/j) associés à la TE 100mg IM en injections hebdomadaires, pendant 24 semaines. Dans le premier essai, les taux d'azoospermie étaient similaires dans les deux groupes avec 5 (24%) vs 7 hommes (35%) respectivement. Le deuxième essai conclut à un taux d'azoospermie inférieur dans le groupe TE en patch et LNG PO comparé au schéma LNG SC et TE IM, respectivement 4 (27%) vs 13 (93%) hommes, (OR 0,03, IC95% 0.00-0.29,  $p < 0,0029(35)$ ).

**Gui et al.** (34) ont randomisé 62 hommes en 2004 afin qu'ils reçoivent de la TU 1000mg seule ou une association de LNG en implant SC (75mg) et de TU (500 ou 1000mg toutes les 8 semaines) durant 24 à 28 semaines. Ils retrouvent une tendance à une efficacité supérieure du groupe LNG + TU 1000mg, comparé au groupe LNG + TU 500mg et au groupe TU seule, respectivement 18 (90%) vs 13 (62%) et 14 (67%) sujets azoospermes, toutefois sans différence statistiquement significative.

Plusieurs progestatifs ont été associés à la testostérone (36–40) dans le but d'obtenir une contraception efficace.

Par exemple, **Ilani et al.** (36) ont comparé chez 99 hommes l'association pendant 24 semaines de gels de testostérone (T) 10mg et de nestorone® (8 ou 12mg) ou de placebo, dans un essai clinique randomisé de 2012. Ils ont conclu à une supériorité significative de l'association T + NES comparée à T + Placebo, avec plus de patients azoospermes dans les groupes T+ NES 8mg ( $p < 0,0001$ ) et T + NES 12mg ( $p < 0,0002$ ), respectivement 16 hommes sur 18 (89%) et 14 hommes sur 16 (88%) vs 5 hommes sur 22 (23%). En revanche, une dose plus élevée de NES n'est pas associée à une efficacité supérieure ( $p > 0,05$ ).

**Kinniburgh et al.** (37) ont étudié en 2002 l'association d'implants de testostérone SC (2x200mg) et de desogestrel (DSG) 150 ou 300µg/j PO chez 66 hommes pendant 42 semaines. Un taux d'azoospermie supérieur à 70% fut obtenu pour les deux groupes, avec une efficacité inférieure du DSG 150µg/j vs 300µg/j, avec 22 hommes sur 31 (71%) vs 30 hommes (100%) respectivement (OR 0.04, IC95% 0.00-0.75,  $p < 0,05$  (35)).

**Behre et al.** (38) ont démontré en 2016 l'efficacité d'un schéma associant la noresthisterone énanthate (NET-EN 200mg) et la TU 1000mg en IM toutes les 8 semaines pendant 20 mois, avec une azoospermie atteinte par 274 participants (95,9%, IC95% 92,8-97,9). Seules 4 grossesses (1,57%, IC95%, 0,59-4,14) sont survenues chez les partenaires des 266 hommes inclus en phase d'efficacité, avec un indice de Pearl calculé de 2,18 grossesses/100 personne-année (IC95% 0,82-5,80).

**Turner et al.** (39) ont essayé en 2003 un schéma comprenant sur 12 mois une injection d'un dépôt de medroxyprogestérone acetate (DMPA 300mg IM tous les 3 mois) avec 4 implants de testostérone SC (200mg tous les 4 à 6 mois) chez 55 hommes. Aucune grossesse n'est survenue chez les partenaires des 51 hommes inclus en phase d'efficacité et suivis sur 1 an (analyse sur 426 personnes/mois, IC95% 0-8% grossesses/année).

Pour finir, **Soufir et al.**, 2011 (40), ont testé l'administration à 35 hommes d'une association de medroxyprogestérone acetate (OMP, 20mg/j PO) et de testostérone en patch de 100 à 125mg/j pendant 12 mois. Au total, 28 (80%) d'entre eux atteignirent une oligospermie  $\leq 1$  million/mL après 1 à 3 mois de traitement.

Enfin, il existe différentes combinaisons hormonales à l'étude (41–43), autres que l'association androgène et progestatif que l'on rencontre le plus souvent.

L'essai de **Page et al.** (41) en 2006 a randomisé 44 hommes recevant d'une part un gel d'androgène (testostérone T 100mg/j), un progestatif IM (depomedroxyprogestérone acetate DMPA 300mg IM/3mois) et un antagoniste de la GnRH, l'acyline (Acy 300µg SC/2sem) pendant 12 semaines, et d'autre part de la T 100mg/j en gel et la DMPA au même dosage. Il n'a pas été démontré de différence statistiquement significative entre les deux groupes, avec une oligospermie  $< 1$  million/mL obtenue pour 19 (90%) vs 14 (82%) hommes respectivement, sans apport de l'ajout d'un antagoniste de la GnRH.

L'équipe de **Matthiesson et al.** (42) a évalué en 2005 chez 22 hommes plusieurs schémas hormonaux combinant de la TE (100mg IM / semaine) avec un progestatif seul (levonorgestel LNG 125µg PO/j), un antagoniste de la GnRH seul (acyline Acy SC 300µg/2sem), LNG 125µg et un inhibiteur de la 5 alpha-réductase (duastéride 0,5mg PO/j), ou LNG 125µg et acyline durant 8 semaines. L'azoospermie est obtenue dans tous les groupes sans différence statistiquement significative, pour 4 hommes dans chaque groupe (respectivement 80%, 66% et 66%) sauf dans le groupe LNG + acyline avec 3 (60%) hommes, sans intérêt démontré de l'ajout d'un inhibiteur de la 5 alpha-réductase ou d'un antagoniste de la GnRH.

**Behre et al.** (43) ont quant à eux réussi en 2001 à atteindre chez 6 hommes 100% d'azoospermie à 12 semaines en combinant un antagoniste de la GnRH (cetorelix 1 inj/j SC) et un androgène (19 nortestosterone hexyloxyphenylpropionate 19NT-HPP 200mg IM/3 semaines), sans possibilité de maintenir cette azoospermie par injection d'androgène seul.

La revue systématique de **Grimes et al.** (35) en 2014 a synthétisé les résultats d'essais cliniques randomisés évaluant une contraception hormonale à base d'hormones stéroïdiennes, le critère de jugement principal retenu étant l'obtention d'une azoospermie. Sur les 33 études analysées, aucune méta-analyse n'a pu être conduite en raison de l'hétérogénéité des critères de jugement, mais quelques différences ont émergé. Les implants de levonorgestrel (160µg/j) associés à la testostérone énanthate injectable (TE) sont plus efficaces que le levonorgestrel PO (125µg/j) associé à des patchs de testostérone. Le levonorgestrel 500µg/j augmente l'efficacité de la TE 100mg injectée de manière hebdomadaire. Le levonorgestrel 250µg/j augmente l'efficacité de la testostérone undecanoate (TU) 500mg et 1000mg injectée à 6 et 12 semaines. Le desogestrel PO 150µg/j est moins efficace que desogestrel 300µg/j lorsqu'il est associé à des implants de Testostérone. La TU 500mg entraînerait moins d'azoospermie que la TU 1000mg (avec des implants de levonorgestrel). Le NET 200mg associé à la TU 1000mg entraîne plus d'azoospermie lorsque cette dernière est administrée toutes les 8 semaines plutôt que 12 semaines. En monothérapie, 4 implants de 7-alpha-methyl-19-nortestosterone MENT sont plus efficaces que 2.

Il apparaît finalement qu'aucune contraception hormonale n'est prête pour une utilisation en pratique courante, la plupart des essais étant de faible effectif et de qualité moyenne. D'autres études randomisées de bonne méthodologie et de puissance suffisante sont nécessaires pour obtenir des conclusions solides.

### C. Résumé des principaux résultats

L'analyse globale des résultats des études incluses permet l'émergence de quelques conclusions (classées selon la qualité méthodologique des articles) :

- L'association de 10g de testostérone et de 8mg de nestorone® appliqués quotidiennement en gel est efficace pour obtenir une oligospermie  $\leq 1$  million/ml, sans intérêt d'un dosage plus important de la nestorone® (**Ilani 2012**).
- La vasectomie sans scalpel est plus efficace que les dispositifs intra déférentiels pour l'obtention d'une azoospermie, sans que cela aboutisse à une différence concernant le taux de grossesses (**Lu 2014**) ; l'acceptabilité est supérieure pour les IVD (**Lu 2014, Song 2006**).
- L'ajout d'un antagoniste de la GnRH ou d'un inhibiteur de la 5 alpha reductase ne permet pas d'obtenir une meilleure efficacité contraceptive (**Page 2006, Matthiesson 2005**).
- Les implants de levonorgestrel (160µg/j) associés à la testostérone énanthate injectable (TE) sont plus efficaces que le levonorgestrel PO (125µg/j) associé à des patchs de testostérone (**Gonzalo 2002**).
- Le desogestrel PO 150µg/j est moins efficace que desogestrel 300µg/j lorsqu'il est associé à des implants de testostérone (**Kinniburgh 2002**).
- La testostérone undécanoate (TU) 500mg est moins efficace pour l'obtention d'une azoospermie que la TU 1000mg en association avec des implants de levonorgestrel (**Gui 2004**).



Suite au manque de puissance des essais inclus, il est possible d'évoquer des tendances, qui restent à confirmer par des essais cliniques randomisés de méthodologie solide et d'effectifs suffisants :

- 2 implants SC d'ENG de 68mg (soit 136mg) seraient plus efficaces qu'un seul implant lorsqu'ils sont associés à de la testostérone en implants SC (**Anderson 2002**) ; la dose d'ENG 68mg permettant le maintien d'une oligospermie < 1 million/mL dans 89% des cas (**Brady, 2004**)
- Des implants à forte libération d'ENG seraient plus efficaces que des implants à faible libération lorsqu'ils sont associés à de la testostérone undécanoate en IM (**Mommers 2008**)
- On obtient une oligospermie plus rapide avec une injection de testostérone décanoate toutes les 4 semaines plutôt que toutes les 6 semaines lorsqu'elle est associée à de l'ENG 300µg/j PO (**Hay 2005**)
- La testostérone décanoate IM aurait plus d'efficacité lors d'injections à intervalles rapprochés ou en augmentant son dosage, en association avec des implants d'ENG (**Brady 2006**)
- Les associations de NET-EN 200mg + TU 1000mg IM et DMPA 300mg IM/3 mois + T 800mg SC seraient des contraceptions hormonales efficaces selon les critères HAS (*Annexe 7, Behre 2016 et Turner 2003*)
- L'association OMP 20mg/j PO + testostérone en patch de 100 à 125mg/j permettrait l'obtention d'une oligospermie < 1 million/mL chez des patients « Bons Répondeurs », avec une meilleure acceptabilité du traitement (**Soufir 2011**).
- L'injection mensuelle de TU 500mg seule permet l'obtention et le maintien d'une oligospermie < 1 million/mL dans une population chinoise (**Gu 2009**).
- L'injection mensuelle de 19 NT-HPP seule ne permet pas le maintien d'une azoospermie obtenue antérieurement par une association d'hormones stéroïdiennes (**Behre 2001**).
- Le Vasclip serait une alternative efficace à la vasectomie sans scalpel (**Kirby 2006**).

# DISCUSSION

## I. Forces et limites de l'étude

L'intérêt principal de cette étude est sa méthodologie rigoureuse basée sur une stratégie de recherche systématique et la plus exhaustive possible. Elle a été réalisée en respectant autant que possible les critères de la grille R-AMSTAR. En effet, la revue systématique de la littérature reste la méthode de choix pour établir une synthèse sur un sujet de recherche afin d'accéder aux données de la médecine les plus utiles à la pratique clinique. Une telle approche peut éclairer les instances décisionnaires dans le domaine de la médecine et les praticiens, en dégagant les données pertinentes accessibles aujourd'hui sur la contraception masculine, et en n'omettant pas de mettre en évidence les divergences entre experts.

Nous avons choisi pour cela d'inclure les articles publiés entre le 4 juillet 2001 et le 1<sup>er</sup> avril 2019 afin de couvrir une période suffisamment longue jusqu'aux données les plus récentes. Une recherche manuelle par exploration de la littérature grise et des références bibliographiques des articles sélectionnés a été réalisée afin de limiter les biais de publication. L'interrogation de la base de données PROSPERO, qui regroupe les revues systématiques en cours de publication ou non publiées à ce jour, a été réalisée et retrouve un article actuellement en cours de revue.

Chaque étape a été franchie indépendamment par les deux chercheuses et auteures de la thèse, ce qui a permis de limiter le biais de sélection et de classement. Une mise en commun était ensuite réalisée avec, en cas de discordance, l'avis d'un troisième chercheur (notre directeur de thèse).

Tous les articles inclus dans la revue ont bénéficié d'une évaluation méthodologique et qualitative à l'aide de grilles reconnues et validées, permettant une hiérarchisation des articles et des informations extraites selon leur niveau de preuve. Les revues systématiques incluses se sont avérées de bonne qualité méthodologique. Les RPC, hormis une conférence de consensus de moindre qualité, sont de niveau de preuve intermédiaire. Les essais cliniques, randomisés ou non, présentent des failles méthodologiques parfois importantes et un manque de puissance avéré, avec un niveau de preuve de grade B. Ces failles sont retrouvées et critiquées dans d'autres revues systématiques de la littérature abordant le même sujet (22,35).

La restriction de la langue au français et à l'anglais, qui correspondait à la maîtrise des chercheuses, a pu engendrer un biais de publication. Cependant, très peu d'articles ont été exclus par ce filtrage, la quasi-totalité des articles étant en anglais. Le choix de la borne temps du 4 juillet 2001 pourrait être considéré comme une limite, mais cette période a favorisé délibérément la littérature la plus récente sur le sujet tout en couvrant une période de plus de 15 ans.

Comme tout travail de bibliographie, il existe des biais de cognition (de simple exposition<sup>6</sup>, de confirmation<sup>7</sup>) cependant atténués par la double exploration de la littérature, menée de façon indépendante par les deux chercheuses.

---

<sup>6</sup> **Biais de simple exposition** : défini comme l'augmentation de la probabilité d'avoir un sentiment positif envers quelqu'un ou quelque chose par la simple exposition répétée à cette personne ou cet objet.

<sup>7</sup> **Biais de confirmation** : consiste à privilégier les informations confirmant ses idées préconçues ou ses hypothèses et/ou à accorder moins de poids aux hypothèses et informations jouant en défaveur de ses conceptions.

## II. Un choix contraceptif restreint

Ce travail nous a permis de mettre en évidence le faible nombre de techniques contraceptives validées s'adressant à l'homme, techniques qui de plus datent de plusieurs centaines d'années. Si des chercheurs ont retrouvé des traces de son existence dans les civilisations d'Égypte Ancienne ou de l'Empire Romain, l'utilisation du préservatif à visée contraceptive n'est reconnue qu'au 18<sup>e</sup> siècle (44). Recommandé pour la prévention des IST, il est aujourd'hui utilisé comme unique méthode contraceptive par 7,9% des hommes, bien que son taux d'échec soit élevé (45).

La vasectomie, pratiquée depuis le 19<sup>e</sup> siècle aux États-Unis, fut initialement l'outil des eugénistes pour éviter un « suicide racial » en stérilisant les hommes considérés comme criminels ou dégénérés. Ce n'est que tardivement, après avoir eu les « vertus » de traiter l'hypertrophie de la prostate ou d'apporter un regain de jeunesse, qu'elle fut considérée comme une option contraceptive (46). Sa reconnaissance en France depuis le 4 Juillet 2001, est un des nombreux exemples des difficultés rencontrées dans l'avènement de nouvelles techniques contraceptives masculines. En témoigne sa définition, qui varie en fonction des pays où elle est exercée : l'OMS la présente comme une stérilisation (7), tandis que la législation française la reconnaît en tant que contraception, choisissant le terme de « stérilisation à visée contraceptive » (20), reflet de sa non réversibilité. Bien souvent associée à une image négative et à une castration (47), elle est utilisée selon l'ONU par seulement 0,8% des couples français, contre 21% au Royaume Uni, 22% au Canada, 19,5% en Nouvelle Zélande, 16,8% en Corée du Sud, et 11% aux USA. Ce chiffre est loin d'égaliser celui de la stérilisation féminine, choisie par 3,8% des femmes en France (45).

On peut supposer que cette faible acceptabilité a un lien avec la volonté chez l'homme de conserver sa fertilité voire son intégrité génitale. Pourtant, de nombreuses études ont prouvé qu'à long terme, la vasectomie est sans conséquence sur la sexualité et notamment qu'elle ne modifie ni la satisfaction sexuelle ni la perception de l'orgasme (22,48,49). Par ailleurs, compte tenu de l'évolution des relations sociales et du nombre élevé de divorces (presque 50% des couples français), le caractère quasi définitif de la vasectomie pourrait expliquer les réticences de certains hommes. Le choix de cette méthode ne s'adresserait alors qu'aux couples ayant assouvi leur désir d'enfant ou n'ayant pas trouvé d'autre méthode contraceptive adaptée (50).

L'HAS recommande de proposer une congélation du sperme auprès d'un CECOS avant l'intervention, réservant ainsi à l'homme la possibilité de procréer ultérieurement grâce aux techniques d'AMP. Il faut néanmoins garder à l'esprit que ces alternatives sont onéreuses, et tout particulièrement la procédure de procréation médicalement assistée.

De nombreuses équipes se sont penchées sur la possibilité d'une reperméabilisation des canaux déférents, via des techniques microchirurgicales reconstructrices. À l'heure actuelle, leurs résultats n'autorisent pas de présenter la vasectomie comme réversible (16). Cependant les avancées récentes des techniques de vasovasostomie ou de vasoepididymostomie ouvrent la possibilité d'une réelle réversibilité. Une méta-analyse de 2015 portant sur 31 essais traitant de vasovasostomie retrouve un taux de 90% de reperméabilisation avec 73% de grossesses post intervention, cette dernière étant réalisée en moyenne 7 ans après la vasectomie (51).

L'intérêt des hommes pour une participation à la contraception du couple est maintenant bien réel. Dans une étude de l'Institut CSA de 2012, 91 % des hommes considèrent que la contraception doit être « autant l'affaire de l'homme que de la femme » et 61 % se déclaraient ainsi prêts à prendre une pilule si elle existait (52). Chloé Rostam évoque dans son mémoire (50) des motivations telles que la volonté de préserver la santé de la femme, limiter les effets indésirables des contraceptifs féminins, maîtriser sa propre fertilité, ou encore équilibrer la responsabilité contraceptive du couple.

### III. La recherche en contraception masculine

En plus d'un état des lieux de la contraception masculine de nos jours, cette revue nous a permis de souligner une question essentielle : pourquoi n'y a-t-il rien de nouveau ?

Cette absence de nouveauté n'est cependant pas le reflet d'un désintérêt du monde scientifique, l'obtention de l'azoospermie s'avérant bien plus difficile à obtenir que l'inhibition de l'ovulation chez la femme. Ce processus complexe (cf *Annexe 1*) a mis en échec plus d'une équipe. La contraception masculine idéale, alliant efficacité, réversibilité, sécurité et acceptabilité s'est heurtée aux effets indésirables graves (hypokaliémie et stérilité définitive du Gossypol (53)), au manque de stabilité des stéroïdes, aux dysrégulations métaboliques engendrées par un blocage de l'axe gonadotrope et enfin aux différences ethniques (hétérogénéité des résultats entre les Caucasiens et les Asiatiques (27,54)). L'équipe de JC Soufir (40) a souligné en 2011 une différence au sein même de la population française, en identifiant des « bons » et « mauvais » répondeurs à un schéma associant de la medroxyprogesterone acetate orale et de la testostérone percutanée. Ils concluent en insistant sur la nécessité d'identifier rapidement ces « mauvais » répondeurs pour leur proposer une contraception autre qu'hormonale, qui serait réservée aux « bons » répondeurs.

Par ailleurs, si de nombreuses substances peuvent causer une stérilisation efficace par injection dans le canal déférent, aucune n'a fait la preuve de sa réversibilité chez l'homme. Depuis 1960, plusieurs dizaines ont été testées dans un but de stérilisation ou de contraception masculine, en utilisant des agents sclérosants ou des produits enlevant le pouvoir fonctionnel des spermatozoïdes. Néanmoins, entre l'huile de neem (55), le Gossypol (53,56), les mélanges d'éthanol ou de nitrate d'argent (57) et beaucoup d'autres, aucune n'a démontré son efficacité en pratique hors protocole d'étude.

La méthode thermique, connue et étudiée depuis longtemps, a donné des résultats intéressants. Son action repose sur la physiopathologie de la spermatogénèse, les testicules requérant une température inférieure de plusieurs degrés à la température du corps pour maintenir une spermatogénèse optimale. Qu'il s'agisse de bains chauds répétés de plus de 41°C (58), de l'isolement thermique du testicule (59) ou de cryptorchidie artificielle (60), toutes ces méthodes ont montré une efficacité dans des protocoles d'étude, mais n'ont cependant pas connu de développement en pratique courante. La cryptorchidie artificielle, étudiée par la thèse d'exercice du Dr Mieusset (61) consiste à élever la température testiculaire de 2°C via un positionnement du testicule depuis le scrotum jusqu'à la poche inguinale superficielle abdominale. Il est ainsi remonté manuellement à la racine de la verge et maintenu 15 heures par jour (durant les heures d'éveil) par un sous vêtement ajusté, dans lequel un orifice pour la verge et la peau scrotale est créé. La technique a été améliorée par l'ajout d'un anneau en caoutchouc à l'orifice, ou d'une bandelette de tissu élastique placée sous le slip (62). N'ayant pas été évaluée par des études à grande échelle, l'accès à cette contraception n'est possible qu'auprès du Dr Mieusset, au service de Médecine de la Reproduction du CHU de Toulouse.

En ce qui concerne la contraception hormonale, l'OMS (27,54) a validé l'utilisation de TE par voie IM à dose de 200 mg une fois par semaine, pour une durée d'utilisation maximale de 18 mois. Elle est réalisable chez les hommes âgés de 25 à 45 ans sans antécédents de maladie cardio-vasculaire, rénale, hépatique, pulmonaire ou psychiatrique, de cancer, d'obésité, et sans intoxication éthylo-tabagique. Le sperme doit également être fécondant selon les normes de l'OMS<sup>8</sup>. Cependant, son utilisation en France reste considérée hors AMM et n'est accessible qu'auprès du Pr J.C Soufir, à Paris.

Par ailleurs, la recherche en contraception masculine se heurte à une problématique éthique devenue complexe. Le *10th Summit Meeting Consensus*, résumé par Nieschlag (63), a pour but de guider les essais cliniques portant sur la contraception hormonale masculine, en leur fixant un cadre réglementaire. Dans l'idéal, l'efficacité d'une technique doit être évaluée par la survenue ou non d'une grossesse, un critère d'évaluation intermédiaire n'étant pas suffisant pour attester de sa validité. Or, le critère de jugement principal est habituellement un critère intermédiaire tel que l'azoospermie ou l'oligospermie  $\leq 3$  millions/ml. Bien que la survenue d'une grossesse soit le critère de référence pour l'évaluation de la contraception féminine, il est difficilement envisageable de proposer une telle étude de nos jours. Pour les mêmes raisons, il n'est pas éthique de comparer les traitements hormonaux à un placebo, ce qui limite la progression scientifique dans ce domaine.

Pour le Dr Soufir, la contraception féminine s'est développée car le problème était « plus urgent », notamment avec l'incidence des grossesses non programmées et les IVG alors illégales. La contraception féminine s'est développée en réponse à une pression sociale féministe, et non pas grâce au corps médical lui-même. Pour que la contraception masculine se développe, faut-il que se produise un mouvement social politique et économique de même envergure aboutissant à une égalité homme-femme dans la contraception ?

De nos jours les fluctuations d'humeur, les troubles de la libido, les modifications du bilan lipidique et la prise de poids que les femmes ont accepté avec les premières pilules fortement dosées ne sont pas considérés comme acceptables pour la population masculine. Par ailleurs, les méthodes de contraception féminine ont été améliorées au fil du temps, et sont maintenant plus sûres et moins coûteuses qu'elles ne l'étaient à leurs début. Un recul plus important et une meilleure connaissance des effets indésirables à long terme est donc nécessaire.

De telles exigences aboutissent à une recherche hétérogène et de niveau de preuve insuffisant, ne permettant pas l'utilisation d'une contraception hormonale en pratique courante : la plupart des essais sont de faible effectif et/ou de rigueur scientifique passable. D'autres études randomisées de bonne méthodologie et de puissance satisfaisante sont nécessaires pour obtenir des conclusions solides.

---

<sup>8</sup> *Sperme fécondant* : concentration de spz > 15 millions/mL, avec une mobilité > 32%, et des formes typiques > 34%

## IV. Quel horizon pour la contraception masculine ?

Plusieurs approches récentes ont montré des résultats intéressants, et sont menées selon différents axes : l'inhibition de la spermatogenèse ou de la fonction du spermatozoïde, l'occlusion réversible du canal déférent par des polymères ou bien l'utilisation de stéroïdes de synthèse d'efficacité majorée et plus ciblée, donc mieux tolérés.

Parmi quelques-unes des perspectives différencielles prometteuses, une des plus aboutie est probablement le RISUG (Reversible Inhibition of Sperm Under Guidance). Étudié en Inde depuis plus de 30 ans et actuellement en essai de phase III, ce polymère d'anhydride maléique de styrène (styrene maleic anhydride SMA) dissout dans du diméthylsulfoxyde (DMSO) détruit la membrane du spermatozoïde lors de son passage dans le canal déférent où il est injecté. Des essais cliniques de phase I et II ont démontré son efficacité avec l'obtention d'une azoospermie et l'absence de grossesse sur un suivi d'un an chez 38 hommes (64,65). De plus, une réversibilité complète est observée chez l'animal, par une injection de bicarbonate de soude qui dissout le DMSO (66).

Une autre possibilité étudiée chez l'animal, le Vasalgel™, est injecté pour former un « bouchon » déférentiel, avec un respect de l'architecture tissulaire laissant espérer une réversibilité efficace. Des études complémentaires doivent encore confirmer ces résultats, obtenus pour l'heure chez le lapin (67,68), afin d'envisager des expérimentations chez l'homme.

D'autres molécules, actuellement en phase préclinique, ciblent des protéines non hormonales pour éviter les effets indésirables liés à l'hypogonadisme secondaire. Citons notamment les Indénopyridines (induisant une apoptose réversible des cellules germinales), les dérivés du Lonidamide (responsables d'une desquamation des cellules germinales mais avec une toxicité importante et une réversibilité non systématique), les canaux ioniques et des inhibiteurs de la BRDT actuellement en cours d'évaluation. Les antagonistes du Récepteur de l'Acide Rétinoïque, impliqués dans la régulation des gènes de la spermatogénèse, représentent également une option intéressante et seraient disponibles sous forme orale (69). Leur efficacité et leur sécurité restent encore à prouver avant de pouvoir envisager des essais chez l'homme. Enfin des vaccins contraceptifs ciblant l'EPPIN (un antigène de surface des spermatozoïdes) entraîneraient une perte de la mobilité progressive des spermatozoïdes et une infertilité réversible à l'arrêt de la vaccination (70,71).

Les avancées récentes de la contraception hormonale permettent d'espérer son arrivée sur le marché, notamment avec l'apparition de stéroïdes de synthèse (formes orales, à libération prolongée et implants SC) dont la meilleure tolérance et la moindre toxicité sont encourageantes. En effet, l'acceptabilité de la méthode est à prendre en compte, car cette contraception s'adresse à une population jeune et en bonne santé, susceptible de l'utiliser pendant plusieurs années.

Parmi les plus séduisants, on peut citer les dérivés de la 19-Nortestosterone, qui ont une double affinité pour les récepteurs des androgènes et des progestatifs. La Dimethandrolone Undecanoate (DMAU) entraîne un hypogonadisme à partir de 200mg PO par jour pendant 28 jours, dans un essai portant sur 100 hommes (72), et des résultats similaires ont été observés avec la 11- $\beta$ mntdc (11-Beta-Methyl-19-Nortestosterone-17-Beta-Dode-cylcarbonate) en administration orale quotidienne chez 12 hommes (73).

Ainsi, bien qu'aucune nouvelle technique de contraception masculine n'ait vu le jour depuis les années 2000, une recherche active et les nombreuses pistes explorées laissent espérer un changement dans les années à venir. Indépendamment des avancées de la recherche, il est nécessaire de mieux faire connaître la contraception masculine pour permettre l'émergence d'un mouvement social similaire à celui ayant permis le développement de la contraception féminine. Une éducation sexuelle adaptée dès la puberté favoriserait ce changement de mentalité afin de promouvoir une égale implication des hommes et des femmes dans la maîtrise de la fécondité.

## CONCLUSION

La synthèse des données de cette revue systématique de la littérature a mis en évidence le peu de méthodes validées disponibles en matière de contraception masculine. En effet, l'usage du préservatif masculin ou de la méthode du retrait ne peut être recommandé comme unique moyen contraceptif. Bien que le terme de contraception implique une réversibilité, la seule option fiable et disponible reste la vasectomie, qui est définie comme une stérilisation à visée contraceptive et donc non réversible.

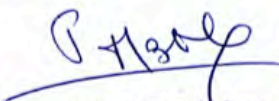
Plusieurs dizaines d'années de recherche n'ont actuellement pas permis d'aboutir à une nouvelle méthode contraceptive validée, notamment à cause d'un manque d'étude à grande échelle. La faible qualité des preuves scientifiques est liée d'une part au manque certain de puissance des études, et d'autre part à des impératifs éthiques inhérents à la recherche dans le domaine de la contraception.

Malgré un intérêt reconnu des hommes pour une répartition des rôles et une participation active à la contraception du couple, celle-ci reste encore aujourd'hui majoritairement à la charge des femmes.

Cependant, plusieurs perspectives intéressantes sont actuellement à l'étude, et laissent entrevoir l'arrivée d'une nouvelle contraception masculine à long terme.

Vu

Toulouse le 23/04/2019

  
Le Président du Jury  
Professeur Pierre MESTHÉ  
Médecine Générale

Toulouse, le 23/04/19

Vu permis d'imprimer  
Le Doyen de la Faculté  
de Médecine Purpan  
D. CARRIE





## **RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

1. Farigoul S. Objectif 3 : Permettre à tous de vivre en bonne santé et promouvoir le bien-être de tous à tout âge [Internet]. Développement durable. 2015 [cité 28 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/fr/health/>
2. World Contraceptive Patterns 2015. United Nations Pubns; 2016.
3. Hardee K, Croce-Galis M, Gay J. Men as Contraceptive Users. :69.
4. Organisation Mondiale de la Santé. Planification familiale et Contraception [Internet]. 2019 [cité 3 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/family-planning-contraception>
5. HAS. Efficacité des méthodes contraceptives [Internet]. 2013. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-04/efficacite-methodes-contraceptives.pdf>
6. Neuwirth L. Loi du 28 décembre 1967 relative à la régulation des naissances. déc 28, 1967.
7. Organisation Mondiale de la Santé. Planification familiale et Contraception [Internet]. 2019 [cité 3 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/family-planning-contraception>
8. Historique d'Ardecom | [Internet]. [cité 10 févr 2019]. Disponible sur: <http://www.contraceptionmasculine.fr/historique-dardecom/>
9. Mieusset R, Bujan L. The Potential of Mild Testicular Heating as a Safe, Effective and Reversible Contraceptive Method for Men. International Journal of Andrology. août 1994;17(4):186-91.
10. 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.
11. 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.
12. CSA. Les Français et la contraception [Internet]. 2012 sept [cité 10 févr 2019]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/24718757-Les-francais-et-la-contraception.html>
13. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. Trends in contraceptive use worldwide, 2015. 2015.
14. Bajos N, Bohet A, Guen ML, Moreau C. Population & Sociétés La contraception en France : essai FECOND 2010. 2012;4.
15. Effectiveness of Family Planning Methods.pdf [Internet]. [cité 5 févr 2019]. Disponible sur: [https://www.cdc.gov/reproductivehealth/unintendedpregnancy/pdf/contraceptive\\_methods\\_508.pdf](https://www.cdc.gov/reproductivehealth/unintendedpregnancy/pdf/contraceptive_methods_508.pdf)

16. AFU. Urofrance Vasectomie. 2014.
17. LOI n° 2001-588 du 4 juillet 2001 relative à l'interruption volontaire de grossesse et à la contraception. 2001-588 juill 4, 2001.
18. HAS. Rapport d'élaboration : Contraception chez l'homme et chez la femme. 2013;247.
19. HAS. Méthodes contraceptives : Focus sur les méthodes les plus efficaces disponibles [Internet]. 2013. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-03/synthese\\_methodes\\_contraceptives\\_format2clics.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-03/synthese_methodes_contraceptives_format2clics.pdf)
20. LOI n° 2001-588 du 4 juillet 2001 relative à l'interruption volontaire de grossesse et à la contraception. 2001-588 juill 4, 2001.
21. Sharlip ID, Belker AM, Honig S, Labrecque M, Marmar, Ross LS, et al. Vasectomy: AUA Guideline (Published 2012 - Amended 2015). 2015.
22. Cook LA, Van Vliet HAAM, Lopez LM, Pun A, Gallo MF. Vasectomy occlusion techniques for male sterilization. *Cochrane Database Syst Rev*. 30 mars 2014;(3):CD003991.
23. Lu W-H, Liang X-W, Gu Y-Q, Wu W-X, Bo L-W, Zheng T-G, et al. A randomized, controlled, multicenter contraceptive efficacy clinical trial of the intravas device, a nonocclusive surgical male sterilization. *Asian J Androl*. juin 2014;16(3):432-6.
24. Song L, Gu Y, Lu W, Liang X, Chen Z. A phase II randomized controlled trial of a novel male contraception, an intra-vas device. *International Journal of Andrology*. août 2006;29(4):489-95.
25. Kirby D, Utz WJ, Parks PJ. An implantable ligation device that achieves male sterilization without cutting the vas deferens. *Urology*. avr 2006;67(4):807-11.
26. 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.
27. 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.
28. Anderson RA, Kinniburgh D, Baird DT. Suppression of spermatogenesis by etonogestrel implants with depot testosterone: potential for long-acting male contraception. *J Clin Endocrinol Metab*. août 2002;87(8):3640-9.
29. Mommers E, Kersemaekers WM, Elliesen J, Kepers M, Apter D, Behre HM, et al. Male hormonal contraception: A double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 juill 2008;93(7):2572-80.
30. Hay CJ, Brady BM, Zitzmann M, Osmanagaoglu K, Pollanen P, Apter D, et al. A multicenter phase IIb study of a novel combination of intramuscular androgen (testosterone decanoate) and oral progestogen (etonogestrel) for male hormonal contraception. *J Clin Endocrinol Metab*. avr 2005;90(4):2042-9.

31. 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. *Human Reproduction*. janv 2006;21(1):285-94.
32. Brady BM, Walton M, Hollow N, Kicman AT, Baird DT, Anderson RA. Depot testosterone with etonogestrel implants result in induction of azoospermia in all men for long-term contraception. *Human Reproduction*. nov 2004;19(11):2658-67.
33. Gonzalo ITG, Swerdloff RS, Nelson AL, Clevenger B, Garcia R, Berman N, et al. Levonorgestrel implants (Norplant II) for male contraception clinical trials: combination with transdermal and injectable testosterone. *J Clin Endocrinol Metab*. août 2002;87(8):3562-72.
34. Gui Y-L, He C-H, Amory JK, Bremner WJ, Zheng E-X, Yang J, et al. Male hormonal contraception: suppression of spermatogenesis by injectable testosterone undecanoate alone or with levonorgestrel implants in chinese men. *J Androl*. oct 2004;25(5):720-7.
35. Grimes DA, Lopez LM, Gallo MF, Halpern V, Nanda K, Schulz KF. Steroid hormones for contraception in men. *Cochrane Database Syst Rev*. 14 mars 2012;(3):CD004316.
36. Ilani N, Roth MY, Amory JK, Swerdloff RS, Dart C, Page ST, et al. A new combination of testosterone and nesterone transdermal gels for male hormonal contraception. *J Clin Endocrinol Metab*. oct 2012;97(10):3476-86.
37. 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. *Human Reproduction*. juin 2002;17(6):1490-501.
38. 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*. 2016;101(12):4779-88.
39. 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.
40. Soufir J-C, Meduri G, Ziyat A. Spermatogenetic inhibition in men taking a combination of oral medroxyprogesterone acetate and percutaneous testosterone as a male contraceptive method. *Hum Reprod*. juill 2011;26(7):1708-14.
41. Page ST, Amory JK, Anawalt BD, Irwig MS, Brockenbrough AT, Matsumoto AM, et al. Testosterone gel combined with depomedroxyprogesterone acetate is an effective male hormonal contraceptive regimen and is not enhanced by the addition of a GnRH antagonist. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. nov 2006;91(11):4374-80.
42. Matthiesson KL, Amory JK, Berger R, Ugoni A, McLachlan RI, Bremner WJ. Novel male hormonal contraceptive combinations: The hormonal and spermatogenic effects of testosterone and levonorgestrel combined with a 5 alpha-reductase inhibitor or gonadotropin-releasing hormone antagonist. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. janv 2005;90(1):91-7.

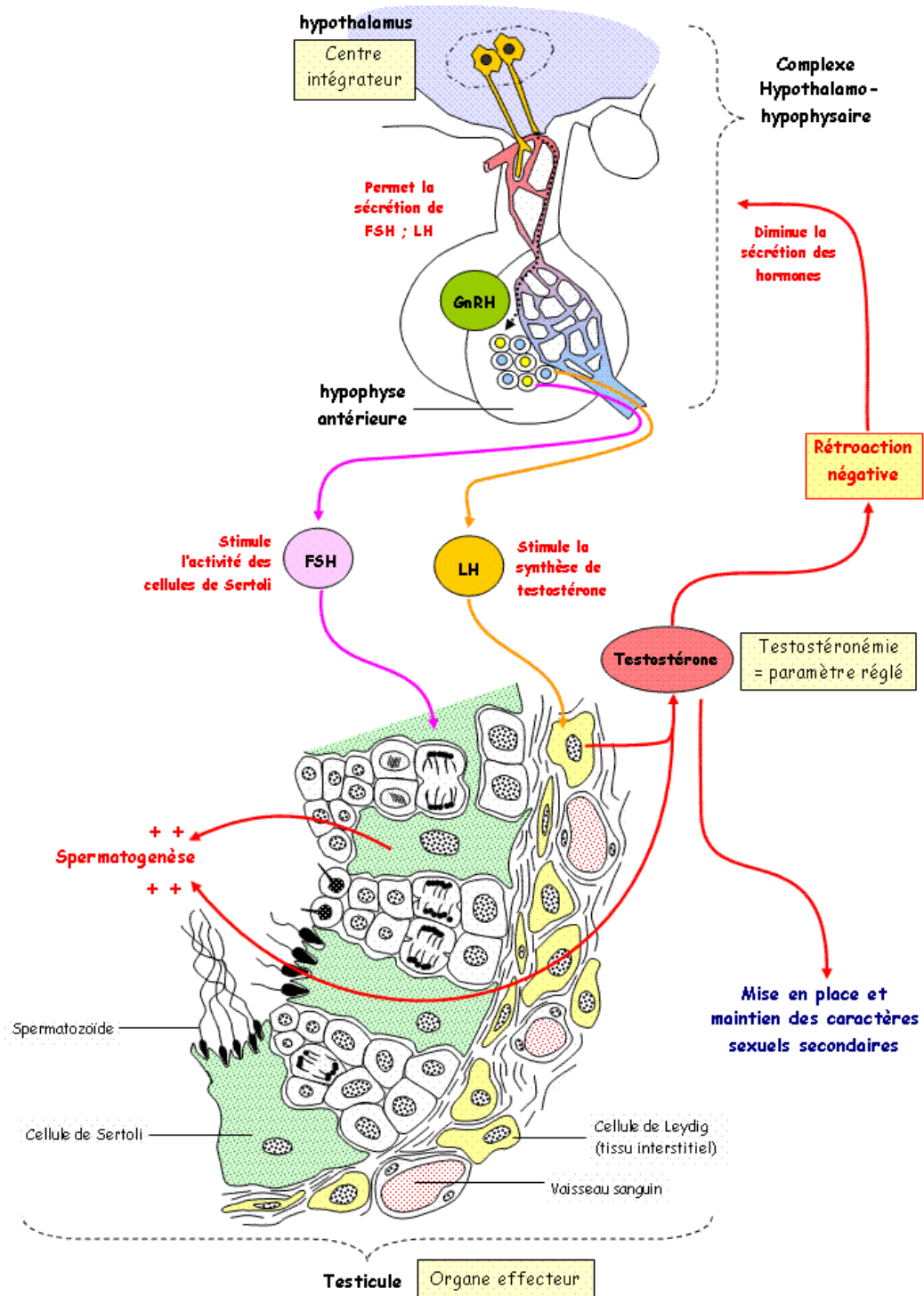
43. Behre HM, Kliesch S, Lemcke B, von Eckardstein S, Nieschlag E. Suppression of spermatogenesis to azoospermia by combined administration of GnRH antagonist and 19-nortestosterone cannot be maintained by this non-aromatizable androgen alone. *Human Reproduction*. déc 2001;16(12):2570-7.
44. Youssef H. The history of the condom. *J R Soc Med*. avr 1993;86(4):226-8.
45. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. *World contraceptive patterns 2013*. 2013.
46. Drake MJ, Mills IW, Cranston D. On the chequered history of vasectomy. *BJU Int*. sept 1999;84(4):475-81.
47. Jardin A. [Why so few vasectomies in France?]. *Gynecol Obstet Fertil*. févr 2008;36(2):127-9.
48. Arratia-Maqueo JA, Cortés-González JR, Garza-Cortés R, Gómez-Guerra LS. [Evaluation of male sexual satisfaction after vasectomy]. *Actas Urol Esp*. nov 2010;34(10):870-3.
49. Schwingl PJ, Guess HA. Safety and effectiveness of vasectomy. *Fertil Steril*. mai 2000;73(5):923-36.
50. Rostam C. La vasectomie, une contraception occultée. *Vocation Sage-femme* [Internet]. mai 2017 [cité 12 avr 2019];16(126):26-30. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1634076017300471>
51. Herrel LA, Goodman M, Goldstein M, Hsiao W. Outcomes of Microsurgical Vasovasostomy for Vasectomy Reversal: A Meta-analysis and Systematic Review. *Urology* [Internet]. 1 avr 2015 [cité 31 mars 2019];85(4):819-25. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090429514013995>
52. CSA. Les Français et la contraception [Internet]. 2012 sept [cité 10 févr 2019]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/24718757-Les-francais-et-la-contraception.html>
53. Waites GM, Wang C, Griffin PD. Gossypol: reasons for its failure to be accepted as a safe, reversible male antifertility drug. *Int J Androl*. févr 1998;21(1):8-12.
54. 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.
55. Riar S, Bardhan J, Thomas P, Kain A, Parshad R. Mechanism of Antifertility Action of Neem Oil. *Indian Journal of Medical Research*. oct 1988;88:339-42.
56. Xian SC, Wu ZE, Wuhan Tsong SD, Tung DS. Antifertility treating with long term gossypol. *Advances in contraceptive delivery systems : CDS*. 1987;3(2-3):181-181.
57. Freeman C, Coffey DS. Male sterility induced by ethanol injection into the vas deferens. *Int J Fertil*. 1973;18(3):129-32.

58. Fahim MS, Fahim Z, Der R, Hall DG, Harman J. Heat in male contraception (hot water 60 degrees C, infrared, microwave, and ultrasound). *Contraception*. mai 1975;11(5):549-62.
59. Shafik A. Contraceptive efficacy of polyester-induced azoospermia in normal men. *Contraception*. mai 1992;45(5):439-51.
60. Mieusset R, Bujan L. The Potential of Mild Testicular Heating as a Safe, Effective and Reversible Contraceptive Method for Men. *International Journal of Andrology*. août 1994;17(4):186-91.
61. Mieusset R. Effets de la température sur les fonctions testiculaires et épидидymaires [Internet]. 1992 [cité 4 avr 2019]. Disponible sur: <https://m.sudoc.fr/sudocmobile/fiche.xhtml>
62. Soufir J-C, Mieusset R. Guide pratique d'une contraception masculine hormonale ou thermique. *Basic and Clinical Andrology* [Internet]. sept 2012 [cité 12 avr 2019];22(3):211-5. Disponible sur: <http://www.bacandrology.com/content/22/3/>
63. 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.
64. Guha S, Singh G, Anand S, Ansari S, Kumar S, Koul V. Phase-I Clinical-Trial of an Injectable Contraceptive for the Male. *Contraception*. oct 1993;48(4):367-75.
65. Guha SK, Singh G, Ansari S, Kumar S, Srivastava A, Koul V, et al. Phase II clinical trial of a vas deferens injectable contraceptive for the male. *Contraception*. oct 1997;56(4):245-50.
66. Koul V, Srivastav A, Guha SK. Reversibility with sodium bicarbonate of styrene maleic anhydride, an intravasal injectable contraceptive, in male rats. *Contraception*. oct 1998;58(4):227-31.
67. Waller D, Bolick D, Lissner E, Premanandan C, Gamerman G. Azoospermia in rabbits following an intravas injection of Vasalgel™. *Basic Clin Androl*. 2016;26:6.
68. Waller D, Bolick D, Lissner E, Premanandan C, Gamerman G. Reversibility of Vasalgel™ male contraceptive in a rabbit model. *Basic Clin Androl*. 2017;27:8.
69. Thirumalai A, Page ST. Recent Developments in Male Contraception. *Drugs*. janv 2019;79(1):11-20.
70. Karande A. Eppin: a candidate male contraceptive vaccine? *J Biosci*. déc 2004;29(4):373-4.
71. O'Rand MG, Silva EJR, Hamil KG. Non-hormonal male contraception: A review and development of an Eppin based contraceptive. *Pharmacology & Therapeutics*. janv 2016;157:105-11.

72. 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* [Internet]. 1 févr 2019 [cité 2 avr 2019];104(2):423-32. Disponible sur: <https://academic.oup.com/jcem/article/104/2/423/5105935>
73. 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.
74. Sébastien V. Régulation physiologique de l'axe gonadotrope chez l'homme : intervention de trois niveaux de contrôle [Internet]. Académie de Dijon. 2005 [cité 26 déc 2018]. Disponible sur: <http://svt.ac-dijon.fr/schemassvt/spip.php?article577>
75. Ravel C, Berthaut I, Siffroi J-P. Infertilités masculines. //www.em-premium.com/data/traites/gn/10-50295/ [Internet]. 16 janv 2009 [cité 27 déc 2018]; Disponible sur: <https://www-em--premium-com-s.docadis.ups-tlse.fr/article/198680>
76. Hubert J, Cormier L, Pascal V, Gérard H. Exploration clinique et paraclinique du testicule. //www.em-premium.com/data/traites/url/18-16171/ [Internet]. [cité 27 déc 2018]; Disponible sur: <https://www-em--premium-com-s.docadis.ups-tlse.fr/article/22754/resultatrecherche/3>

# ANNEXES

## I. Annexe 1 : Spermatogénèse et axe gonadotrope

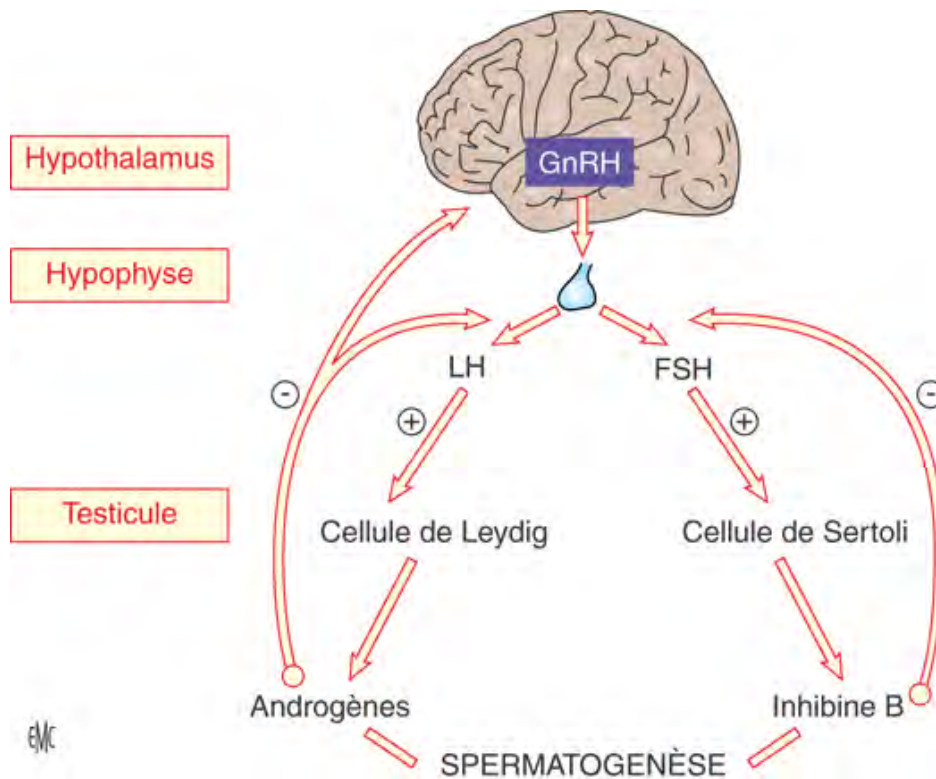


### Régulation physiologique de l'axe gonadotrope chez l'homme (74)

FSH : follicle stimulating hormone

LH : luteinizing hormone

GnRH : gonadotrophin releasing hormone



### Régulation hormonale de la spermatogenèse(75)

Le testicule est une glande mixte formée par un contingent endocrine et un contingent exocrine. Ces deux fonctions testiculaires sont sous le contrôle de l'axe hypothalamohypophysaire et des grandes boucles de rétrocontrôle exercées par les stéroïdes sexuels et l'inhibine-activine.

L'activation de l'axe hypothalamohypophysaire est transmise par la sécrétion pulsatile de GNRH, de fait LH et FSH sont sécrétées de manière intermittente (pulsatile) également.

La LH a pour cible exclusive les cellules de Leydig. Elle agit par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques membranaires et pendant le développement testiculaire, elle est le facteur endocrinien contrôlant leur différenciation, leur croissance et l'expression des fonctions spécifiques.

La production d'hormones stéroïdes est assurée par les cellules de Leydig. Les androgènes ont pour principales fonctions la différenciation sexuelle masculine, le développement des organes génitaux internes et externes, le développement et le maintien des caractères sexuels secondaires.

La FSH a pour cible la cellule de Sertoli et, en association avec la testostérone, est indispensable à l'initiation et au maintien d'une spermatogenèse normale. Elle stimule la multiplication cellulaire des cellules de Sertoli, la maturation et la sécrétion de différents facteurs régulateurs.

La sécrétion exocrine de spermatozoïdes est réalisée par les tubes séminifères contenant les cellules germinales et les cellules de Sertoli. Chez le sujet jeune (20 ans) l'efficacité de la production de spermatozoïdes est de 6,5 millions de spermatozoïdes/j/g de testicule. Elle décroît progressivement avec l'âge pour atteindre une moyenne de 3,8 millions/j/g chez les hommes entre 50 et 90 ans(76).



## II. Annexe 2 : Articles inclus dans la revue systématique

### **Nieschlag E 2007**

10th Summit Meeting consensus: recommendations for regulatory approval for hormonal male contraception. *October 22-23, 2006. Contraception.*;75(3):166-.

### **Hay CJ et al. 2005**

A multicenter phase IIb study of a novel combination of intramuscular androgen (testosterone decanoate) and oral progestogen (etonogestrel) for male hormonal contraception. *J Clin Endocrinol Metab. avr 2005;90(4):2042-9.*

### **Brady BM et al. 2006**

A multicentre study investigating subcutaneous etonogestrel implants with injectable testosterone decanoate as a potential long-acting male contraceptive. *Human Reproduction. janv 2006;21(1):285-94.*

### **Ilani N et al. 2012**

A new combination of testosterone and nesterone transdermal gels for male hormonal contraception. *J Clin Endocrinol Metab. oct 2012;97(10):3476-86.*

### **Song L et al. 2006**

A phase II randomized controlled trial of a novel male contraception, an intra-vas device. *International Journal of Andrology. août 2006;29(4):489-95.*

### **Lu W-H et al. 2014**

A randomized, controlled, multicenter contraceptive efficacy clinical trial of the intravas device, a nonocclusive surgical male sterilization. *Asian J Androl. juin 2014;16(3):432-6.*

### **Kirby D et al. 2006**

An implantable ligation device that achieves male sterilization without cutting the vas deferens. *Urology. avr 2006;67(4):807-11.*

### **Turner L et al. 2003**

Contraceptive efficacy of a depot progestin and androgen combination in men. *J Clin Endocrinol Metab. oct 2003;88(10):4659-67.*

### **Brady BM et al 2004**

Depot testosterone with etonogestrel implants result in induction of azoospermia in all men for long-term contraception. *Human Reproduction. nov 2004;19(11):2658-67.*

### **Behre HM et al. 2016**

Efficacy and Safety of an Injectable Combination Hormonal Contraceptive for Men. *J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(12):4779-88.*

### **Gonzalo ITG et al. 2002**

Levonorgestrel implants (Norplant II) for male contraception clinical trials: combination with transdermal and injectable testosterone. *J Clin Endocrinol Metab. août 2002;87(8):3562-72.*

### **Mommers E et al. 2008**

Male hormonal contraception: A double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1 juill 2008;93(7):2572-80.*

### **Gui Y-L et al. 2004**

Male hormonal contraception: suppression of spermatogenesis by injectable testosterone undecanoate alone or with levonorgestrel implants in chinese men. *J Androl. oct 2004;25(5):720-7.*

**HAS 2013**

Méthodes contraceptives : Focus sur les méthodes les plus efficaces disponibles

[Internet]. 2013. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-03/synthese\\_methodes\\_contraceptives\\_format2 clics.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-03/synthese_methodes_contraceptives_format2 clics.pdf)

**Gu Y et al. 2009**

Multicenter contraceptive efficacy trial of injectable testosterone undecanoate in Chinese men.

*J Clin Endocrinol Metab.* juin 2009;94(6):1910-5.

**Matthiesson KL et al. 2005**

Novel male hormonal contraceptive combinations: The hormonal and spermatogenic effects of testosterone and levonorgestrel combined with a 5 alpha-reductase inhibitor or gonadotropin-releasing hormone antagonist.

*Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* janv 2005;90(1):91-7.

**Kinniburgh D et al. 2002**

Oral desogestrel with testosterone pellets induces consistent suppression of spermatogenesis to azoospermia in both Caucasian and Chinese men.

*Human Reproduction.* juin 2002;17(6):1490-501.

**HAS 2013, mise à jour 2017**

Rapport d'élaboration : Contraception chez l'homme et chez la femme. 2013;247.

[Internet]. 2017. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/contraception\\_fiches\\_memo\\_rapport\\_delaboration.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/contraception_fiches_memo_rapport_delaboration.pdf)

**Soufir J-C et al. 2011**

Spermatogenic inhibition in men taking a combination of oral medroxyprogesterone acetate and percutaneous testosterone as a male contraceptive method.

*Hum Reprod.* juill 2011;26(7):1708-14.

**Grimes DA et al. 2016**

Steroid hormones for contraception in men.

*Cochrane Database Syst Rev.* 14 mars 2012;(3):CD004316.

**Anderson RA et al. 2008**

Suppression of spermatogenesis by etonogestrel implants with depot testosterone: potential for long-acting male contraception.

*J Clin Endocrinol Metab.* août 2002;87(8):3640-9.

**Behre HM et al. 2011**

Suppression of spermatogenesis to azoospermia by combined administration of GnRH antagonist and 19-nortestosterone cannot be maintained by this non-aromatizable androgen alone.

*Human Reproduction.* déc 2001;16(12):2570-7.

**Page ST et al. 2006**

Testosterone gel combined with depomedroxyprogesterone acetate is an effective male hormonal contraceptive regimen and is not enhanced by the addition of a GnRH antagonist.

*Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* nov 2006;91(11):4374-80.

**Cook LA et al. 2014**

Vasectomy occlusion techniques for male sterilization.

*Cochrane Database Syst Rev.* 30 mars 2014;(3):CD003991.

**Sharlip ID et al.**

Vasectomy: AUA Guideline (Published 2012 - Amended 2015).

[Internet]. 2017. Disponible sur: <https://www.auanet.org/guidelines/vasectomy-guideline>

### III. Annexe 3 : Articles exclus et raisons de leur exclusion

Article	Motif d'exclusion
Huhtaniemi I. A hormonal contraceptive for men: how close are we? <i>Prog Brain Res.</i> 2010;181:273-88.	Revue narrative
Akert J. A new generation of contraceptives. <i>RN.</i> févr 2003;66(2):54-61; quiz 62.	Revue narrative
Serfaty D. A plea for male contraception. <i>Eur J Contracept Reprod Health Care Off J Eur Soc Contracept.</i> avr 2015;20(2):75-6.	Editorial / opinion d'expert
Meriggiola MC, Farley TMM, Mbizvo MT. A review of androgen-progestin regimens for male contraception. <i>J Androl.</i> août 2003;24(4):466-83.	Revue narrative
Brady BM, Anderson RA. Advances in male contraception. <i>Expert Opin Investig Drugs.</i> mars 2002;11(3):333-44	Editorial / opinion d'expert
Page ST, Amory JK, Bremner WJ. Advances in male contraception. <i>Endocr Rev.</i> juin 2008;29(4):465-93	Revue narrative
Anawalt BD, Amory JK. Advances in male hormonal contraception. <i>Ann Med.</i> déc 2001;33(9):587-95	Revue narrative
Costantino A, Gava G, Berra M, Meriggiola Maria C. Advances in male hormonal contraception. <i>Indian J Med Res.</i> nov 2014;140 Suppl:S58-62	Editorial / opinion d'expert
Meriggiola MC, Pelusi G. Advances in male hormonal contraception. <i>Expert Opin Investig Drugs.</i> avr 2006;15(4):389-97	Revue narrative
Robaire B. Advancing towards a male contraceptive: a novel approach from an unexpected direction. <i>Trends Pharmacol Sci.</i> juill 2003;24(7):326-8	Revue narrative sur les techniques développées chez la souris
Naz RK. Antisperm contraceptive vaccines: where we are and where we are going? <i>Am J Reprod Immunol N Y N</i> 1989. juill 2011;66(1):5-12	Recherche en immunologie sur modèles animaux
Naz RK. Antisperm immunity for contraception. <i>J Androl.</i> avr 2006;27(2):153-9	Recherche en immunologie
Kopf GS. Approaches to the identification of new nonhormonal targets for male contraception. <i>Contraception.</i> oct 2008;78(4 Suppl):S18-22	Revue narrative
Roth MY, Amory JK. Beyond the Condom: <i>Frontiers in Male Contraception.</i> <i>Semin Reprod Med.</i> mai 2016;34(3):183-90	Revue narrative
Zdrojewicz Z, Konieczny R, Papier P, Szten F. Brdt Bromodomains Inhibitors and Other Modern Means of Male Contraception. <i>Adv Clin Exp Med.</i> juin 2015;24(4):705-14	Revue narrative

Frankiewicz M, Polom W, Matuszewski M. Can the evolution of male contraception lead to a revolution? Review of the current state of knowledge. <i>Cent Eur J Urol</i> . 2018;71(1):108-13	Revue narrative
Nieschlag E. Clinical trials in male hormonal contraception. <i>Contraception</i> . nov 2010;82(5):457-70	Revue narrative
Lawrence G. Condoms and contraception. <i>Lancet Lond Engl</i> . 13 juill 2002;360(9327):178	Histoire du préservatif
Lishko PV. Contraception: Search for an Ideal Unisex Mechanism by Targeting Ion Channels. <i>Trends Biochem Sci</i> . 2016;41(10):816-8	Histoire de la contraception masculine
Quereux C. [Contraception]. <i>Rev Prat</i> . 1 avr 2003;53(7):781-9.	Recherche fondamentale et biochimie
Anderson R, Walton M. Contraceptive choices: is the future with men? <i>Womens Health Lond Engl</i> . sept 2005;1(2):183-9	Revue narrative
Kravetz RE. Contraceptive device. <i>Am J Gastroenterol</i> . juill 2007;102(7):1352.	Contraception chez la femme
Schwartz JL, Gabelnick HL. Current contraceptive research. <i>Perspect Sex Reprod Health</i> . déc 2002;34(6):310-6.	Contraception chez la femme
Heard I. Data from the French cohort studies and framing the French contraceptive guidelines. <i>J Acquir Immune Defic Syndr</i> 1999. mars 2005;38 Suppl 1:S29-31	Contraception chez la femme et patients séropositifs
Dorman E, Bishai D. Demand for male contraception. <i>Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res</i> . oct 2012;12(5):605-13	Histoire de la contraception, challenges futurs, acceptabilité et sécurité
Amory JK, Page ST, Bremner WJ. Drug insight: Recent advances in male hormonal contraception. <i>Nat Clin Pract Endocrinol Metab</i> . janv 2006;2(1):32-41	Revue narrative
Handelsman DJ. Editorial: hormonal male contraception--lessons from the East when the Western market fails. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . févr 2003;88(2):559-61	Editorial / opinion d'expert
Sokal DC, Labrecque M. Effectiveness of Vasectomy Techniques. <i>Urol Clin North Am</i> . août 2009;36(3):317-+.	Revue narrative
Karande A. Eppin: a candidate male contraceptive vaccine? <i>J Biosci</i> . déc 2004;29(4):373-4	Recherche chez l'animal
Wang C, Swerdloff RS. Hormonal approaches to male contraception. <i>Curr Opin Urol</i> . nov 2010;20(6):520-4.	Revue narrative
Wu FCW. Hormonal approaches to male contraception: approaching reality. <i>Mol Cell Endocrinol</i> . 16 mai 2006;250(1-2):2-7	Revue narrative
Walton M, Anderson RA. Hormonal contraception in men. <i>Curr Drug Targets Immune Endocr Metab Disord</i> . sept 2005;5(3):249-57	Revue narrative

Brannigan RE. Hormonal male contraception--a goal finally realized? <i>Nat Rev Urol.</i> 2009;6(8):409-10	Article journal / édito
Tulsiani DRP, Abou-Haila A. How close are we in achieving safe, affordable and reversible male contraceptives? <i>Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.</i> juin 2010;10(2):179-87	Revue narrative
Zitzmann M, Rohayem J, Raidt J, Kliesch S, Kumar N, Sitruk-Ware R, et al. Impact of various progestins with or without transdermal testosterone on gonadotropin levels for non-invasive hormonal male contraception: a randomized clinical trial. <i>Andrology.</i> mai 2017;5(3):516-26	Suppression des gonadotrophines
Amory JK. Male contraception. <i>Fertil Steril.</i> nov 2016;106(6):1303-9.	Revue narrative
Anderson RA, Baird DT. Male contraception. <i>Endocr Rev.</i> déc 2002;23(6):735-62	Revue narrative
Jensen JT. Male contraception. <i>Curr Womens Health Rep.</i> oct 2002;2(5):338-45	Revue narrative
Wang C, Swerdloff RS. Male contraception. <i>Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.</i> avr 2002;16(2):193-203	Revue narrative
Perheentupa A, Huhtaniemi I. Male contraception--quo vadis? <i>Acta Obstet Gynecol Scand.</i> févr 2004;83(2):131-7.	Editorial / opinion d'expert
Kanakis GA, Goulis DG. Male contraception: a clinically-oriented review. <i>Horm Athens Greece.</i> déc 2015;14(4):598-614	Revue narrative
Wenk M, Nieschlag E. Male contraception: a realistic option? <i>Eur J Contracept Reprod Health Care Off J Eur Soc Contracept.</i> juin 2006;11(2):69-80	Revue narrative
Tulsiani DRP, Abou-Haila A. Male contraception: an overview of the potential target events. <i>Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.</i> juin 2008;8(2):122-31	Revue narrative
Murdoch FE, Goldberg E. Male contraception: another Holy Grail. <i>Bioorg Med Chem Lett.</i> 15 janv 2014;24(2):419-24	Etudes chez l'animal
Rajalakshmi M. Male contraception: expanding reproductive choice. <i>Indian J Exp Biol.</i> nov 2005;43(11):1032-41	Revue narrative
Kogan P, Wald M. Male contraception: history and development. <i>Urol Clin North Am.</i> févr 2014;41(1):145-61	Revue narrative
Weber RFA, Dohle GR. Male contraception: mechanical, hormonal and non-hormonal methods. <i>World J Urol.</i> nov 2003;21(5):338-40	Revue narrative
Herdiman J, Nakash A, Beedham T. Male contraception: past, present and future. <i>J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol.</i> nov 2006;26(8):721-7	Etudes chez l'animal

Payne C, Goldberg E. Male contraception: past, present and future. <b>Curr Mol Pharmacol. 2014;7(2):175-81</b>	Revue narrative
Blithe D. Male contraception: what is on the horizon? <i>Contraception</i> . oct 2008;78(4 Suppl):S23-27	Revue narrative
Cornia PB, Anawalt BD. Male hormonal contraception. <i>Expert Opin Emerg Drugs</i> . nov 2004;9(2):335-44	Revue narrative
Nieschlag E. Male hormonal contraception. <i>Handb Exp Pharmacol</i> . 2010;(198):197-223	Editorial / opinion d'expert
Roth MY. Male hormonal contraception. <i>Virtual Mentor VM</i> . 1 févr 2012;14(2):126-32	Editorial / opinion d'expert
Wang C, Swerdloff RS. Male hormonal contraception. <i>Am J Obstet Gynecol</i> . avr 2004;190(4):S60-8	Editorial / opinion d'expert
Grant NN, Anawalt BD. Male hormonal contraception: an update on research progress. <i>Treat Endocrinol. 2002;1(4):217-27</i>	Revue narrative
Matthiesson KL, McLachlan RI. Male hormonal contraception: concept proven, product in sight? <i>Hum Reprod Update</i> . août 2006;12(4):463-82	Revue narrative
Roth MY, Page ST, Bremner WJ. Male hormonal contraception: looking back and moving forward. <i>Andrology</i> . janv 2016;4(1):4-12	Revue narrative
Nieschlag E. Male hormonal contraception: love's labour's lost? <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . juin 2009;94(6):1890-2	Histoire des recherche sur la contraception
Mahmoud A, T'Sjoen G. Male hormonal contraception: Where do we stand? <i>Eur J Contracept Reprod Health Care</i> . juin 2012;17(3):179-86	Revue narrative
Cornia PB, Anawalt BD. Male hormonal contraceptives: a potentially patentable and profitable product. <i>Expert Opin Ther Pat</i> . déc 2005;15(12):1727-37	Revue narrative
Amory JK. Male hormonal contraceptives: current status and future prospects. <i>Treat Endocrinol</i> . 2005;4(6):333-41	Revue narrative
Anawalt BD, Amory JK. Male hormonal contraceptives. <i>Expert Opin Pharmacother</i> . sept 2001;2(9):1389-98	Revue narrative
Natraj U. Molecular approaches to contraceptive development. <i>J Biosci</i> . nov 2001;26(4):407-19	Contraception chez la femme, cibles moléculaires chez l'homme
Saad F, Kamischke A, Yassin A, Zitzmann M, Schubert M, Jockenhoevel F, et al. More than eight years' hands-on experience with the novel long-acting parenteral testosterone undecanoate. <i>Asian J Androl</i> . 1 mai 2007;9(3):291-7	Dysfonctions érectiles et hypogonadisme

Cheng CY, Mruk DD. New frontiers in nonhormonal male contraception. <i>Contraception</i> . nov 2010;82(5):476-82	Revue narrative
Mruk DD. New perspectives in non-hormonal male contraception. <i>Trends Endocrinol Metab TEM</i> . mars 2008;19(2):57-64	Revue narrative
Huyghe E, Nohra J, Vezzosi D, Bennet A, Caron P, Mieusset R, et al. [Non-deferential male contraception: review of the literature]. <i>Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol</i> . avr 2007;17(2):156-64	Revue narrative
O'Rand MG, Silva EJR, Hamil KG. Non-hormonal male contraception: A review and development of an Eppin based contraceptive. <i>Pharmacol Ther</i> . janv 2016;157:105-11	Pharmacocinétique / pharmacodynamie
Sipilä P, Jalkanen J, Huhtaniemi IT, Poutanen M. Novel epididymal proteins as targets for the development of post-testicular male contraception. <i>Reprod Camb Engl</i> . mars 2009;137(3):379-89	Revue narrative et pharmacologie
Lohiya NK, Manivannan B, Bhande SS, Panneerdoss S, Garg S. Perspectives of contraceptive choices for men. <i>Indian J Exp Biol</i> . nov 2005;43(11):1042-7	Revue narrative
Yapar EA, Inal O. Pharmaceutical Approaches and Advancements in Male Contraception. <i>Trop J Pharm Res</i> . déc 2012;11(6):1013-21	Editorial / opinion d'expert
Roth MY, Amory JK. Pharmacologic Development of Male Hormonal Contraceptive Agents. <i>Clin Pharmacol Ther</i> . janv 2011;89(1):133-6	Revue narrative
Blithe DL. Pipeline for contraceptive development. <i>Fertil Steril</i> . nov 2016;106(6):1295-302	Revue narrative
Ivell R, Danner S, Fritsch M. Post-meiotic gene products as targets for male contraception. <i>Mol Cell Endocrinol</i> . 15 mars 2004;216(1-2):65-74	Biologie moléculaire
Amory JK. Progress and prospects in male hormonal contraception. <i>Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes</i> . juin 2008;15(3):255-60	Revue narrative
Kamischke A, Nieschlag E. Progress towards hormonal male contraception. <i>Trends Pharmacol Sci</i> . janv 2004;25(1):49-57	Revue narrative
Naz RK, Gupta SK, Gupta JC, Vyas HK, Talwar AGP. Recent advances in contraceptive vaccine development: a mini-review. <i>Hum Reprod Oxf Engl</i> . déc 2005;20(12):3271-83	Revue narrative
Meriggiola MC, Costantino A, Cerpolini S. Recent advances in hormonal male contraception. <i>Contraception</i> . avr 2002;65(4):269-72	Revue narrative

Liu PY, Swerdloff RS, Wang C. Recent methodological advances in male hormonal contraception. <i>Contraception</i> . nov 2010;82(5):471-5	Revue narrative
Sokal DC. Recent research on vasectomy techniques. <i>Asian J Androl</i> . sept 2003;5(3):227-30	Edito comparant les différentes techniques de vasectomie
Amory JK, Bremner WJ. Regulation of testicular function in men: implications for male hormonal contraceptive development. <i>J Steroid Biochem Mol Biol</i> . juin 2003;85(2-5):357-61	Revue narrative
Hoestl CE, Saad F, Pöppel M, Altwein JE. Reversible, non-barrier male contraception: status and prospects. <i>Eur Urol</i> . nov 2005;48(5):712-22; discussion 722-723	Revue narrative
Lohiya NK, Alam I, Hussain M, Khan SR, Ansari AS. RISUG: an intravasal injectable male contraceptive. <i>Indian J Med Res</i> . nov 2014;140 Suppl:S63-72	Editorial / opinion d'expert
Lyttle CR, Kopf GS. Status and future direction of male contraceptive development. <i>Curr Opin Pharmacol</i> . déc 2003;3(6):667-71	Revue narrative
Lee NPY, Wong EWP, Mruk DD, Cheng CY. Testicular Cell Junction: A Novel Target for Male Contraception. <i>Curr Med Chem</i> . mars 2009;16(7):906-15	Études chez l'animal
Mok K-W, Lie PPY, Mruk DD, Mannu J, Mathur PP, Silvestrini B, et al. The apical ectoplasmic specialization-blood-testis barrier functional axis is a novel target for male contraception. <i>Adv Exp Med Biol</i> . 2012;763:334-55	Editorial / opinion d'expert
Chao JH, Page ST. The current state of male hormonal contraception. <i>Pharmacol Ther</i> . juill 2016;163:109-17	Revue narrative
Jensen JT. The future of contraception: innovations in contraceptive agents: tomorrow's hormonal contraceptive agents and their clinical implications. <i>Am J Obstet Gynecol</i> . oct 2011;205(4):S21-5	Contraception chez la femme
Khourdaji I, Zillioux J, Eisenfrats K, Foley D, Smith R. The future of male contraception: a fertile ground. <i>Transl Androl Urol</i> . mai 2018;7:S220-35	Revue narrative
Turok D. The quest for better contraception: Future methods. <i>Obstet Gynecol Clin North Am</i> . mars 2007;34(1):137-+.	Revue narrative
Nieschlag E. The struggle for male hormonal contraception. <i>Best Pract Res Clin Endocrinol Metab</i> . avr 2011;25(2):369-75	Revue narrative
Pasqualotto FF, Lucon AM, Pasqualotto EB, Arap S. Trends in male contraception. <i>Rev Hosp Clin</i> . oct 2003;58(5):275-83	Revue narrative



Manetti GJ, Honig SC. Update on Male Hormonal Contraception: Is the Vasectomy in Jeopardy? <i>Int J Impot Res.</i> juin 2010;22(3):159-70	Revue narrative
Walton M, Anderson RA. Update on male hormonal contraceptive agents. <i>Expert Opin Investig Drugs.</i> sept 2004;13(9):1123-33.	Revue narrative
Anawalt BD. Update on the development of male hormonal contraceptives. <b>Curr Opin Investig Drugs. avr 2007;8(4):318-23</b>	Revue narrative
Lohiya NK, Manivannan B, Mishra PK, Pathak N. Vas deferens, a site of male contraception: an overview. <i>Asian J Androl.</i> juin 2001;3(2):87-95	Revue narrative
Roshani A, Falahatkar S, Khosropanah I, Golbaghi MRA, Kiani SA, Akbarpour M. Vasal irrigation with sterile water and saline solution for acceleration of postvasectomy azoospermia. <i>Urol J.</i> 2008;5(1):37-40	Méthode pour accélérer l'efficacité de la vasectomie
Huyghe E, Blanc A, Nohra J, Khedis M, Labarthe P, Rouge D, et al. Vasectomy and vas deferens contraceptive surgery: legal and technical aspects. <b>Prog Urol. juin 2007;17(4):789-93</b>	Revue narrative
Amory JK, Jessen JW, Muller C, Berger RE. Vasectomy by epithelial curettage without suture or cautery: a pilot study in humans. <i>Asian J Androl.</i> mai 2010;12(3):315-21	Revue narrative
Von Eckardstein S, Noe G, Brache V, Nieschlag E, Croxatto H, Alvarez F, et al. A clinical trial of 7 alpha-methyl-19-nortestosterone implants for possible use as a long-acting contraceptive for men. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> nov 2003;88(11):5232-9	Revue narrative
Long JE, Lee MS, Blithe DL. Male Contraceptive Development: Update on Novel Hormonal and Nonhormonal Methods. <i>Clin Chem.</i> janv 2019;65(1):153-60	Revue narrative
Gu Y, Tong J, Ma D, Wang X, Yuan D, Tang W, et al. Male Hormonal Contraception: Effects of Injections of Testosterone Undecanoate and Depot Medroxyprogesterone Acetate at Eight-Week Intervals in Chinese Men. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 1 mai 2004;89(5):2254-62	Revue narrative
hirumalai A, Page ST. Recent Developments in Male Contraception. <i>Drugs.</i> janv 2019;79(1):11-20	Revue narrative
Kinniburgh D, Anderson RA, Baird DT. Suppression of spermatogenesis with desogestrel and testosterone pellets is not enhanced by addition of finasteride. <b>J Androl. févr 2001;22(1):88-95</b>	Date < 2001

## IV. Annexe 4 : Grilles d'évaluation

### 1. PRISMA



#### PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	
<b>ABSTRACT</b>			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	
<b>METHODS</b>			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., $I^2$ ) for each meta-analysis.	

Page 1 of 2

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	
<b>RESULTS</b>			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	
<b>DISCUSSION</b>			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	
<b>FUNDING</b>			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	

## 2. R-AMSTAR

### R – AMSTAR\* – ÉVALUATION DE LA QUALITE DES REVUES SYSTEMATIQUES

\*AMSTAR révisé

AMSTAR : a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews

#### Comment fonctionne la liste de contrôle R-AMSTAR?

La liste comporte, dans la colonne gauche, 11 questions sur la qualité de la revue. En fonction des critères présentés dans la colonne droite, attribuer à chaque question un score de 1 à 4. La somme des scores constitue le score de qualité global de la revue systématique.

#### Éléments AMSTAR

##### 1. Un plan de recherche établi a priori est-il fourni?

La question de recherche et les critères d'inclusion des études doivent être déterminés avant le début de la revue.

**Critères**

- A. Publication et (ou) inscription du protocole d'étude à l'avance
- B. Description des critères d'inclusion
- C. Question de recherche bien ciblée (critères PICO)

*Conditions d'attribution du score*  
3 critères → 4, 2 → 3, 1 → 2, 0 → 1

*Explication A. :*  
Il doit être dit explicitement que le protocole a été publié ou inscrit, par exemple dans PROSPERO, registre de revues systématiques prospectif et multinational accessible en ligne.  
C. La question renferme les critères PICO, soit Population, Intervention (ou exposition), Comparateur (ou témoins) et Résultats (*Outcomes*).

Score :  
Commentaire :

##### 2. La sélection des études et l'extraction des données ont-ils été confiés à au moins deux personnes?

Au moins deux personnes doivent procéder à l'extraction des données de façon indépendante, et une méthode de consensus doit avoir été mise en place pour le règlement des différends.

**Critères**

- A. Données extraites par **au moins deux** personnes, de façon indépendante (déclaration explicite ou implicite)
- B. Énoncé sur **le processus de consensus** pour le règlement des différends
- C. Résolution des désaccords entre les personnes ayant extrait les données conformément à la méthode établie (déclaration explicite ou implicite)

*Conditions d'attribution du score*  
3 critères → 4, 2 → 3, 1 → 2, 0 → 1

Score :  
Commentaire :

##### 3. La recherche documentaire était-elle exhaustive?

Au moins deux sources électroniques doivent avoir été utilisées. Le rapport doit comprendre l'horizon temporel de la recherche et les bases de données interrogées (Central, EMBASE et MEDLINE, par exemple). Les mots clés et (ou) les termes MeSH doivent être indiqués et, si possible, la stratégie de recherche complète doit être exposée. Toutes les recherches doivent être complétées par la consultation des tables des matières de revues scientifiques récentes, de revues de la littérature, de manuels, de registres spécialisés ou d'experts dans le domaine étudié et par l'examen des références fournies dans les études répertoriées.

**Critères**

- A. Au moins deux sources électroniques ont été utilisées.
- B. L'horizon temporel et les bases de données interrogées sont indiqués.
- C. Les mots clés et (ou) les termes MeSH sont indiqués et, si possible, la stratégie de recherche est exposée.
- D. Toutes les recherches sont complétées par la consultation des tables des matières de revues scientifiques récentes, de revues de la littérature, de manuels ainsi que de registres et par l'examen des références fournies dans les études répertoriées.
- E. Une recherche manuelle a été effectuée dans les revues.

*Conditions d'attribution du score*  
4 ou 5 critères → 4, 3 → 3, 2 → 2, 1 ou 0 → 1

*Explication E. :*  
La recherche manuelle consiste à repérer les revues très pertinentes et à faire une recherche à la main, page par page, de leur contenu afin de relever d'éventuelles études admissibles.

Score :  
Commentaire :

#### 4. La nature de la publication (littérature grise, par exemple) était-elle un critère d'inclusion?

Les auteurs doivent indiquer s'ils ont recherché tous les rapports, quel que soit le type de publication, ou s'ils ont exclu des rapports (de leur revue systématique) sur la base du type de publication, de la langue, etc.

<p><i>Critères</i></p> <p>A. Les auteurs indiquent qu'ils ont recherché tous les rapports, quel que soit le type de publication.</p> <p>B. Les auteurs indiquent s'ils ont exclu des rapports sur la base du type de publication, de la langue, etc.</p> <p>C. « Les articles rédigés dans une langue autre que l'anglais ont été traduits » ou les lecteurs maîtrisaient assez bien la langue du rapport.</p> <p>D. Aucune restriction fondée sur la langue ou prise en compte des articles rédigés dans une langue autre que l'anglais</p> <p><i>Conditions d'attribution du score</i> 3 ou 4 critères → 4, 2 → 3, 1 → 2, 0 → 1</p>	<p>Score :</p> <p>Commentaire :</p>
---	-------------------------------------

#### 5. Une liste des études (incluses et exclues) est-elle fournie?

Une liste des études incluses et exclues doit être fournie.

<p><i>Critères</i></p> <p>A. Les études <b>incluses</b> doivent être réunies dans un tableau, une liste ou une figure; une simple liste de références ne suffit pas.</p> <p>B. Les études <b>exclues</b> doivent être réunies dans un tableau, une liste ou une figure qui sera intégré à l'article ou à un supplément.</p> <p>C. Les raisons de l'exclusion des études sérieusement prises en considération doivent être exposées de manière suffisamment claire.</p> <p>D. Le lecteur peut retracer aisément les études incluses et exclues dans la bibliographie, les références ou le supplément de l'article.</p> <p><i>Conditions d'attribution du score</i> 4 critères → 4, 3 → 3, 2 → 2, 1 → 1</p> <p><i>Explication :</i> Les études exclues sont celles qui, après avoir été sérieusement prises en considération sur la foi du titre et (ou) du résumé, ont été rejetées après lecture du corps du texte.</p>	<p>Score :</p> <p>Commentaire :</p>
--	-------------------------------------

#### 6. Les caractéristiques des études incluses sont-elles indiquées?

Les données portant sur les sujets qui ont participé aux études originales, les interventions qu'ils ont reçues et les résultats doivent être regroupées, sous forme de tableau, par exemple. L'étendue des données sur les caractéristiques des sujets de toutes les études analysées (âge, race, sexe, données socio-économiques pertinentes, nature, durée et gravité de la maladie, autres maladies, par exemple) doit y figurer.

<p><i>Critères</i></p> <p>A. Les données portant sur les sujets qui ont participé aux études originales, les interventions qu'ils ont reçues et les résultats sont regroupées, sous forme de tableau, par exemple.</p> <p>B. Les auteurs précisent l'étendue des données sur les caractéristiques <b>pertinentes</b> des sujets des études analysées.</p> <p>C. L'information fournie semble complète et exacte.</p> <p><i>Conditions d'attribution du score</i> 3 critères → 4, 2 → 3, 1 → 2, 0 → 1</p>	<p>Score :</p> <p>Commentaire :</p>
--	-------------------------------------

#### 7. La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été évaluée et consignée?

Les méthodes d'évaluation déterminées a priori doivent être indiquées (par exemple, pour les études sur l'efficacité pratique, le choix de n'inclure que les essais cliniques randomisés à double insu avec placebo ou de n'inclure que les études où l'affectation des sujets aux groupes d'étude était dissimulée); pour d'autres types d'études, d'autres critères d'évaluation seront à prendre en considération.

<p><i>Critères</i></p> <p>A. Les méthodes a priori sont indiquées.</p> <p>B. La qualité scientifique des études incluses <b>semble valable</b>.</p> <p>C. Le niveau de preuve est exposé, dûment reconnu ou pris en considération.</p> <p>D. La qualité des preuves est évaluée ou classée en fonction d'outils d'évaluation de la preuve.</p> <p><i>Conditions d'attribution du score</i> 4 critères → 4, 3 → 3, 2 → 2, 1 ou 0 → 1</p> <p><i>Explications D. :</i> Un outil d'évaluation de la preuve est un instrument qui sert à établir le niveau de preuve. Ex. : l'outil GRADE (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>).</p>	<p>Score :</p> <p>Commentaire :</p>
--	-------------------------------------

## 8. La qualité scientifique des études incluses dans la revue a-t-elle été utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions?

Les résultats de l'évaluation de la rigueur méthodologique et de la qualité scientifique des études incluses doivent être pris en considération dans l'analyse et les conclusions de la revue, et formulés explicitement dans les recommandations.

### Critères

- A. Les auteurs ont tenu compte de la qualité scientifique dans l'analyse et les conclusions de la revue.
- B. La qualité scientifique est formulée **explicitement** dans les recommandations.
- C. Les conclusions sont orientées vers la production de guides de pratique.
- D. L'énoncé de consensus clinique laisse entrevoir la révision ou la confirmation des recommandations de pratique.

### Conditions d'attribution du score

4 critères → 4, 3 → 3, 2 → 2, 1 ou 0 → 1

Score :

Commentaire :

## 9. Les méthodes utilisées pour combiner les résultats des études sont-elles appropriées?

Si l'on veut regrouper les résultats des études, il faut effectuer un test d'homogénéité afin de s'assurer qu'elles sont combinables (chi carré ou  $I^2$ , par exemple). S'il y a hétérogénéité, il faut utiliser un modèle d'effets aléatoires et (ou) vérifier si la nature des données cliniques justifie la combinaison (la combinaison est-elle raisonnable?).

### Critères

- A. Les auteurs exposent les critères à partir desquels ils ont déterminé que les études analysées étaient assez semblables pour être combinées.
- B. Dans le cas des résultats regroupés, les auteurs ont fait un test d'homogénéité pour s'assurer que les études étaient combinables.
- C. Les auteurs ont pris acte du caractère hétérogène (ou non) des études.
- D. S'il y a hétérogénéité, les auteurs ont utilisé un modèle d'effets aléatoires et (ou) vérifié si la nature des données justifiait la combinaison.
- E. S'il y a homogénéité, les auteurs exposent la justification ou le test statistique.

### Conditions d'attribution du score

4 ou 5 critères → 4, 3 → 3, 2 → 2, 1 ou 0 → 1

Score :

Commentaire :

## 10. La probabilité d'un biais de publication a-t-elle été évaluée?

Une évaluation du biais de publication doit comprendre une association d'outils graphiques (diagramme de dispersion des études ou autre test) et (ou) des tests statistiques (test de régression d' Egger, par exemple).

### Critères

- A. Prise en compte du biais de publication ou de l'effet tiroir
- B. Outils graphiques (diagramme de dispersion des études, par exemple)
- C. Tests statistiques (test de régression d' Egger, par exemple)

### Conditions d'attribution du score

3 critères → 4, 2 → 3, 1 → 2, 0 → 1

Score :

Commentaire :

## 11. Les conflits d'intérêts ont-ils été déclarés?

Les sources possibles de soutien doivent être déclarées, tant pour la revue systématique que pour les études qui y sont incluses.

### Critères

- A. Présentation des sources de soutien
- B. Absence de conflit d'intérêts – On est ici dans la subjectivité; peut-être faudra-t-il y aller par déduction ou fouiller quelque peu.
- C. Prise en compte ou énoncé des sources de soutien ou des conflits d'intérêts dans les **principales** études incluses

### Conditions d'attribution du score

3 critères → 4, 2 → 3, 1 → 2, 0 → 1

Score :

Commentaire :

Score de qualité maximal : 44

Score de qualité :

### 3. CONSORT

Section/sujet	Item N°	DESCRIPTION	Page N°
<b>TITRE &amp; RESUME</b>			
	1a	Identification en tant qu' "essai randomisé" dans le titre	
	1b	Résumé structuré du plan d'essai, méthodes, résultats et conclusions (pour une aide spécifique voir CONSORT pour Abstract)	
<b>INTRODUCTION</b>			
Contexte et objectifs	2a	Contexte scientifique et explication du bien-fondé	
	2b	Objectifs spécifiques et hypothèses	
<b>MÉTHODES</b>			
Plan de l'essai	3a	Description du plan de l'essai (tel que : groupes parallèles, plan factoriel) en incluant les ratios d'allocation	
	3b	Changements importants de méthode après le début de l'essai (tel que les critères d'éligibilité), en expliquer la raison	
Participants	4a	Critères d'éligibilité des participants	
	4b	Structures et lieux de recueil des données	
Interventions	5	Interventions pour chaque groupe avec suffisamment de détails pour pouvoir reproduire l'étude, en incluant comment et quand elles ont été véritablement conduites	
Critères de jugement	6a	Critères "à priori" de jugement principal et secondaires entièrement définis, en incluant comment et quand ils ont été évalués	
	6b	Changement quelconque de critères de jugement après le début de l'essais, en expliquer la raison	
Taille de l'échantillon	7a	Comment la taille de l'échantillon a-t-elle été déterminé ?	
	7b	Quand cela est applicable, explication des analyses intermédiaires et des règles d'arrêt	
<b>RANDOMISATION</b>			
Production de la séquence	8a	Méthode utilisée pour générer la séquence d'allocation par tirage au sort	
	8b	Type de randomisation, en incluant les détails relatifs à une méthode de restriction (comme par ex. : par blocs, avec la taille des blocs)	
Mécanisme d'assignation secrète	9	Mécanisme utilisé pour mettre en œuvre la séquence d'allocation randomisée (comme par exemple : l'utilisation d'enveloppes numérotées séquentiellement), en décrivant chaque mesure prise pour masquer l'allocation jusqu'à l'assignation des interventions.	
Mise en oeuvre	10	Qui a généré la séquence d'allocation, qui a enrôlé les participants et qui a assigné les participants à leurs groupes	
Aveugle	11a	Au cas où, décrire qui a été en aveugle après l'assignation des interventions (par exemple, les participants, les administrateurs de traitement, ceux qui évaluent les résultats) et comment ont-ils été empêchés de savoir	
	11b	Si approprié, description de la similitude des interventions	
Méthodes statistiques	12a	Méthodes statistiques utilisées pour comparer les groupes au regard des critères de jugement principal et secondaires	
	12b	Méthodes utilisées pour des analyses supplémentaires, telles que des analyses de sous-groupes ou des analyses ajustées	

Section/sujet	Item N°	DESCRIPTION	Page N°
<b>RESULTATS</b>			
Flux des participants (un diagramme est fortement conseillé)	13a	Pour chaque groupe, le nombre de participants qui ont été assignés par tirage au sort, qui ont reçu le traitement qui leur était destiné, et qui ont été analysés pour le critère de jugement principal	
		Pour chaque groupe, abandons et exclusions après la randomisation, en donner les raisons	
Recrutement	14a	Dates définissant les périodes de recrutement et de suivi	
	14b	Pourquoi l'essai a-t-il pris fin ou a été interrompu	
Données initiales	15	Une table décrivant les caractéristiques initiales démographiques et cliniques de chaque groupe	
Effectifs analysés	16	Nombre de participants (dénominateur) inclus dans chaque analyse en précisant si l'analyse a été faite avec les groupes d'origine	
Critères de jugement et estimations	17a	Pour chaque critère de jugement principal et secondaire, donner les résultats pour chaque groupe, et la taille estimée de l'effet ainsi que sa précision (comme par ex. : intervalles de confiance à 95%)	
	17b	Pour les variables binaires, une présentation de la taille de l'effet en valeurs absolues et relatives est recommandée	
Analyses accessoires	18	Résultats de toute analyse supplémentaire réalisée, en incluant les analyses en sous-groupes et les analyses ajustées, et en distinguant les analyses spécifiées à priori des analyses exploratoires	
Risques	19	Tous les risques importants ou effets secondaires inattendus dans chaque groupe (pour un conseil détaillé voir 'CONSORT for harms')	
<b>DISCUSSION</b>			
Limitations	20	Limitations de l'essais, en tenant compte des sources de biais potentiels ou d'imprécision, et au cas où, en tenant compte de la multiplicité des analyses	
"Généralisabilité"	21	"Généralisabilité" (validité externe, applicabilité) des résultats de l'essai	
Interprétation	22	Interprétations/conclusions cohérentes avec les résultats, en tenant compte du ratio bénéfices/risques et de possibles autres faits pertinents	
<b>INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES</b>			
Enregistrement	23	Numéro d'enregistrement de l'essai en précisant le registre utilisé	
Protocole	24	Où le protocole complet de l'essai peut-il être consulté, si possible	
Financement	25	Sources de financement et autres ressources (par ex. : fourniture de médicaments), rôle des donateurs	

## 4. AGREE-II

### DOMAINE 1 : CHAMP ET OBJECTIFS

1. Le ou les objectifs de la RPC sont décrits explicitement.

1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
-----------------------------	---	---	---	---	---	--------------------------

Commentaires

2. La ou les questions de santé couvertes par la RPC sont décrites explicitement.

1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
-----------------------------	---	---	---	---	---	--------------------------

Commentaires

3. La population (patients, public, etc.) à laquelle la RPC doit s'appliquer est décrite explicitement.

1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
-----------------------------	---	---	---	---	---	--------------------------

### DOMAINE 2 : PARTICIPATION DES GROUPES CONCERNÉS

4. Le groupe ayant élaboré la RPC inclut des représentants de tous les groupes professionnels concernés.

1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
-----------------------------	---	---	---	---	---	--------------------------

Commentaires

5. Les opinions et les préférences de la population cible (patients, public, etc.) ont été identifiées.

1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
-----------------------------	---	---	---	---	---	--------------------------

Commentaires

6. Les utilisateurs cibles de la RPC sont clairement définis.

1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
-----------------------------	---	---	---	---	---	--------------------------

### DOMAINE 3 : RIGUEUR D'ÉLABORATION DE LA RECOMMANDATION

7. Des méthodes systématiques ont été utilisées pour rechercher les preuves scientifiques.

1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
-----------------------------	---	---	---	---	---	--------------------------

Commentaires

8. Les critères de sélection des preuves sont clairement décrits.

1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
-----------------------------	---	---	---	---	---	--------------------------

Commentaires

9. Les forces et les limites des preuves scientifiques sont clairement définies.

1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
-----------------------------	---	---	---	---	---	--------------------------



### DOMAINE 3 : RIGUEUR D'ÉLABORATION DE LA RECOMMANDATION (suite)

10. Les méthodes utilisées pour formuler les recommandations sont clairement décrites.

1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
-----------------------------	---	---	---	---	---	--------------------------

*Commentaires*

11. Les bénéfices, les effets secondaires et les risques en terme de santé ont été pris en considération dans la formulation des recommandations.

1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
-----------------------------	---	---	---	---	---	--------------------------

*Commentaires*

12. Il y a un lien explicite entre les recommandations et les preuves scientifiques sur lesquelles elles reposent.

1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
-----------------------------	---	---	---	---	---	--------------------------

### DOMAINE 3 : RIGUEUR D'ÉLABORATION DE LA RECOMMANDATION (suite)

13. La RPC a été revue par des experts externes avant sa publication.

1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
-----------------------------	---	---	---	---	---	--------------------------

*Commentaires*

14. Une procédure d'actualisation de la RPC est décrite.

1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
-----------------------------	---	---	---	---	---	--------------------------

### DOMAINE 4 : CLARTÉ ET PRÉSENTATION

15. Les recommandations sont précises et sans ambiguïté.

1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
-----------------------------	---	---	---	---	---	--------------------------

*Commentaires*

16. Les différentes options de prise en charge de l'état ou du problème de santé sont clairement présentées.

1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
-----------------------------	---	---	---	---	---	--------------------------

*Commentaires*

17. Les recommandations clés sont facilement identifiables.

1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
-----------------------------	---	---	---	---	---	--------------------------

## DOMAINE 5. APPLICABILITÉ

18. La RPC décrit les éléments facilitant son application et les obstacles.

<b>1</b> Fortement en désaccord	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b> Fortement en accord
------------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	---------------------------------

*Commentaires*

19. La RPC offre des conseils et/ou des outils sur les façons de mettre les recommandations en pratique.

<b>1</b> Fortement en désaccord	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b> Fortement en accord
------------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	---------------------------------

*Commentaires*

20. Les répercussions potentielles de l'application des recommandations sur les ressources ont été examinés.

<b>1</b> Fortement en désaccord	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b> Fortement en accord
------------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	---------------------------------

*Commentaires*

21. La RPC propose des critères de suivi et de vérification.

<b>1</b> Fortement en désaccord	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b> Fortement en accord
------------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	---------------------------------

*Commentaires*

## DOMAINE 6 : INDÉPENDANCE ÉDITORIALE

22. Le point de vue des organismes de financement n'ont pas influencé le contenu de la RPC.

<b>1</b> Fortement en désaccord	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b> Fortement en accord
------------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	---------------------------------

*Commentaires*

23. Les intérêts divergents des membres du groupe ayant élaboré la RPC ont été pris en charge et documentés.

<b>1</b> Fortement en désaccord	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b> Fortement en accord
------------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	---------------------------------

## ÉVALUATION GÉNÉRALE DE LA RPC

Choisissez, pour chacune des questions suivantes, la réponse qui correspond le mieux à la RPC évaluée :

### 1. Évaluez la qualité générale de la RPC.

<b>1</b> De très mauvaise qualité	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b> D'excellente qualité
--------------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------------

### 2. Je recommanderais l'utilisation de la RPC.

Oui	
Oui, avec certaines modifications.	
Non	

## 5. MINORS

Items méthodologiques pour les études non-randomisées	Score*
1. <b>Le but est clairement formulé</b> : la question posée par l'étude est suffisamment précise et tient compte des données de la littérature	
2. <b>Inclusion de patients consécutifs</b> : tous les patients répondant aux critères d'inclusion ont été effectivement inclus dans l'étude durant la période concernée (pas d'exclusion ou détails des raisons de la non-inclusion)	
3. <b>Recueil prospectif des données</b> : données recueillies selon un protocole établi avant le début de l'étude	
4. <b>Critères de jugement adaptés au but de l'étude</b> : explication précise des critères utilisés pour évaluer le principal événement mesuré qui doivent être en accord avec la question posée par l'étude. Les critères de jugement devant aussi être évalués en intention de traiter	
5. <b>Évaluation non-biaisée des critères de jugement</b> : évaluation en simple insu des critères objectifs et en double insu des critères subjectifs. Sinon, les raisons de l'absence d'insu devraient être détaillées	
6. <b>Période de suivi adaptée au but de l'étude</b> : le suivi doit être suffisamment long pour permettre l'évaluation du critère de jugement principal et les possibles effets secondaires	
7. <b>Taux de perdus de vue &lt; 5 %</b> : tous les patients devraient être inclus dans l'étude du suivi. Sinon le taux de perdus de vue ne doit excéder celui de l'événement mesuré par le critère de jugement principal	
8. <b>Calcul prospectif de l'effectif de l'étude</b> : informations sur le calcul de l'effet avec calcul des intervalles de confiance en fonction du taux attendu de l'événement mesuré par le critère de jugement principal. Information sur la probabilité d'erreur de type 1 et la puissance statistique dans la comparaison des critères de jugement	
<i>Items supplémentaires en cas d'étude comparative</i>	
9. <b>Un groupe contrôle adéquat</b> : ayant le test diagnostique ou le traitement jugé optimal (de référence) selon les données de la littérature	
10. <b>Groupes contemporains</b> : le groupe contrôle et le groupe traité doivent être pris en charge au cours de la même période (pas de comparaison historique)	
11. <b>Équivalence des groupes</b> : les groupes doivent être équivalents concernant les critères autres que les critères de jugement étudiés. Absence de facteurs pouvant biaiser l'interprétation des résultats	
12. <b>Analyses statistiques adéquates</b> : les tests statistiques sont adaptés au type d'étude avec calcul des intervalles de confiance et du risque relatif si nécessaires	

\* Le score des items varie de 0 à 2 (0 non rapporté, 1 rapporté mais mal fait ou inadapté, 2 rapporté et bien fait ou adapté). Le score global idéal est 16 pour les études non-comparatives et 24 pour les études comparatives

## V. Annexe 5 : Résultats des évaluations de qualité des articles

### 1. R-AMSTAR

R-AMSTAR							
		Dirk Michielsen et al.		Grimes DA et al.		Lynley A. Cook et al.	
		AG	JV	AG	JV	AG	JV
1	Plan de recherche établi à priori	1	1	3	3	3	3
2	Sélection des études et extraction des données confiées à au moins 2 personnes	1	1	2	2	3	4
3	Recherche documentaire exhaustive	3	3	4	4	4	4
4	Nature des publications est un critère d'inclusion	4	3	3	3	3	3
5	Liste des études incluses et exclues fournie	1	0	3	4	4	4
6	Caractéristiques des études incluses	1	1	4	4	4	4
7	Qualité scientifique des études incluses évaluée et consignée	1	1	2	1	2	1
8	Qualité scientifique des études incluses utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions	1	1	3	1	4	1
9	Méthodes utilisées appropriées pour combiner les résultats des études	NC	NC	NC	NC	NC	NC
10	Évaluation de la probabilité d'un biais de publication	NC	NC	NC	NC	NC	NC
11	Déclaration des conflits d'intérêts	3	1	3	2	3	3
<b>Score</b>		16/36	12/36	27/36	24/36	29/36	27/36
<b>Pourcentage global</b>		<b>18,5%</b>		<b>61,5%</b>		<b>70,5%</b>	

## 2. PRISMA

PRISMA							
		Dirk Michielsen et al.		Grimes DA et al.		Lynley A. Cook et al.	
	TITRE	AG	JV	AG	JV	AG	JV
1	Titre	0	0	1	0	1	0
<b>RESUME</b>							
2	Résumé structuré	0	0	1	1	1	1
<b>INTRODUCTION</b>							
3	Contexte	1	1	1	1	1	1
4	Objectifs	0	0	1	1	1	1
<b>METHODE</b>							
5	Protocole et enregistrement	0	0	0	0	0	1
6	Critères d'éligibilité	0	1	1	1	1	1
7	Source d'information	0	0	1	1	1	1
8	Recherche	0	1	1	1	1	1
9	Sélection des études	0	0	1	1	1	1
10	Extraction des données	0	0	1	1	1	1
11	Données	0	0	0	0	1	1
12	Risques de biais inhérents à chacune des études	0	0	1	1	1	1
13	Quantification des résultats	0	0	1	1	1	1
14	Synthèse des résultats	NC	NC	NC	NC	NC	NC
15	Risque de biais	0	0	1	0	1	0
16	Analyses complémentaires	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>RESULTATS</b>							
17	Sélection des études	0	0	0	1	0	0
18	Caractéristiques des études	0	0	1	1	1	0
19	Risque de biais relatif aux études	0	0	1	1	1	1
20	Résultats de chaque étude	0	0	1	0	1	0
21	Synthèses des résultats	NC	NC	NC	NC	NC	NC
22	Risque de biais transversal aux études	NC	NC	NC	NC	NC	NC
23	Analyse complémentaire	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>DISCUSSION</b>							
24	Synthèse des niveaux de preuve	0	0	1	0	1	0
25	Limites	0	0	1	1	1	1
26	Conclusions	0	0	1	1	1	1
<b>FINANCEMENT</b>							
27	Financement	0	0	1	0	1	0
<b>Score</b>		1/22	3/22	19/22	15/22	19/22	15/22
<b>Pourcentage global</b>		<b>9,5%</b>		<b>77%</b>		<b>77%</b>	

### 3. CONSORT

CONSORT											
		<i>Von Eckardstein</i>		<i>Brady</i>		<i>Ilani</i>		<i>Song</i>		<i>Lu</i>	
TITRE ET RÉSUMÉ		AG	JV	AG	JV	AG	JV	AG	JV	AG	JV
1a	Identification de l'essai « randomisé » dans le titre	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
1b	Résumé structuré du plan d'essai, méthodes, résultats, et conclusions	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0
<b>INTRODUCTION</b>											
2a	Contexte scientifique, explication du bien-fondé	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2b	Objectifs spécifiques et hypothèses	0	0	1	1	0	1	0	1	0	1
<b>MÉTHODES</b>											
3a	Description du plan de l'essai, incluant les ratios d'allocation	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1
3b	Changements importants de méthode après le début de l'essai (tels que les critères d'éligibilité), raison expliquée	1	1	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
4a	Critères d'éligibilité des participants	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
4b	Structures et lieux de recueil des données	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
5	Interventions	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
6a	Critères « à priori » de jugement principal et secondaires définits, incluant comment et quand ils sont évalués	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1
6b	Changement de quelconque critère de jugement après le début de l'essai, raison expliquée	1	0	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
7a	Comment la taille de l'échantillon a-t-elle été déterminé ?	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
7b	Explication des analyses intermédiaires et règles d'arrêt (si applicable)	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

<b>RANDOMISATION</b>											
8a	Méthode utilisée pour générer la séquence d'allocation par tirage au sort	1	1	0	0	1	1	0	0	1	1
8b	Type de randomisation, en incluant les détails relatifs à une méthode de restriction	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
9	Mécanisme d'assignation secrète	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1
10	Mise en oeuvre	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
11a	Qui est en aveugle ? Comment sont-ils empêchés de savoir ?	NC	NC	NC	NC	0	0	NC	NC	NC	NC
11b	Si approprié, description de la similitude des interventions	NC	NC	NC	NC	1	0	NC	NC	NC	NC
12a	Méthodes statistiques utilisées pour comparer les groupes au regard des critères de jugement principal et secondaires	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
12b	Méthodes utilisées pour les analyses supplémentaires	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>RÉSULTATS</b>											
13a	Nombre de participants assignés par tirage au sort pour chaque groupe, et ont reçu le traitement destiné, analysés pour le critère de jugement principal	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1
13b	Pour chaque groupe, abandons et exclusions après randomisation, avec raisons	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0
14a	Dates définissant les périodes de recrutement et suivi	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
14b	Pourquoi l'essai a-t-il pris fin ou a été interrompu	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
15	Données initiales	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
16	Effectifs analysés	0	0	1	1	0	1	1	1	0	1

17a	Pour chaque critère de jugement principal et secondaire, résultats pour chaque groupe, taille estimée de l'effet et sa précision	0	0	1	0	1	1	0	1	0	1
17b	Pour variables binaires, taille de l'effet en valeurs absolues et relatives recommandée	0	0	NC	NC	1	1	0	0	0	0
18	Analyses accessoires	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
19	Risques	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
<b>DICUSSION</b>											
20	Limitations	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0
21	« Généralisabilité »	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1
22	Interprétation	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
<b>INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES</b>											
23	Enregistrement	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
24	Protocole	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
25	Financement	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
<b>Score</b>		13/32	14/32	18/28	17/28	24/31	24/31	17/29	19/29	18/29	21/29
<b>Pourcentage global</b>		<b>42,5%</b>		<b>62,5%</b>		<b>77%</b>		<b>62,5%</b>		<b>67%</b>	



CONSORT											
		<i>Gonzalo et al</i>		<i>Mommers et al</i>		<i>Gui et al</i>		<i>Matthiesson et al</i>		<i>Kinniburgh et al</i>	
TITRE ET RÉSUMÉ		AG	JV	AG	JV	AG	JV	AG	JV	AG	JV
1a	Identification de l'essai « randomisé » dans le titre	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1b	Résumé structuré du plan d'essai, méthodes, résultats, et conclusions	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1
<b>INTRODUCTION</b>											
2a	Contexte scientifique, explication du bien-fondé	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2b	Objectifs spécifiques et hypothèses	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
<b>MÉTHODES</b>											
3a	Description du plan de l'essai, incluant les ratios d'allocation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3b	Changements importants de méthode après le début de l'essai (tels que les critères d'éligibilité), raison expliquée	1	1	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
4a	Critères d'éligibilité des participants	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
4b	Structures et lieux de recueil des données	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0
5	Interventions	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
6a	Critères « à priori » de jugement principal et secondaires définis, incluant comment et quand ils sont évalués	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1
6b	Changement de quelconque critère de jugement après le début de l'essai, raison expliquée	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
7a	Comment la taille de l'échantillon a-t-elle été déterminé ?	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0
7b	Explication des analyses intermédiaires et règles d'arrêt (si applicable)	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

<b>RANDOMISATION</b>											
8a	Méthode utilisée pour générer la séquence d'allocation par tirage au sort	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
8b	Type de randomisation, en incluant les détails relatifs à une méthode de restriction	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	Mécanisme d'assignation secrète	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	Mise en oeuvre	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
11a	Qui est en aveugle ? Comment sont-ils empêchés de savoir ?	NC	NC	1	1	NC	NC	NC	NC	NC	NC
11b	Si approprié, description de la similitude des interventions	NC	NC	1	1	NC	NC	NC	NC	NC	NC
12a	Méthodes statistiques utilisées pour comparer les groupes au regard des critères de jugement principal et secondaires	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
12b	Méthodes utilisées pour les analyses supplémentaires	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>RÉSULTATS</b>											
13a	Nombre de participants assignés par tirage au sort pour chaque groupe, et ont reçu le traitement destiné, analysés pour le critère de jugement principal	1	1	1	1	1	0	0	1	1	0
13b	Pour chaque groupe, abandons et exclusions après randomisation, avec raisons	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1
14a	Dates définissant les périodes de recrutement et suivi	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
14b	Pourquoi l'essai a-t-il pris fin ou a été interrompu	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
15	Données initiales	1	1	0	0	1	1	1	1	0	0
16	Effectifs analysés	0	0	1	1	1	0	1	0	0	1

17a	Pour chaque critère de jugement principal et secondaire, résultats pour chaque groupe, taille estimée de l'effet et sa précision	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1
17b	Pour variables binaires, taille de l'effet en valeurs absolues et relatives recommandée	0	0	0	0	0	0	NC	NC	NC	NC
18	Analyses accessoires	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
19	Risques	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1
<b>DICUSSION</b>											
20	Limitations	0	1	1	1	0	1	0	1	0	1
21	« Généralisabilité »	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1
22	Interprétation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
<b>INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES</b>											
23	Enregistrement	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
24	Protocole	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
25	Financement	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
<b>Score</b>		14/30	16/30	23/31	20/31	15/29	13/29	13/27	14/27	13/28	15/28
<b>Pourcentage global</b>		<b>50%</b>		<b>69,5%</b>		<b>48,5%</b>		<b>50%</b>		<b>50%</b>	

		<i>Anderson et al</i>		<i>Kinniburgh (2001) et al</i>		<i>Page et al</i>		<i>Hay et al</i>	
<b>TITRE ET RÉSUMÉ</b>		<b>AG</b>	<b>JV</b>	<b>AG</b>	<b>JV</b>	<b>AG</b>	<b>JV</b>	<b>AG</b>	<b>JV</b>
1a	Identification de l'essai « randomisé » dans le titre	0	0	0	0	0	0	0	0
1b	Résumé structuré du plan d'essai, méthodes, résultats, et conclusions	0	0	0	0	1	1	0	0
<b>INTRODUCTION</b>									
2a	Contexte scientifique, explication du bien-fondé	1	1	1	1	1	1	1	1
2b	Objectifs spécifiques et hypothèses	1	1	1	1	1	1	1	1
<b>MÉTHODES</b>									
3a	Description du plan de l'essai, incluant les ratios d'allocation	1	1	1	1	1	1	1	0
3b	Changements importants de méthode après le début de l'essai (tels que les critères d'éligibilité), raison expliquée	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
4a	Critères d'éligibilité des participants	1	0	1	0	1	1	1	1
4b	Structures et lieux de recueil des données	1	0	0	0	1	0	1	1
5	Interventions	1	1	1	1	1	1	1	1
6a	Critères « à priori » de jugement principal et secondaires définis, incluant comment et quand ils sont évalués	0	1	1	1	1	1	1	1
6b	Changement de quelconque critère de jugement après le début de l'essai, raison expliquée	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
7a	Comment la taille de l'échantillon a-t-elle été déterminé ?	0	0	1	0	0	0	0	0
7b	Explication des analyses intermédiaires et règles d'arrêt (si applicable)	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>RANDOMISATION</b>									
8a	Méthode utilisée pour générer la séquence d'allocation par tirage au sort	0	0	0	0	1	1	1	1
8b	Type de randomisation, en incluant les détails relatifs à une méthode de restriction	0	0	0	0	1	1	1	0
9	Mécanisme d'assignation secrète	0	0	0	0	1	0	0	1
10	Mise en oeuvre	0	0	0	0	1	1	0	0
11a	Qui est en aveugle ? Comment sont-il empêchés de savoir ?	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

11b	Si approprié, description de la similitude des interventions	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
12a	Méthodes statistiques utilisées pour comparer les groupes au regard des critères de jugement principal et secondaires	1	1	1	1	1	1	1	1
12b	Méthodes utilisées pour les analyses supplémentaires	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>RÉSULTATS</b>									
13a	Nombre de participants assignés par tirage au sort pour chaque groupe, et ont reçu le traitement destiné, analysés pour le critère de jugement principal	0	0	0	0	1	0	1	1
13b	Pour chaque groupe, abandons et exclusions après randomisation, avec raisons	1	1	1	1	0	1	1	1
14a	Dates définissant les périodes de recrutement et suivi	0	0	0	0	0	0	0	0
14b	Pourquoi l'essai a-t-il pris fin ou a été interrompu	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
15	Données initiales	0	1	1	1	1	1	0	0
16	Effectifs analysés	0	1	0	0	0	0	1	1
17a	Pour chaque critère de jugement principal et secondaire, résultats pour chaque groupe, taille estimée de l'effet et sa précision	0	1	0	1	0	1	0	0
17b	Pour variables binaires, taille de l'effet en valeurs absolues et relatives recommandée	NC	NC	NC	NC	NC	NC	1	1
18	Analyses accessoires	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
19	Risques	0	1	0	1	0	1	1	1
<b>DICUSSION</b>									
20	Limitations	1	1	1	1	1	1	0	1
21	« Généralisabilité »	1	1	1	0	1	1	1	1
22	Interprétation	1	1	1	1	1	1	1	1
<b>INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES</b>									
23	Enregistrement	0	0	0	0	0	0	0	0
24	Protocole	0	0	0	0	0	0	0	0
25	Financement	1	1	0	1	0	1	1	1
<b>Score</b>		12/28	15/28	13/28	13/28	18/28	19/28	18/29	20/29
<b>Pourcentage global</b>		<b>70%</b>		<b>46%</b>		<b>66%</b>		<b>66%</b>	

#### 4. AGREE-II

			AUA Guideline		HAS Contraception chez homme et chez la femme		HAS Méthodes contraceptives : Focus sur les méthodes les plus efficaces disponibles		10th Summit Meeting Consensus	
Domaine	Item	Description	AG	JV	AG	JV	AG	JV	AG	JV
1 Champ et Objectifs	1	Description du ou des objectifs	7	7	7	7	7	7	7	7
	2	Description de la question de santé	6	5	7	7	7	6	3	5
	3	Description de la population cible	1	4	7	7	7	6	1	1
		<b>Score du domaine</b>	<b>14</b>	<b>16</b>	<b>21</b>	<b>21</b>	<b>21</b>	<b>19</b>	<b>11</b>	<b>13</b>
2 Participat ion des groupes concernés	4	Groupe d'élaboration de la RCP comprend des professionnels de tous les groupes	7	7	7	4	6	2	4	2
	5	Identification des opinions et préférences de la population cible	3	1	1	6	1	1	1	1
	6	Définition des utilisateurs cibles de la RPC	7	7	7	7	5	4	1	1
		<b>Score du domaine</b>	<b>17</b>	<b>15</b>	<b>15</b>	<b>17</b>	<b>12</b>	<b>7</b>	<b>6</b>	<b>4</b>
3 Rigueur d'élabora tion de la RCP	7	Méthodes systématiques pour recherche preuve scientifique	4	5	6	5	5	7	1	1
	8	Description des critères de sélection des preuves	6	5	4	6	2	1	1	1
	9	Définition des forces et limites des preuves	5	5	1	5	1	1	1	1
	10	Description des méthodes utilisées pour formuler les recommandations	7	7	6	1	1	1	1	1
	11	Prise en considération des bénéfices, effets secondaires, risques	7	7	7	6	7	7	1	4
	12	Lien explicite entre recommandations et preuves scientifiques	7	7	7	6	3	2	1	1
	13	RPC revue par des experts externes	1	4	6	7	1	7	1	1
	14	Description de la procédure d'actualisation	2	1	1	6	1	4	1	1
		<b>Score du domaine</b>	<b>39</b>	<b>41</b>	<b>38</b>	<b>42</b>	<b>21</b>	<b>30</b>	<b>8</b>	<b>11</b>
4 Clarté et présentati on	15	Recommandations précises sans ambiguïté	7	6	7	5	6	7	5	4
	16	Présentation des différentes options de prise en charge	7	7	7	7	7	6	7	7
	17	Recommandations clés facilement identifiables	7	7	1	7	1	6	7	7
		<b>Score du domaine</b>	<b>21</b>	<b>20</b>	<b>15</b>	<b>19</b>	<b>14</b>	<b>19</b>	<b>19</b>	<b>18</b>
5 Applicabi lité	18	Description des éléments facilitant son application et des obstacles	1	1	1	5	1	1	1	1

	19	Outils sur la façon de mettre en place les recommandations en pratique	4	3	4	5	4	2	1	1
	20	Répercussion potentielle de l'application des recommandations	1	1	1	5	1	1	1	1
	21	Proposition de critères de suivi / vérification	1	1	1	1	1	5	1	1
		<b>Score du domaine</b>	<b>7</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>16</b>	<b>7</b>	<b>9</b>	<b>3</b>	<b>3</b>
6	22	Pas d'influence des organismes de financement	7	3	1	1	1	3	1	3
	23	Intérêts divergents des membres pris en charge et documentés	4	2	1	1	1	1	1	1
		<b>Score du domaine</b>	<b>11</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>4</b>
Évaluation générale de la RCP	1	Qualité générale de la RCP	6	6	3	6	4	5	2	3
	2	Je recommanderai l'utilisation de la RCP (oui/non/oui avec modifications)	oui	oui	oui	oui	oui	oui	Non	Oui +/-
<b>Pourcentage global</b>			<b>60%</b>		<b>61%</b>		<b>43%</b>		<b>20,5%</b>	

## 5. MINORS

		<i>Kirby David et al</i>		<i>Turner et al</i>		<i>Brady et al</i>	
		<b>AG</b>	<b>JV</b>	<b>AG</b>	<b>JV</b>	<b>AG</b>	<b>JV</b>
<b>1</b>	But clairement formulé	0	1	2	2	1	2
<b>2</b>	Inclusion de patients consécutifs	0	0	0	2	2	2
<b>3</b>	Recueil prospectif des données	2	2	2	2	2	2
<b>4</b>	Critères de jugement adaptés au début de l'étude	0	1	2	1	2	0
<b>5</b>	Évaluation non biaisée des critères de jugement	0	0	0	1	0	1
<b>6</b>	Période de suivi adaptée au but de l'étude	2	1	2	1	2	2
<b>7</b>	Taux de perte de vue < 5%	0	1	0	2	2	2
<b>8</b>	Calcul prospectif de l'effectif de l'étude	0	0	1	2	1	0
Critères additionnels pour les études comparatives							
<b>9</b>	Groupe contrôle adéquat	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>10</b>	Groupes contemporains	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>11</b>	Équivalence des groupes	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>12</b>	Analyses statistiques adéquates	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Score total</b>		4/16	6/16	9/16	13/16	12/16	11/16
<b>Pourcentage global</b>		<b>25%</b>		<b>68,5%</b>		<b>72%</b>	



		<i>Behre et al (2016)</i>		<i>Gu et al</i>		<i>Soufir et al</i>	
		<b>AG</b>	<b>JV</b>	<b>AG</b>	<b>JV</b>	<b>AG</b>	<b>JV</b>
<b>1</b>	But clairement formulé	2	2	2	2	1	2
<b>2</b>	Inclusion de patients consécutifs	2	1	2	1	2	2
<b>3</b>	Recueil prospectif des données	2	2	2	2	2	1
<b>4</b>	Critères de jugement adaptés au début de l'étude	2	2	2	2	2	2
<b>5</b>	Évaluation non biaisée des critères de jugement	0	0	0	1	0	1
<b>6</b>	Période de suivi adaptée au but de l'étude	2	2	2	2	2	2
<b>7</b>	Taux de perte de vue < 5%	0	2	0	0	1	0
<b>8</b>	Calcul prospectif de l'effectif de l'étude	1	2	1	0	1	0
Critères additionnels pour les études comparatives							
<b>9</b>	Groupe contrôle adéquat	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>10</b>	Groupes contemporains	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>11</b>	Équivalence des groupes	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>12</b>	Analyses statistiques adéquates	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Score total</b>		11/16	13/16	11/16	10/16	11/16	10/16
<b>Pourcentage global</b>		<b>75%</b>		<b>66%</b>		<b>66%</b>	

		<i>Behre et al (2001)</i>	
		<b>AG</b>	<b>JV</b>
<b>1</b>	But clairement formulé	1	1
<b>2</b>	Inclusion de patients consécutifs	2	2
<b>3</b>	Recueil prospectif des données	2	2
<b>4</b>	Critères de jugement adaptés au début de l'étude	0	1
<b>5</b>	Évaluation non biaisée des critères de jugement	0	1
<b>6</b>	Période de suivi adaptée au but de l'étude	2	1
<b>7</b>	Taux de perte de vue < 5%	2	2
<b>8</b>	Calcul prospectif de l'effectif de l'étude	1	0
Critères additionnels pour les études comparatives			
<b>9</b>	Groupe contrôle adéquat	NC	NC
<b>10</b>	Groupes contemporains	NC	NC
<b>11</b>	Équivalence des groupes	NC	NC
<b>12</b>	Analyses statistiques adéquates	NC	NC
<b>Score total</b>		10/16	10/16
<b>Pourcentage global</b>		<b>62,5%</b>	

## VI. Annexe 6 : Tableaux d'extraction des données

### 1. Revues systématiques

Titre	Population étudiée	Intervention	Principaux résultats	Conflits d'intérêts, Modalités de financement
<p><b>Vasectomy occlusion techniques for male sterilization</b> <i>Lynley A. Cook, et al (2014)</i></p> <p><b>PRISMA (77%)</b> - AG : 19/22 - JV : 15/22 <b>R-AMSTAR (70,5%)</b> - AG : 29/36 - JV : 27/36</p>	Hommes en âge de se reproduire	<p><b>Vasectomie</b></p> <p><b>Critère de jugement principal :</b> efficacité, sécurité, acceptabilité et coûts des différentes techniques de vasectomie</p> <p><b>Schéma :</b> 6 études incluses</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas de preuve suffisante pour conclure sur la validité des clips occlusifs ou de l'irrigation du vas deferens</li> <li>- La vasectomie avec interposition du fascia est significativement associée à une diminution du risque d'échec (essai de bonne qualité)</li> <li>- Les IVD sont moins efficaces que la NSV (mais mieux tolérés)</li> </ul>	<p>Pas de conflits d'intérêt déclarés</p> <p>Financement :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- USAID</li> <li>- NICHD</li> <li>- Ministère Hollandais</li> <li>- WHO</li> </ul>
<p><b>Steroid hormones for contraception in men</b> <i>Grimes DA, et al (2012)</i></p> <p><b>PRISMA (77%)</b> - AG : 19/22 - JV : 15/22 <b>R-AMSTAR (61,5%)</b> - AG : 27/36 - JV : 24/36</p>	Hommes sains avec semence normale	<p><b>Contraception hormonale à base d'hormones stéroïdiennes</b></p> <p><b>Critère de jugement principal :</b> azoospermie</p> <p><b>Schéma :</b> 33 articles inclus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Implants LNG 160 µg + TE injectable plus efficace que LNG 125 µg/j PO + T en patches</li> <li>- LNG 500 µg/j PO augmente l'efficacité TE 100 mg IM 1/sem.</li> <li>- LNG 250 µg/j PO augmente l'efficacité de TU IM 1000 mg à J0, puis 500 mg à S6 et S12</li> <li>- Implants SC de T 400mg + DSG 1/j PO 150µg moins efficace que 300µg,</li> <li>- 4 Implants LNG + TU IM/8 semaines 500mg semble être moins efficace que 1000 mg pour l'obtention d'une azoospermie</li> <li>- NET 200 mg IM + TU 1000 mg IM donnent plus d'azoospermie si toutes les 8 semaines vs 12.</li> <li>- 4 implants MENT 136 à 140 mg sont plus efficaces que 2 implants</li> </ul>	<p>Pas de conflits d'intérêt déclarés</p> <p>Financement :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- USAID</li> <li>- NICHD</li> </ul>

## 2. Essais cliniques randomisés

Titre	Population étudiée	Intervention	Principaux résultats	Conflits d'intérêts, Modalités de financement
<p><b>A new combination of testosterone and nesterone transdermal gels for male hormonal contraception</b> <i>Ilani N, et al. (2012) USA</i></p> <p><b>CONSORT 77%</b> - AG : 24/31 - JV : 24/31</p>	99 hommes de 18 à 50 ans	<p><b>Association androgène et progestatif</b></p> <p><b>Critère de jugement principal :</b> Taux de Spz <math>\leq 1</math> million/ml</p> <p><b>Schéma :</b> Comparaison d'une application quotidienne de gel de testostérone (T) 10g associé à progestatif en gel Nestorone (NES 8 ou 12 mg) ou un placebo</p>	<p>- Plus de patients azoospermes dans les groupes II (<math>p &lt; 0,0001</math>) et III (<math>p &lt; 0,0002</math>) comparés aux groupe I à 24 semaines Gpe I - n = 5/22 (23%) Gpe II - n = 16/18 (89%) Gpe III - n = 14/16 (88%) - Pas d'intérêt à un dosage plus élevé de NES (<math>p &gt; 0,05</math>)</p> <p><u>Durée de traitement :</u> 24 semaines</p> <p><b>Pas d'estimation de la taille de l'effet et de sa précision</b></p>	<p>Pas de conflits d'intérêt déclarés</p> <p>Financements :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>NICHHD</i></li> <li>- <i>Population Council</i></li> <li>- <i>Endocrinology, Metabolism, and Nutrition Training Grant</i></li> <li>- <i>General Clinical Research Center Grant</i></li> <li>- <i>University of California,</i></li> <li>- <i>Clinical and Translational Science Institute Grant</i></li> <li>- <i>Medical Center and Los Angeles Biomedical Research Institute</i></li> </ul>
<p><b>Suppression of Spermatogenesis by Etonogestrel Implants with Depot Testosterone: Potential for Long-Acting Male Contraception</b> <i>R. A. Anderson et al (2002) Ecosse</i></p> <p><b>CONSORT 70%</b> - AG : 12/28 - JV : 15/28</p>	28 hommes de 21 à 39 ans	<p><b>Association androgène et progestatif</b></p> <p><b>Critère de jugement principal :</b> azoospermie confirmée par centrifugation oligospermie <math>&lt; 1</math> million spz/mL</p> <p><b>Schéma :</b> Comparaison de 2 schémas associant 2 implants d'androgène SC (testostérone T 200mg) à 12 semaines d'intervalle + un progestatif en implant SC (Etonogestrel ENG, 1 ou 2 implants de 68mg)</p>	<p>- Pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes - Azoospermie obtenue pour 9 hommes dans chaque groupe, soit 64% (Gpe I) vs 75% (Gpe II)</p> <p><u>Durée de traitement :</u> 24 semaines</p> <p><b>Pas d'estimation de la taille de l'effet et de sa précision</b></p>	<p>Pas de conflits d'intérêt déclarés</p> <p>Financements :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Special Project Grant of the Medical Research Council</i></li> <li>- <i>Department for International Development to the Contraceptive Development Network</i></li> </ul>
<p><b>Male hormonal contraception: A double-blind, placebo-controlled study</b> <i>Ellen Mommers et al. (2008) UE</i></p> <p><b>CONSORT 69,5%</b> - AG : 23/31 - JV : 20/31</p>	354 hommes de 18 à 45 ans	<p><b>Association androgène et progestatif</b></p> <p><b>Critère de jugement principal :</b> taux de spz <math>\leq 1</math> millions/ml à 16 semaines</p>	<p>- A 16 semaines, 288 (89%) sujets traités ont atteint le seuil de 1 million de spz ou moins, 261 (91%) ont maintenu ce taux jusqu'à la fin - Pas de différence statistiquement significative entre les différents groupes</p>	<p>Conflits d'intérêt déclarés : <i>Plusieurs auteurs avec NV Organon et Bayer-Schering Pharma</i></p> <p>Financements :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>NV Organon</i></li> <li>- <i>Bayer-Schering</i></li> </ul>

		<p><b>Schéma</b> : Comparaisons de schémas contraceptifs hormonaux associant des implants SC à faible (LR) ou forte (HR) libération de progestatif étonorgestrel (ENG) + injections IM d'androgène Testostérone undécanoate TU (750 ou 1000mg / 10 à 12 semaines)</p>	<p><b>Durée de traitement</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- TU/ 12 semaines : 42 semaines avec dose de charge à S6</li> <li>- TU/ 10semaines : 44 semaines avec dose de charge à S4</li> </ul> <p><b>Pas d'estimation de la taille de l'effet et de sa précision</b></p>	<p><i>Pharma</i></p>
<p><b>A randomized, controlled, multicenter contraceptive efficacy clinical trial of the intravas device, a nonocclusive surgical male sterilization</b> <i>Lu WH, et al. (2014) Chine</i></p> <p><u>CONSORT 67%</u> - AG : 18/29 - JV : 21/29</p>	<p>1459 hommes entre 24 et 45 ans</p>	<p><b>Contraception déférentielle</b></p> <p><b>Critère de jugement principal</b> : Taux de survenue d'une grossesse</p> <p><b>Schéma</b> : Comparaison de l'efficacité de 2 dispositifs intra-déférentiels (intra vas device IVD) IVD A (sans appendice d'attache) et IVD B (avec appendice d'attache) vs vasectomie non chirurgicale (Non scalpel Vasectomie NSV)</p>	<p>- Absence de différence statistiquement significative entre les 3 groupes pour le nombre de grossesses, IVD-A n = 4 (0,8%), IVD-B n = 5 (1%) et NSV n = 3 (0,6%)</p> <p>- Différence statistiquement significative pour l'azoospermie avec IVD-A n = 359 (79,96%) IVD-B n = 377 (84,15%) NSV n = 454 (95,98%), p &lt; 0,05. Cette différence s'explique par un mécanisme contraceptif différent, expliquant l'absence de différence concernant le taux de grossesses.</p> <p><b>Durée de suivi</b>: 12 mois</p> <p><b>Pas d'estimation de la taille de l'effet et de sa précision</b></p>	<p>Pas de conflits d'intérêt déclarés</p> <p>Financements :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>National Key Project of 10th 5-year Plan for Science and Technology of China</i></li> </ul>
<p><b>Testosterone Gel Combined with Depomedroxyprogesterone Acetate Is an Effective Male Hormonal Contraceptive Regimen and Is Not Enhanced by the Addition of a GnRH Antagonist</b> <i>Stephanie T. Page, et al (2006) USA</i></p> <p><u>CONSORT 66%</u> - AG : 18/28 - JV : 19/28</p>	<p>44 hommes âgés de 18 à 55 ans</p>	<p><b>Association androgène et progestatif avec ou sans antagoniste de la GnRH</b></p> <p><b>Critère de jugement principal</b> : Oligospermie &lt; 1 million spz/mL</p> <p><b>Schéma</b> : Comparaison de 2 régimes hormonaux associant un gel d'androgène (testostérone T 100mg/j) et un progestatif IM (Depomedroxyprogesterone acetate DMPA 300mg IM/3mois) avec ou sans un antagoniste de la GnRH, l'Acyline (Acy 300µg SC/2sem) pendant 12 semaines</p>	<p>- Pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes ;</p> <p>- Oligospermie obtenue pour n = 19 (90%) Gpe I vs n = 14 (82%) Gpe II, p &gt; 0,05</p> <p>- Pas d'apport de l'ajout d'un antagoniste de la GnRH</p> <p><b>Durée de traitement</b> : 24 semaines</p> <p><b>Pas d'estimation de la taille de l'effet et de sa précision</b></p>	<p>Conflits d'intérêt: <i>GlaxoSmithKline, Quatrx, Amgen, Solvay Pharmaceuticals, Threshold, Ascend Therapeutics, GTx, Mattern Pharmaceuticals.</i></p> <p>Financements :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Department of Veterans Affairs Special Fellowship in Advanced Geriatrics</i></li> <li>- <i>Endocrine Society Solvay Clinical Research Award ;</i></li> <li>- <i>N ICHD</i></li> </ul>

<p><b>A Multicenter Phase IIb Study of a Novel Combination of Intramuscular Androgen (Testosterone Decanoate) and Oral Progestogen (Etonogestrel) for Male Hormonal Contraception</b> <i>Cathy J. Hay, et al (2005) UE</i></p> <p><b>CONSORT 66%</b> - AG : 18/29 - JV : 20/29</p>	<p>112 hommes âgés de 18 à 45 ans</p>	<p><b>Association androgène et progestatif</b></p> <p><b>Critère de jugement principal :</b> Oligospermie &lt; 1 million spz/mL</p> <p><b>Schéma :</b> Comparaison de 2 schémas associant 1 injection d'androgène IM (Testostérone décanoate TD 400mg) à un progestatifs PO (Etonogestrel ENG 300µg/j)</p>	<p>- Pas de différence statistiquement significative - 100% d'oligospermie dans les 2 groupes à 48 semaines de traitement - Obtention de l'oligospermie plus rapide dans le Gpe I comparé au Gpe II (8 sem vs 12 sem, p = 0,019) - Azoospermie : Gpe I n = 43 (95%) vs Gpe II n = 40 (83%)</p> <p><u>Durée de traitement :</u> 48 semaines</p> <p><b>Pas d'estimation de la taille de l'effet et de sa précision</b></p>	<p>Pas de conflits d'intérêt déclarés (mais financement de l'essai par le laboratoire fournissant les traitements)</p> <p>Financements : - <i>NV Organon</i></p>
<p><b>A multicentre study investigating subcutaneous etonogestrel implants with injectable testosterone decanoate as a potential long-acting male contraceptive</b> <i>B.M. Brady, et al. (2006) Norvège</i></p> <p><b>CONSORT 62,5%</b> - AG : 18/28 - JV : 17/28</p>	<p>130 hommes de 18 à 45 ans</p>	<p><b>Association androgène et progestatif</b></p> <p><b>Critère de jugement principal :</b> Azoospermie confirmée par centrifugation</p> <p><b>Schéma :</b> Comparaison de 2 implants de progestatifs SC Etonogestrel (204 mg) + testostérone decanoate IM (TD, 400 ou 600mg toutes les 4 à 6 semaines)</p>	<p>- Pas de différence statistiquement significative entre les groupes, - Obtention de l'azoospermie à 48 semaines (en ITT) : Gpe I : n = 25/31 soit 81% Gpe II : n = 31/40 soit 78% Gpe III : n = 28/33 soit 85%</p> <p><u>Durée de traitement :</u> 48 semaines</p> <p><b>Pas d'estimation de la taille de l'effet et de sa précision</b></p>	<p>Pas de conflits d'intérêt déclarés</p> <p>Financements : - <i>Organon</i> - <i>Ville d'Oss</i> - <i>Etat néerlandais</i></p>
<p><b>A phase II randomized controlled trial of a novel male contraception, an intra-vas device</b> <i>L. Song, Y. Gu, et al. (2006)</i></p> <p><b>CONSORT 62,5%</b> AG 17/29 JV 19/29</p>	<p>288 hommes de 24 à 45 ans</p>	<p><b>Contraception déférentielle</b></p> <p><b>Critère de jugement principal :</b> Azoospermie ou oligozoospermie sévère (&lt; 3 million spz/mL) sans spermatozoïdes mobiles visualisables.</p> <p><b>Schéma :</b> Comparaison de l'efficacité d'un dispositif intra déférentiel (intra vas device IVD) inséré dans la lumière du vas deferens via une mini incision et de la vasectomie non chirurgicale (Non scarpel Vasectomie NSV)</p>	<p>- A 3 mois comme à 12 mois, le groupe IVD avait un taux d'azoospermie inférieur au groupe NSV (p &lt; 0,001), avec respectivement : - A 3 mois n = 97 (67,4%) vs 135 (93,8%), OR = 0.14 ; IC 95% 0.06 à 0.29 (22) - A 12 mois n = 103 (73,6%) vs 135 (93,8%), OR = 0.17 ; IC 95% 0.08 à 0.36 (22) - Satisfaction supérieure pour le groupe IVD vs NSV : 115 sujets (82.1%) vs. 98 sujets (71.0%) respectivement (p = 0.028)</p> <p><u>Durée de suivi :</u> 12 mois</p>	<p>Pas de conflits d'intérêt déclarés</p> <p>Financements : - <i>National Tenth Five-Year Key Technologies R&amp;D Program of China</i></p>

<p><b>Levonorgestrel implants (Norplant II) for male contraception clinical trials: combination with transdermal and injectable testosterone</b>  <i>Gonzalo IT, et al. (2002) USA</i></p> <p><u>CONSORT 50%</u>  - AG : 14/30  - JV : 16/30</p>	<p>68 hommes entre 18 et 50 ans</p>	<p><b>Association androgène et progestatif</b></p> <p><b>Critère de jugement principal :</b>  Azoospermie ou Oligospermie sévère &lt; 1 million spz/mL</p> <p><b>Schéma :</b> Comparaison de l'efficacité de 2 schémas contraceptifs hormonaux comprenant un progestatif en implants SC (Levonorgestel LNG160µg/j x 2) + androgène en patchs (testostérone enanbate TE Tp10mg/j) vs Tp 10mg seul. Suite à la faible efficacité de ce schéma, réalisation d'un 2° essai avec modification de la galénique des deux hormones : Tp 10mg + LNG 125µg/j PO vs 2 implants LNG (160µg/jx2) SC + TE 100mg IM/sem</p>	<p>- <u>1<sup>er</sup> essai</u> : Taux d'azoospermie similaires dans le Gpe I vs Gpe II, 5 (24%) vs 7 (35%) respectivement (p &gt; 0,05)  - <u>2<sup>e</sup> essai</u> : Taux d'azoospermie inférieure dans le Gpe III vs Gpe IV, 4 (27%) vs 13 (93%) respectivement avec OR 0,03 – IC95% 0.00 à 0.29 (35) , p &lt; 0,0029  - 100% d'oligospermie dans le Gpe IV</p> <p><u>Durée du traitement</u> : 24 semaines</p>	<p>Pas de conflits d'intérêt déclarés</p> <p>Financements :  - <i>CONRAD program</i>  - <i>USAID</i></p>
<p><b>Novel Male Hormonal Contraceptive Combinations: The Hormonal and Spermatogenic Effects of Testosterone and Levonorgestrel Combined with a 5-Reductase Inhibitor or Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist</b>  <i>Kati L. Matthiesson, et al (2005), USA</i></p> <p><u>CONSORT 50%</u>  - AG : 13/27  - JV : 14/27</p>	<p>22 hommes de 21 à 55 ans</p>	<p><b>Association androgène et/ou progestatif avec inhibiteur 5 alpha réductase ou antagoniste GnRH</b></p> <p><b>Critère de jugement principal :</b> azoospermie ou oligozoospermie sévère &lt; 3 millions spz/mL</p> <p><b>Schéma :</b> Comparaison de schémas hormonaux associant un androgène (Testostérone enanbate TE 100mg IM/sem) avec</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) un progestatif seul (Levonorgestel LNG 125µg PO/j)</li> <li>2) un antagoniste de la GnRH seul (Acyline Acy SC 300µg/2sem)</li> <li>3) LNG 125µg et un inhibiteur de la 5 alpha-réductase (Duastéride 0,5mg PO/j)</li> <li>4) LNG 125µg et Acyline</li> </ol>	<p>- Pas de différence statistiquement significative retrouvée entre les différents groupes  - Azoospermie : <b>Gpe I</b> n = 4 (80%) <b>Gpe II et III</b> n = 4 (66%) <b>Gpe IV</b> n = 3 (60%)  - Pas d'intérêt démontré de l'ajout d'un inhibiteur de la 5 alpha-réductase ou d'un antagoniste de la GnRH</p> <p><u>Durée de traitement</u> : 8 semaines</p> <p><b>Pas d'estimation de la taille de l'effet et de sa précision</b></p>	<p>Pas de conflits d'intérêt déclarés</p> <p>Financements :  - <i>NICHD</i>  - <i>The Australian National Health and Medical Research Council of Australia, Program Grant</i>  - <i>Post Graduate Scholarship Grant</i></p>

<p><b>Oral desogestrel with testosterone pellets induces consistent suppression of spermatogenesis to azoospermia in both Caucasian and Chinese men</b>  <i>D.Kinniburgh, et al (2002) Ecosse et Chine</i></p> <p><b>CONSORT 50%</b>  - AG : 13/28  - JV : 15/28</p>	<p>66 hommes entre 22 et 41 ans</p>	<p><b>Association androgène et progestatif</b></p> <p><b>Critère de jugement principal :</b>  Azoospermie confirmée par centrifugation</p> <p><b>Schéma :</b> Comparaison de 2 schémas associant 2 implants d'androgène SC (testostérone T 200mg) à 12 semaines d'intervalle + un progestatifs (Desogestrel DSG 150 ou 300µg/j PO)</p>	<p>- L'association DSG 150µg/j + T 400mg/12sem est statistiquement significativement moins efficace que l'association DSG 300µg/j + T 400mg/12 sem pour l'obtention d'une azoospermie,  - Respectivement n = 22/31 (71%) vs n = 30/30 (100%), p &lt; 0,05 avec OR 0.04 ; IC95% 0.00 à 0.75 (35)</p>	<p>Pas de conflits d'intérêt déclarés</p> <p>Financements :  - <i>UK Department for International Development and Medical Research Council</i></p>
<p><b>Male hormonal contraception: suppression of spermatogenesis by injectable testosterone undecanoate alone or with levonorgestrel implants in chinese men</b>  <i>Gui YL et al. (2004) Chine</i></p> <p><b>CONSORT 48,5%</b>  - AG : 15/29  - JV : 13/29</p>	<p>62 hommes de 22 à 35 ans</p>	<p><b>Association androgène et progestatif</b></p> <p><b>Critère de jugement principal :</b>  Azoospermie selon critères WHO sur 2 analyses consécutives ou Oligozoospermie sévère &lt; 3 millions spz/mL</p> <p><b>Schéma :</b> Comparaison de 2 schémas associant un androgène IM (Testostérone undecanoate TU 500 ou 1000mg toutes les 8 semaines) et un implant de progestatif (Levonorgestel LNG 75mg) vs androgène seul (TU 1000mg, groupe contrôle)</p>	<p>Pas de différence statistiquement significative  - Tendance à une efficacité supérieure du Gpe II vs Gpe I et III, respectivement 18 (90%) vs 13 (62%) et 14 (67%) sujets.  - Il semblerait que l'association LNG + TU 500mg soit moins efficace pour l'obtention d'une azoospermie que l'association LNG + TU 1000mg  OR 0.18 ; IC 95% 0.03 à 0.99 (35)</p>	<p>Pas de conflits d'intérêt déclarés</p> <p>Financements :  - <i>CONRAD program</i></p>



### 3. Essais cliniques non randomisés

Titre	Population étudiée	Intervention	Principaux résultats	Conflits d'intérêts, Modalités de financement
<p><b>Efficacy and Safety of an Injectable Combination Hormonal Contraceptive for Men</b> Behre Hermann M, et al (2016) Australie Allemagne, UK, chili, Inde Indonésie, Italie</p> <p><b>MINORS 75%</b> - AG : 11/16 - JV : 13/16</p>	<p>320 hommes de 18 à 45 ans et leurs partenaires (femmes) de 18 à 38 ans</p>	<p><b>Association androgène et progestatif</b></p> <p><b>Critère de jugement principal :</b> oligozoospermie &lt; 1 million / mL et survenue d'une grossesse</p> <p><b>Schéma :</b> Association d'un progestatif longue durée d'action (Noresthisterone Enanthate NET-EN 200mg IM) et d'un androgène longue durée d'action (testostérone undecanoate TU 1000 mg IM) toutes les 8 semaines</p>	<p>- 286 hommes ont reçu l'ensemble des injections et 266 sont entrés en phase d'efficacité</p> <p>- 274 hommes (95,9%) ont obtenu un taux de spz <math>\leq</math> 1 million/mL (IC95% 92,8-97,9).</p> <p>- 4 grossesses (1,57%) sont survenues chez les partenaires des 266 hommes (IC 95%, 0,59-4,14)</p> <p>- L'indice de Pearl calculé était de 2,18 grossesses/100 personne-année (IC 95% 0,82 – 5,80)</p> <p><u>Durée du traitement :</u> 20 mois (24 semaines de suppression et 56 semaines de phase d'efficacité)</p>	<p>Pas de conflits d'intérêt déclarés</p> <p>Financements : - UNDP - UNFPA - UNICEF - WHO - World Bank Special Programme of Research, Development, and Research Training in Human Reproduction - CONRAD</p>
<p><b>Depot testosterone with etonogestrel implants result in induction of azoospermia in all men for long-term contraception</b> Brady B.M et al (2004) Ecosse</p> <p><b>MINORS 72%</b> - AG : 12/16 - JV : 11/16</p>	<p>15 hommes âgés de 18 à 45 ans</p>	<p><b>Association androgène et progestatif</b></p> <p><b>Critère de jugement principal :</b> azoospermie ou oligospermie avec spz &lt; 1 million / mL</p> <p><b>Schéma :</b> Association d'implants d'Etonogestrel ENG 68mg et d'implants de Testostérone 400 mg SC</p>	<p>- Les taux de spz &lt; <math>1.10^6</math>/mL ont été atteints par 100% des sujets après 16 semaines de traitement</p> <p>- Tous les sujets ont atteint l'azoospermie</p> <p>- L'azoospermie était maintenue chez 89% (8 hommes sur 9) des sujets traités pendant 48 semaines.</p> <p><u>Durée du traitement :</u> 48 semaines (24 semaines de suppression et de phase d'efficacité)</p> <p><b>Pas d'intervalle de confiance</b></p>	<p>Pas de conflits d'intérêt déclarés</p> <p>Financements : - Medical Research Council and Department for International Development to the Contraceptive Development Network</p>
<p><b>Contraceptive efficacy of a depot progestin and androgen combination in men</b> Turner L, et al (2003) Australie</p> <p><b>MINORS 68,5%</b> - AG : (9/16) - JV : (13/16)</p>	<p>55 hommes de 18 à 50 ans</p>	<p><b>Association androgène et progestatif</b></p> <p><b>Critère de jugement principal :</b> survenue d'une grossesse</p> <p><b>Schéma :</b> Association du dépôt de medroxyprogesterone acetate (DMPA 300 mg IM/ 3 mois) et d'implants de testostérone (4 implants de 200mg tous les 4 à 6 mois)</p>	<p>- Aucune grossesse n'est survenue chez les partenaires des 51 hommes inclus en phase d'efficacité et suivis sur 1 an (analyse sur 426 personnes/mois, IC95% 0-8% grossesses/année).</p> <p><u>Durée du traitement :</u> médiane de 12 mois (3 à 16 mois)</p>	<p>Pas de conflits d'intérêt déclarés</p> <p>Financements : - CONRAD - Traitements fournis par Organon and Pharmacia &amp; Upjohn.</p>

<p><b>Multicenter contraceptive efficacy trial of injectable testosterone undecanoate in Chinese men</b>  <i>Gu Y., et al (2009) Chine</i></p> <p><u>MINORS 66%</u>  - AG : 11/16  - JV : 10/16</p>	<p>1045 hommes de 20 à 45 ans</p>	<p><b>Androgène seul</b></p> <p><b>Critère de jugement principal :</b>  suppression de la spermatogénèse ≤1 million / mL</p> <p><b>Schéma :</b> Testosterone undecanoate (TU) 500mg IM tous les mois</p>	<p>- 855 (95,2%) des 898 hommes ayant suivi le traitement ont atteint un taux &lt; 1.10<sup>6</sup>/mL à la fin de la phase de suppression  - 733 hommes ont terminé la phase d'efficacité dont 723 hommes (98,7%) sont restés oligozoospermes  - Le taux d'échec contraceptif cumulé était de 1,1% (IC 95% 0,4-1,8) à la fin de la phase d'efficacité.</p> <p><u>Durée de traitement :</u> 42 mois (6 mois de suppression, 24 mois de phase d'efficacité, 12 mois de récupération)</p>	<p>Intervention du promoteur dans la rédaction du protocole, le comité d'éthique et de validation de l'étude</p> <p>Financements :  - UNDP  - UNFPA  - WHO  - World Bank Special Programme of Research, Development, and Research Training in Human Reproduction</p>
<p><b>Spermatogenetic inhibition in men taking a combination of oral medroxyprogesterone acetate and percutaneous testosterone as a male contraceptive method</b>  <i>Soufir JC, et al (2011) France</i></p> <p><u>MINORS 66%</u>  - AG : 11/16  - JV : 10/16</p>	<p>35 hommes de 21 à 45 ans</p>	<p><b>Association androgène et progestatif</b></p> <p><b>Critère de jugement principal :</b> taux de spz ≤1 million/mL</p> <p><b>Schéma :</b> Association medroxyprogesterone acetate (OMP) 20mg/j PO + T patchs 100 à 125 mg/j pendant 12 mois</p>	<p>- Après 1 à 3 mois de traitement, 28 des 35 hommes (80%) ont atteint un nb de spz ≤1 million/mL</p> <p><u>Durée de traitement :</u> 12 mois (phase de suppression de 1 à 3 mois, puis phase d'efficacité 9 à 11 mois)</p> <p><b>Pas d'intervalle de confiance</b></p>	<p>Pas de conflits d'intérêt déclarés</p> <p>Financement :  - Université Paris-sud  - Hôpital Bicêtre, APHP  - Université Paris Descartes</p>
<p><b>Suppression of spermatogenesis to azoospermia by combined administration of GnRH antagonist and 19-nortestosterone cannot be maintained by this non-aromatizable androgen alone</b>  <i>Behre H.M et al (2001) Allemagne</i></p> <p><u>MINORS 62,5%</u>  - AG : 10/16  - JV : 10/16</p>	<p>6 hommes de 18 à 45 ans</p>	<p><b>Association androgène et antagoniste de la GnRH</b></p> <p><b>Critère de jugement principal :</b>  azoospermie</p> <p><b>Schéma :</b> Association d'antagoniste de la GnRH (Cetrorelix 1 inj/j SC) et d'androgènes (19 nortestosterone hexyloxyphenylproprionate 19NT-HPP 200mg IM/3 semaines)</p>	<p>- L'azoospermie était atteinte chez les 6 sujets (100%) à la 12<sup>ème</sup> semaine  - L'injection de 19 NT-HPP seul ne permet pas le maintien de l'azoospermie</p> <p><u>Durée de traitement :</u> 26 semaines  <u>Durée de suivi :</u> 60 semaines</p> <p><b>Pas d'intervalle de confiance</b></p>	<p>Pas de conflits d'intérêt déclarés</p> <p>Financements :  - The Deutsche Forschungsgemeinschaft  - ASTA  - Medica AG  - Federal Health Ministry</p>

<p><b>An implantable ligation device that achieves male sterilization without cutting the vas deferens</b> <i>Kirby David et al (2006)</i></p> <p><b><u>MINORS 25%</u></b> - AG : 4/16 - JV : 6/16</p>	<p>138 hommes de 23 à 56 ans</p>	<p><b>Contraception déférentielle par Vasclip</b></p> <p><b>Critère de jugement principal :</b> azoospermie à 10 ou 14 mois</p> <p><b>Schéma :</b> essai de non infériorité comparant l'intervention par Vasclip VS vasectomie classique (cohorte historique)</p>	<p>- À 10 à 14 mois après la procédure, 116 hommes sur 119 (97%) étaient azoospermiques. - 107 patients sur 108 (99%) recommandent la procédure par Vasclip</p> <p><u>Durée de suivi</u> : 10 à 14 mois</p> <p><b>Pas d'intervalle de confiance</b></p>	<p>Conflits d'intérêts : David Kirby est un investigateur financé par le sponsor, W.J. Utz est membre du conseil consultatif médical pour le sponsor, P.J Parks est un consultant rémunéré par le sponsor</p> <p>Financement : - VMBC - LLC</p>
--	----------------------------------	---	---	---

## 4. Recommandations de pratique clinique (RPC)

Titre	Population cible	Intervention	Principaux résultats	Conflits d'intérêts, Modalités de financement
<p><b>HAS Document de synthèse</b>  <b>Méthodes contraceptives : focus sur les méthodes les plus efficaces</b>  <i>France</i></p> <p><b><u>AGREE – II (61%)</u></b>            - AG : 98/138            - JV : 117/138</p>	<p>Professionnels de santé proposant une contraception</p>	<p><b>Méthodes de contraception masculines validées</b></p>	<p>Parmi les contraceptifs masculins validés figurent :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Le préservatif masculin : méthode barrière. Indice de Pearl théorique : 2, et 15 en pratique courante.</li> <li>- Méthode naturelle du « retrait » : Indice de Pearl théorique : 4, et 27 en pratique courante.</li> <li>- Stérilisation masculine (vasectomie) : seule technique validée.</li> </ul> <p>L'efficacité contraceptive ne dépend pas de la technique utilisée : il n'existe pas à ce jour de preuve de supériorité d'une technique d'occlusion par rapport à une autre.            Effet contraceptif non immédiat.            En théorie, 0,1% de grossesse après stérilisation masculine (0,15% en pratique courante).</p>	<p>Non déclarés</p>
<p><b>Vasectomy: AUA Guideline</b>  <i>Ira D. Sharlip, et al. (2015) USA</i></p> <p><b><u>AGREE – II (60%)</u></b>            - AG : 109/138            - JV : 103/138</p>	<p>Cliniciens qui proposent et/ou réalisent la vasectomie</p>	<p><b>Vasectomie</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Une consultation préopératoire devrait être réalisée, pour délivrer les informations minimum et nécessaires. <b>(Opinion d'Expert)</b></li> <li>- Une antibiothérapie prophylactique n'est pas indiquée lors d'une vasectomie de routine, sauf si le patient présente un risque élevé d'infection. <b>(Grade C)</b></li> <li>- La vasectomie devrait être réalisée sous anesthésie locale, avec ou sans sédation orale. <b>(Opinion d'Expert)</b></li> <li>- Guide des étapes pour la réalisation de la vasectomie en accord avec les bonnes pratiques.</li> <li>- Les hommes ou leur(s) partenaire(s) devraient utiliser un autre moyen contraceptif jusqu'à ce que le succès de la vasectomie soit confirmé au spermogramme. <b>(Clinical Principle)</b></li> <li>- Les patients pourraient stopper l'utilisation d'une autre méthode contraceptive lorsque l'examen d'un échantillon de sperme frais, bien mélangé, non centrifugé montre une azoospermie ou de rares spz non mobiles (RNMS ou spz non mobiles <math>\leq 100\ 000</math> / mL). <b>(Grade C)</b></li> <li>- La vasectomie devrait être considérée comme un échec si des spz mobiles sont vus au spermogramme 6 mois après la vasectomie, dans ce cas une nouvelle intervention pourrait être discutée. <b>(Opinion d'Expert)</b></li> </ul>	<p>Les membres du comité n'ont reçu aucune rémunération</p>

<p><b>HAS</b> <b>Rapport d'élaboration</b> <b>« Contraception chez l'homme et chez la femme »</b> <i>France, (Avril 2013 et mise à jour Oct 2017)</i> <b><u>AGREE – II (43%)</u></b> <b>- AG : 77/138</b> <b>- JV : 88/138</b></p>	<p>Professionnels de santé proposant une contraception</p>	<p><b>Méthodes de contraception masculines validées</b></p>	<p>- Contraception du couple : Les préservatifs masculins sont efficaces à 98 % : ceux en latex semblent à moindre risque de rupture ou de glissement que les préservatifs en polyuréthane. <b>(niveau de preuve 1)</b> Principe de la méthode du retrait et cas pour lesquels elle peut être appropriée.</p> <p>- Contraception chez l'homme : aucune recommandation identifiée.</p> <p>- Stérilisation à visée contraceptive : Délai de réflexion de 4 mois après la première consultation médicale et confirmation écrite nécessaire. Selon l'OMS les méthodes de stérilisation doivent être considérées comme des méthodes irréversibles, il n'existe aucune CI permanente à la stérilisation. Délai de 3 mois pour avoir un effet contraceptif (spermogramme permettant de vérifier), le fait d'avoir 20 éjaculations après vasectomie ne constitue pas un élément d'efficacité fiable. L'efficacité du geste varie de 84 à 100% selon la voie d'abord et le mode d'occlusion. La littérature ne permet pas de conclure sur l'efficacité des différentes techniques.</p>	<p>Non déclarés</p>
<p><b>10th Summit Meeting Consensus</b> <b>Nieschlag E. on behalf the 10th Summit Meeting Group</b> <i>USA, (2006)</i> <b><u>AGREE – II 20,5%</u></b> <b>- AG : 49/138</b> <b>- JV : 53/138</b></p>	<p>Chercheurs élaborant des essais cliniques portant sur la contraception masculine hormonale</p>	<p>Contraception hormonale</p>	<p>Révisions des recommandations pour les essais cliniques</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dans les études de phase II (dose), la suppression de la spermatogénèse ou <math>spz \leq 1</math> million/mL peuvent être utilisée comme paramètre.</li> <li>- Après arrêt du traitement, chaque participant devrait être suivi jusqu'à réversibilité de la production spermatique au critère compatible avec fertilité normale (<math>spz &gt; 20</math> million/mL).</li> <li>- Seuls les hommes avec une concentration de sperme <math>&gt; 20</math> million/mL devraient être inclus.</li> <li>- Les études cliniques d'efficacité en ouvert et non comparatives sont acceptables si l'objectif principal n'est pas sujet aux biais, par exemple un taux de grossesse.</li> <li>- Pour les essais d'efficacité, il faut 2 essais indépendants de phase III et de 1 an débutant lorsque l'homme volontaire a atteint une suppression de sperme <math>&lt; 1</math> million/mL.</li> <li>- Pour la sécurité d'une nouvelle entité chimique, les essais devraient inclure au moins 300-600 hommes pour 6 mois à la combinaison et dose prévue, 100 hommes exposés pour une durée de 1 an et un total de 1500 hommes minimum dans les essais de phases I-III.</li> <li>- L'efficacité à long terme sera monitorée par une surveillance après commercialisation.</li> </ul>	<p>Non déclarés</p>

## VII. Annexe 7 : Efficacité des méthodes contraceptives selon l'OMS (2001)

Méthode de planification familiale	Taux de grossesses de la première année		Taux de grossesses sur 12 mois
	Utilisation correcte et régulière	Telle qu'utilisée couramment	Telle qu'utilisée couramment
Implants	0,05	0,05	
Vasectomie	0,1	0,15	
DIU au lévonorgestrel	0,2	0,2	
Stérilisation féminine	0,5	0,5	
DIU au cuivre	0,6	0,8	2
MAMA (pendant 6 mois)	0,9	2	
Injectables mensuels	0,05	3	
Injectables progestatifs	0,3	3	2
Contraceptifs oraux combinés	0,3	8	7
Pilules progestatives	0,3	8	
Patch combiné	0,3	8	
Anneau vaginal combiné	0,3	8	
Préservatifs masculins	2	15	10
Méthode d'ovulation	3		
Méthodes des Deux Jours	4		
Méthode des Jours Fixes	5		
Diaphragmes avec spermicides	6	16	
Préservatifs féminins	5	21	
Autres méthodes de connaissance de la fécondité		25	24
Retrait	4	27	21
Spermicides	19	29	
Capots cervicaux	26*, 9**	32*, 16**	
Pas de méthode	85	85	85

\* Taux de grossesses pour les femmes qui ont accouché.

\*\* Taux de grossesses pour les femmes qui n'ont jamais accouché.

Clé :

0-0,9	1-9	10-25	26-32
Très efficace	Efficace	Modérément efficace	Moins efficace

## **La contraception masculine : méthodes validées et perspectives thérapeutiques**

**Introduction :** Malgré un intérêt reconnu des hommes pour une participation active à la contraception du couple, celle-ci reste encore majoritairement à la charge des femmes.

**Objectifs :** Analyser les différents types de contraception masculine validés et inventorier les perspectives thérapeutiques en termes de contraception masculine.

**Matériel et méthode :** Une revue systématique de la littérature a été réalisée, via les bases de données PubMed, Cochrane Library et Web Of Science, entre le 04/07/2001 et le 01/04/2019. Cette recherche a permis d'inclure un ensemble de revues systématiques, d'essais cliniques randomisés ou non, et des recommandations de pratique clinique.

**Résultats :** 25 articles ont été inclus et analysés, puis une synthèse narrative des données extraites a été réalisée. Les méthodes validées, au nombre de trois, sont représentées par le préservatif, la méthode du retrait, et la vasectomie, reconnue comme une stérilisation à visée contraceptive depuis la loi du 4 juillet 2001. Les perspectives actuelles sont déférentielles ou hormonales, principalement sous forme d'association d'androgène et de progestatif.

**Conclusion :** Aucune nouvelle méthode contraceptive validée n'a été identifiée à ce jour. La complexité de la recherche médicale rend difficile l'aboutissement de nouvelles techniques, en dépit des nombreuses pistes explorées.

**Mots clés :** *contraception, homme, méthode contraceptive, contraception hormonale, contraception déférentielle*

---

## **Male hormonal contraception : validated methods and new therapeutic approaches**

**Introduction :** Despite men's proven interest in contraception, women still predominantly shoulder that burden.

**Objectives :** Assess the panel of validated methods of contraception and list the new therapeutic approaches.

**Searching method :** In this systematic review, we searched the computerized databases PubMed, Cochrane Library and Web Of Science from 04/07/2001 to 01/04/2019. We included systematic reviews, randomised and non-randomised clinical trials, and guidelines.

**Results :** 25 references met our inclusion criteria, and have been analysed. There are three validated methods, which are male condoms, withdrawal and vasectomy, recognized in France as a permanent method of contraception since July 4th 2001. New possibilities gather intra vas devices and hormonal contraception, mostly androgen and progesten associations.

**Conclusion :** No new validated techniques have been identified. Medical research complexity makes the completion of new techniques difficult to reach, despite the many options under study.

**Key Words :** *contraception, male, contraceptive agent, hormonal contraception, vas deferens*

---

Julie VERGONJANNE  
Agathe GRANGER  
Directeur de thèse : Dr Thierry BRILLAC  
Discipline administrative : Médecine Générale

2019 TOU3 1044  
2019 TOU3 1045

---

## **La contraception masculine : méthodes validées et perspectives thérapeutiques**

**Introduction :** Malgré un intérêt reconnu des hommes pour une participation active à la contraception du couple, celle-ci reste encore majoritairement à la charge des femmes.

**Objectifs :** Analyser les différents types de contraception masculine validés, et inventorier les perspectives thérapeutiques en termes de contraception masculine.

**Matériel et méthode :** Une revue systématique de la littérature a été réalisée, via les bases de données PubMed, Cochrane Library et Web Of Science, entre le 04/07/2001 et le 01/04/2019. Cette recherche a permis d'inclure un ensemble de revues systématiques, d'essais cliniques randomisés ou non, et des recommandations de pratique clinique.

**Résultats :** 25 articles ont été inclus et analysés, puis une synthèse narrative des données extraites a été réalisée. Les méthodes validées, au nombre de trois, sont représentées par le préservatif, la méthode du retrait, et la vasectomie, reconnue comme une stérilisation à visée contraceptive depuis la loi du 4 juillet 2001. Les perspectives actuelles sont déférentielles ou hormonales, principalement sous forme d'association d'androgène et de progestatif.

**Conclusion :** Aucune nouvelle méthode contraceptive validée n'a été identifiée à ce jour. La complexité de la recherche médicale rend difficile l'aboutissement de nouvelles techniques, en dépit des nombreuses pistes explorées.

**Mots clés :** *contraception, homme, méthode contraceptive, contraception hormonale, contraception déférentielle*

---

## **Male hormonal contraception : validated methods and new therapeutic approaches**

**Introduction :** Despite men's proven interest in contraception, women still predominantly shoulder that burden.

**Objectives :** Assess the panel of validated methods of contraception and list the new therapeutic approaches.

**Searching method :** In this systematic review, we searched the computerized databases PubMed, Cochrane Library and Web Of Science from 04/07/2001 to 01/04/2019. We included systematic reviews, randomised and non-randomised clinical trials, and guidelines.

**Results :** 25 references met our inclusion criteria, and have been analysed. There are three validated methods, which are male condoms, withdrawal and vasectomy, recognized in France as a permanent method of contraception since July 4th 2001. New possibilities gather intra vas devices and hormonal contraception, mostly androgen and progesten associations.

**Conclusion :** No new validated techniques have been identified. Medical research complexity makes the completion of new techniques difficult to reach, despite the many options under study.

**Key Words :** *contraception, male, contraceptive agent, hormonal contraception, vas deferens*