

UNIVERSITÉ TOULOUSE III - Paul SABATIER

FACULTÉ DE SANTÉ

ANNÉE 2022

2022 TOU3 1124

2022 TOU3 1125

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

SPÉCIALITÉ MÉDECINE GÉNÉRALE

Présentée et soutenue publiquement

par

Ségolène THUEL et Léonie VAN'T LAND

Le 18 Octobre 2022

**La contraception masculine via l'occlusion réversible des
canaux déférents par hydrogel :
bénéfices et limites, place attendue en soins premiers.**

Revue systématique de la littérature

Directeur de thèse : Pr Jean-Christophe POUTRAIN

JURY

Madame le Professeur Julie DUPOUY

Présidente

Monsieur le Professeur Jean-Christophe POUTRAIN

Assesseur

Monsieur le Docteur Vladimir DRUEL

Assesseur

Monsieur le Docteur Arnaud CHABARDES

Assesseur

FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux
Tableau des personnels HU de médecine
Mars 2022

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Huques	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Doyen Honoraire	M. LAZORTHE Yves	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GRAND Alain
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAZORTHE Franck
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAZORTHE Yves
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MALECAZE François
Professeur Honoraire	M. BLANCHER Antoine	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONAFE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MARCHOU Bruno
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BONNEVIALLE Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire Associé	M. BROS Bernard	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire associé	M. NICODEME Robert
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. PARINAUD Jean
Professeur Honoraire	M. CARON Philippe	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PERRET Bertrand
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAP Huques	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. RISCHMANN Pascal
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. RIVIERE Daniel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SERRE Guy
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. FABIE Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VAYSSIE Philippe
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard	Professeur Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles		

Professeurs Emérites

Professeur ARLET Philippe
 Professeur BOUTAULT Franck
 Professeur CARON Philippe
 Professeur CHAMONTIN Bernard
 Professeur CHAP Huques
 Professeur GRAND Alain
 Professeur LAGARRIGUE Jacques
 Professeur LAURENT Guy
 Professeur LAZORTHE Yves
 Professeur MAGNAVAL Jean-François
 Professeur MARCHOU Bruno
 Professeur PERRET Bertrand
 Professeur RISCHMANN Pascal
 Professeur RIVIERE Daniel
 Professeur ROUGE Daniel

FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. ACCABLED Franck (C.E)	Chirurgie Infantile	M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. LARRUE Vincent	Neurologie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie, Santé publique	M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'Urgence
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale
M. ARNAL Jean-François (C.E)	Physiologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. BERRY Antoine	Parasitologie	M. MALAUAUD Bernard	Urologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. MARQUE Philippe (C.E)	Médecine Physique et Réadaptation
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire	M. MAURY Jean-Philippe (C.E)	Cardiologie
M. BRASSAT David	Neurologie	Mme MAZEREUW Juliette	Dermatologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. MAZIERES Julien (C.E)	Pneumologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. MOLINIER Laurent (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
Mme BURA-RIVIERE Alessandra (C.E)	Médecine Vasculaire	M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
M. BUREAU Christophe	Hépto-Gastro-Entérologie	Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Cancérologie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique	Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	M. PAUL Carle (C.E)	Dermatologie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence	M. PAYOUX Pierre (C.E)	Biophysique
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. PERON Jean-Marie (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chir. Orthopédique et Traumatologie	Mme RAUZY Odile	Médecine Interne
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. RECHER Christian(C.E)	Hématologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
Mme COURTADE SAIDI Monique (C.E)	Histologie Embryologie	M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. DAMBRIN Camille	Chir. Thoracique et Cardiovasculaire	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	M. SAILLER Laurent (C.E)	Médecine Interne
M. DELORD Jean-Pierre (C.E)	Cancérologie	M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	Mme SELVES Janick (C.E)	Anatomie et cytologie pathologiques
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique	M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie	M. SIZUN Jacques (C.E)	Pédiatrie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. GAME Xavier	Urologie	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie, Santé publique	M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique	M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
M. GOURDY Pierre (C.E)	Endocrinologie	Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique	M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	Mme URO-COSTE Emmanuelle (C.E)	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie	M. VAYSSIERE Christophe (C.E)	Gynécologie Obstétrique
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
P.U. Médecine générale			
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)			

FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux

P.U. - P.H. 2ème classe	Professeurs Associés	
M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile	Professeur Associé de Médecine Générale M. ABITTEBOUL Yves M. BOYER Pierre M. CHICOULAA Bruno Mme IRI-DELAHAYE Motoko M. POUTRAIN Jean-Christophe M. STILLMUNKES André
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire	
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie, Santé publique	
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique	
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence	
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie	
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie	
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie	
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique	
M. COGNARD Christophe	Radiologie	
Mme CORRE Jill	Hématologie	
Mme DALENC Florence	Cancérologie	
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie	
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie	
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie	
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie	
Mme FARUCH BILFELD Marie	Radiologie et imagerie médicale	
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie	
M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique	
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie	
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie	
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail	
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire	
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie	
Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique	
M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique	
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction	
M. LOPEZ Raphael	Anatomie	
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales	
Mme MARTINEZ Alejandra	Gynécologie	
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie	
M. MEYER Nicolas	Dermatologie	
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie cellulaire	
Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie	
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive	
M. PUGNET Grégory	Médecine interne	
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique	
M. RENAUDINEAU Yves	Immunologie	
Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie	
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire	
M. SAVALL Frédéric	Médecine légale	
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation	
M. SOLER Vincent	Ophtalmologie	
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie	
M. TACK Ivan	Physiologie	
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie	
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie	
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie	
M. YSEBAERT Loic	Hématologie	
P.U. Médecine générale		
M. MESTHÉ Pierre		
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve		

FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux

MCU - PH

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie	M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme BELLIERES-FABRE Julie	Néphrologie	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion	M. HAMDJ Safouane	Biochimie
M. BIETH Eric	Génétique	Mme HITZEL Anne	Biophysique
Mme BREHIN Camille	Pneumologie	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. BUSCAIL Etienne	Chirurgie viscérale et digestive	M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire	Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie	M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie	Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie	M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie	M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique	Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie	Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
M. CHASSAING Nicolas	Génétique	M. MONTASTRUC François	Pharmacologie
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire	Mme MOREAU Jessika	Biologie du dév. Et de la reproduction
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques	Mme MOREAU Marion	Physiologie
M. CONGY Nicolas	Immunologie	M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. CUROT Jonathan	Neurologie	Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	Mme PERROT Aurore	Hématologie
Mme DE GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie	M. PILLARD Fabien	Physiologie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale	Mme PLAISANCIE Julie	Génétique
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie	Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
M. DELMAS Clément	Cardiologie	Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et médecine nucléaire
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale	Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie	M. REVET Alexis	Pédo-psychiatrie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail	Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie	Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie	M. TAFANI Jean-André	Biophysique
Mme GALINIER Anne	Nutrition	M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie	Mme VALLET Marion	Physiologie
M. GANTET Pierre	Biophysique	M. VERGEZ François	Hématologie
M. GASQ David	Physiologie	Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction		

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie
M. ESCOURROU Emile

Maîtres de Conférence Associés

M.C.A. Médecine Générale

M. BIREBENT Jordan
Mme BOURGEOIS Odile
Mme BOUSSIER Nathalie
Mme FREYENS Anne
Mme LATROUS Leïla
M. PIPONNIER David
Mme PUECH Marielle

REMERCIEMENTS DU JURY

À NOTRE PRÉSIDENTE DU JURY

Mme la Professeure Julie DUPOUY

Médecin Généraliste

Professeur des Universités de Médecine Générale

Faculté de Santé, Université Paul Sabatier

Vous nous faites l'honneur de présider ce jury et de juger notre travail. Merci pour votre investissement et votre intérêt pour ce sujet.

Soyez assurée de notre profond respect et notre gratitude.

AUX AUTRES MEMBRES DU JURY

Monsieur le Docteur Arnaud CHABARDES

Médecin Généraliste

Maître de Stage Universitaire

Faculté de Santé, Université Paul Sabatier

Nous te remercions de nous faire l'honneur de participer à ce jury de thèse et d'y apporter ton regard de Médecin Généraliste que nous savons particulièrement sensible à la question de la contraception et de l'utilisation de l'échographie en cabinet de ville. Nous te remercions également de ton investissement dans la formation des internes qui ont la chance de venir en stage dans ton cabinet aurignacais. Sois assuré de notre profonde gratitude.

Monsieur le Docteur Vladimir DRUEL

Médecin Généraliste

Maître de Stage Universitaire

DES oncologie

Faculté de Santé, Université Paul Sabatier

Nous vous remercions d'avoir accepté de siéger à notre jury et de faire honneur à notre travail par votre attention que vous portez sur le sujet.

Monsieur le Professeur Jean-Christophe POUTRAIN

Médecin Généraliste

Professeur associé à la faculté de santé de Toulouse

Faculté de Santé, Université Paul Sabatier

Nous te remercions de nous avoir fait l'honneur d'avoir accepté d'être notre directeur de thèse. Nous souhaitons te remercier chaleureusement pour ton soutien sans faille, ta disponibilité, tes encouragements, tes remarques, ta bienveillance. Ça a été un réel plaisir de travailler à tes côtés. Tous nos appels ont été précieux pour l'élaboration de ce projet. Nous te remercions également pour ton implication dans l'enseignement et la formation des internes.

REMERCIEMENTS PERSONNELS

SÉGOLÈNE

Je remercie ma famille pour leur soutien durant ces années d'étude et leur amour qu'ils me donnent.

À mes trois incroyables amies d'externat, Rebecca, Ami et Célia. Vous faites clairement partie de ma famille. Merci pour tous les moments partagés, vos rires, vos oreilles attentives, vos conseils, juste d'être là. Si je suis avec le sourire à ma soutenance et au week-end qui suivra, c'est grâce à vous, réellement. Je vous aime.

Une pensée pour, comme vous avez si bien appelés Ami, nos deux beaux-frères d'adoption JB et Jerem. Vous êtes les cerises sur le gâteau.

À mes quatre colocataires de Saint Gaudens, Marine, Elise, Alix et Marie C. Ces six mois ont été géniaux auprès de vous. Nous nous sommes accompagnées les unes les autres sur nos chemins de vie et nous continuons malgré la distance. Je suis fière de nos avancements personnels, fière de vous. Vous comptez beaucoup pour moi.

À ma colocataire actuelle, Emma, qui m'a rencontrée dans cette période de transition, qui a été un soutien incroyable et un rayon de soleil pour moi. Quelle belle découverte, quelle chance de vivre avec toi.

À mes amis internes :

Karim, Clément, Ophélie, Léa P., Juliette, Pauline, Marie R., c'est toujours un régal de vous retrouver. Merci pour ces soirées, ces randos, ces restaurants. J'espère vous revoir tous très vite. Il me reste toujours des choses à découvrir dans le Sud Ouest ou bien à revoir, comme le Bazar notamment.

Mes amis albigeois : Paulo, Tim, Céline, Pauline, Jeanne, Jul, Mathilde, PE, Hugo, Léa G., Victor, Maud, Juliette, Manon, Célia, Chloé, un beau semestre qui se sera transformé en de super week-ends tarnais, pyrénéens et andernosés ! La bonne humeur est toujours de mise avec vous !

À mes amis de plus longues années : Lucien, Paul, Victor, Laurane, Yaël, David et les autres. Vous m'aurez vue bien grandir (si, un peu quand même), j'ai toujours plaisir à vous voir/vous écouter/danser avec vous (Yaël!).

À mes amis aliénés mais pas idiots : Arnaud Mamoud, Alexis, Valentine, Rémi, Arthur, Thomas, Loïc, Aurélie, Bastien, Julien, David, Eléonore, Deb et Etienne. Merci pour ces week-ends, ces fous rires, ces nouvel an et ces vacances. Vous avez une place toute particulière dans mon cœur. A Florian également pour ces années partagées.

À Nicole et Guy Auberger, que j'aime profondément.

À mes rencontres grenobloises, qui me montrent que dans chaque endroit se trouvent des personnes superbes. Tout particulièrement Clément et Laetitia.

Aussi mes collègues des différentes PMI, avec qui j'ai plaisir / eu plaisir à travailler,

échanger, et partager du temps dans la vie professionnelle mais aussi personnelle : Rachel, Claire, Sophie, Aurélia, Fabienne, Séverine, Antonella, Agnes, Roseline, et les autres.

À mes différents maîtres de stage qui m'ont accompagnée, fait découvrir ce beau métier aux multiples facettes : Dr Marie Cécile Bernadou, Dr Joëlle Favarel, Dr Camille Counillon, Drs Arnaud et Claire Chabardes, Dr Anne Laure Perez.

À ma co-thésarde, Léonie Van't Land. sans qui ce travail n'aurait été possible. Nous en avons passé du temps, des soirées ensemble malgré le fait de ne s'être jamais rencontrées. Rendez-vous à la thèse ! (Je serai la fille à tes côtés.) Je te souhaite beaucoup de belles choses dans ta vie professionnelle mais aussi et surtout personnelle.

À notre directeur de thèse, le Pr Jean-Christophe Poutrain, JC, que j'admire professionnellement mais que j'affectionne personnellement également. Merci pour tout ce que tu fais pour les étudiants, les patients, la médecine générale de façon globale. Merci pour ton soutien et ton accompagnement sans faille dans mon travail, et ton immense côté humain.

LÉONIE

À mes parents, merci pour votre amour inconditionnel et votre soutien perpétuel pendant ces 10 dernières années, et depuis toujours. Merci d'avoir toujours cru en moi, et de m'avoir poussée à faire de même. Je ne vous remercierais jamais assez pour tout ce que vous faites pour nous trois. Je vous aime !

Maman, tu n'imagines pas combien ta bienveillance, ton soutien et ton amour m'ont aidé et m'aident toujours pour devenir qui je suis. Merci pour tous ces moments de complicité et nos discussions passées à refaire le monde.

Papa, merci pour ton soutien et ton amour infailibles, même quand j'ai été insupportable. Merci de m'avoir appris à vivre la vie à fond, dans la joie et la bonne humeur, et à voir le bon côté des choses. Et un grand merci pour ta relecture minutieuse de notre thèse !

À Paul, merci pour ta présence et tes paroles toujours apaisantes et pleines de sagesse. Que de changements récemment ! Tu n'es pas prêt de redevenir un fœtus je te le dis, même si l'envie te prend parfois en soirée ! Je suis heureuse de voir l'homme que tu deviens. Je serais toujours fière de toi. **Sophie**, merci de rendre mon petit frère heureux.

À Jack, notre voyageur ! Notre voyage ensemble a été inoubliable, et je suis tellement heureuse d'avoir partagé tout ça avec toi. Je comprends donc ta soif de retourner explorer le monde. Donc ok vas-y, mais va à des endroits cool, que je vienne te retrouver de temps en temps si tu veux bien ! J'ai hâte de connaître tes prochaines aventures ! Merci pour tes chemises hawaïennes, tes blagues et nos fous rires, et ta bonne humeur permanente : ne change rien mon Jackou.

À Guy, merci pour les repas arrosés et toujours plus gargantuesques, je passe toujours d'excellents moments ! Merci pour ton soutien et toutes tes attentions si précieuses pour moi. Et merci de toujours proposer ton aide dans les domaines obscurs pour moi : les négociations (ce pauvre Yann !), les déménagements, la voiture, et j'en passe !

À mamie et papy, merci d'avoir toujours été là pour moi, de toujours avoir le bon mot d'encouragement et d'attention. Merci de tout l'amour que vous m'avez apporté. On a toujours passé des vacances de rois avec vous en Bretagne, et j'ai toujours hâte d'y revenir !

À Ariane, Cédric, Telma et Malou, Guillaume, Morgane et Liam, je n'en serais pas là sans vous. Et oui, c'est Ariane qui nous a élevés, non ! Merci pour tous ces moments ensemble, remplis de fous rires, de joie et de bonne humeur. Vous êtes toujours là pour le soutien, quoi qu'il arrive ! De toujours pouvoir compter sur sa famille, c'est inestimable, merci pour tout.

À Hilligje, Jan, et Nelle, Pierre, Raphaël, Eléonore, Adrien, Julie, Liliane, on ne se voit que trop rarement, j'ai hâte de nos prochaines retrouvailles ! Merci de toujours être derrière moi même de loin !

À Marie-Noëlle et Philippe, merci de m'avoir si bien accueillie, entre Léognan, l'Aiguillon, Toulouse et les vacances de cet été, c'est toujours un bonheur de vous voir. Merci de venir me soutenir aujourd'hui, j'en suis honorée ! **Arnaud**, j'ai hâte qu'on vienne te voir à Paris, que de bons moments en perspective !

Aux amis du lycée, et de toujours,

À Cyriane, on en a vécu tellement de choses depuis la primaire ! À chaque fois qu'on se

retrouve c'est comme si on s'était vues la veille, et ça ça n'a pas de prix ! On y arrive petit à petit à cette vie d'adultes qu'on redoutait tant, mais en y allant à 2 ça se passe toujours mieux. Merci pour cette amitié inaltérable.

À Thomas R, Toto si j'osais, ou Mr muscles, tu m'émerveilles toujours avec ta culture générale. Il me tarde ta thèse à toi !

À Guillaume, on est loin des bancs du lycée. Merci de nous montrer la voie avec ta petite famille qui grandit bien, nous on est toujours à la bourre !

À Julien, merci de nous régaler avec tes histoires toujours plus rocambolesques.

À Marine, si j'en suis là c'est en partie grâce à toi. Merci pour tout ton soutien sur les bancs de la P1, pour tes séances abdos-motivation dès que le moral flanchait, pour nos fous-rires à la BU ou dans notre Polar Express. Je te souhaite plein de bonheur.

À Eva, des amies comme toi on en croise peu dans la vie, c'est précieux. Merci pour cette amitié si forte depuis l'externat. Ton soutien a été sans failles dans toutes les épreuves (merci la pause quotidienne au BL, ou les soirées sushis-danse contemporaine). Merci d'avoir rempli mon téléphone de photos dossiers, ma vie de fous rire et de bons souvenirs.

Aux amis de med Gé,

À Paul B. alias Paulo Paulo, le gars sûr. Tu réponds toujours présent. On pourrait passer des heures au téléphone ensemble. Merci pour ta gentillesse et tout ton soutien.

À Pauline, ma Popo, la pétillante ! Avec toi on ne s'ennuie jamais. Tu mets des paillettes aussi bien sur la figure que dans la vie de quiconque croise ton chemin !

À Julien, l'homme aux mille baskets, ta sincérité en toutes circonstances rend notre amitié authentique, et je t'en remercie.

À Paul C, alias Paulo, avec toi la bonne ambiance est toujours de mise. Merci pour ta bonne humeur constante et ta gentillesse.

À Joffrey, incollable sur Sébastien Patoche (oui je suis toujours très impressionnée), un des meilleurs compères pour partager un apéro ou un petit barbecue.

À Antoine, merci pour ton aide précieuse dans la dernière ligne droite de la thèse.

Aux Auscitains, Perrine, Adèle, Diane, Juliette, Marie-Lu, Coco, Sébastien, François, Simon, Renaud, Laura, pour ce semestre ensemble, entre dîners presque parfaits, soirées de folie, et activité street art, l'ambiance était toujours au rendez-vous ! À quand nos retrouvailles à la Fenièrè ?

Aux Chtarbais, merci pour ce semestre inoubliable où on a créé cette grande famille. J'ai hâte de toutes nos prochaines aventures.

À la coloc' de Georges (c'est qui ce Georges ?), Cyrielle tu es une vraie pépite, toujours la pêche quoi qu'il arrive, merci pour ta bonne humeur et ta joie de vivre. Coco, merci pour ton immense générosité, qui n'a d'égale que ton humour sans limites. Mélina, merci pour ta gentillesse sans bornes, tes messages d'encouragements qui m'ont fait chaud au cœur. Merci pour tout les filles, je vous aime !

À Mathieu, Lola (et Thibault !), Perrine, Basile, Joe (rappelons tout de même ce 10-0 ici), P-H, Sophie, Sultan, Thibault, Valentin, Oriane, Marie C, Marie F, Lisa schatje (et Lucas ! (et Fabien !)), Claire, Charles (et Délia !), Mika, Julie, Guillaume, vous êtes tous des grands fous, aux cœurs encore plus grands.

À la coloc' du marbre, merci de m'avoir accueillie avec tant de gentillesse parmi vous, à la coloc', à l'AKTC, dans nos vacances et nos soirées télé-réalités. Vous êtes devenus des amis qui comptent beaucoup pour moi aujourd'hui.

À Clément, j'ai toujours hâte de connaître les nouveaux groupes que tu vas me faire découvrir, le prochain festival qu'on va voir, le prochain débat que tu vas lancer. Ta finesse d'esprit, ton humour, ta gentillesse et ton usage des superlatifs sont incroyables.

À Yoann, ta gentillesse, ton sourire permanent et ta motivation pour le Launching Monday, toutes des qualités qui m'impressionneront toujours. J'espère que de nombreuses soirées encore à danser sur des chansons des années 2000 sont à venir.

À Thomas, toujours partant pour une journée ski, un pti jeu, un pti bar, une série en accélérée, ou tout en même temps! Ton enthousiasme débordant, ta bonne humeur et ta gentillesse sont inspirants.

À Clémence, chaque moment avec toi est synonyme de bonne humeur et surtout de bonne rigolade !

À Jean-François, je suis très heureuse de t'avoir rencontré, tu es un gars (un Uruk parfois) exceptionnel. Il me tarde d'avoir le récit de tes aventures en Amérique du Sud !

À Romane, la skieuse qui dévore les pistes en toute tranquillité ! Courage, bientôt ta thèse à toi ! Saches que tu vaut plus que tous les fromages du monde.

À Marion, tu m'impressionnes avec ton âme d'artiste et ta passion pour ce que tu fais. C'est un plaisir de t'avoir à la coloc' du marbre, je te souhaite tout le meilleur du monde pour la suite de tes aventures.

Un grand merci à **Ségolène**, mon binôme de thèse, pour m'avoir emmenée dans cette belle aventure. Merci pour ta motivation, ton travail fourni et ton soutien sans faille pendant ces quelques mois. Nous avons accompli un beau travail ensemble, je suis fière de nous.

À **Guilhem**, chaque jour à tes côtés me remplit de bonheur. Merci d'être la personne incroyable que tu es au quotidien. Il me tarde de vivre toutes les aventures qu'on a à partager ensemble. Je t'aime.

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	3
Stratégie de recherche.....	3
Critères d'inclusion et d'exclusion dans l'étude.....	4
Méthodes de sélection.....	5
Extraction des données.....	5
Évaluation de la qualité méthodologique.....	6
Synthèse des données.....	6
RÉSULTATS.....	7
Inclusion des articles.....	7
Caractéristiques des études incluses.....	8
Qualité des études incluses.....	9
Résultats en termes de bénéfices.....	17
Résultats en termes de limites.....	21
Place en soins premiers.....	25
DISCUSSION.....	29
CONCLUSION.....	33
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	34
ANNEXES.....	38
Liste des références exclues.....	38
Détail des analyses méthodologiques.....	40

ABRÉVIATIONS

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

SMA : Styrène - Anhydride Maléique

DMSO : Diméthylsulfoxyde

RISUG : Reversible Inhibition of Sperm Under Guidance

OD-IHNNH : Occlusion des canaux Déférents par Injection d'Hydrogel Non Hormonal

ICMR : Indian Council of Medical Research

DIU : Dispositif Intra-Utérin

IST : Infection Sexuellement Transmissible

INTRODUCTION

L'accès à la contraception est un enjeu mondial majeur depuis plusieurs décennies. En effet, une étude de l'OMS en 2019 estime que 25 % des grossesses dans le monde ne sont pas planifiées (1).

S'il existe de nombreuses options contraceptives efficaces pour les femmes, celles des hommes restent limitées, entraînant un déséquilibre dans la responsabilité de la planification familiale. Le préservatif, la méthode du retrait et la vasectomie sont les trois principales options masculines, les deux premières ayant un haut taux d'échec respectif de 13% et 20% dans leur utilisation pratique courante (1, 2) et la troisième étant permanente et irréversible (3, 4).

Au cours des quarante dernières années, le monde scientifique a évalué de nouvelles techniques basées sur des approches chimiques, hormonales, immunologiques, et mécaniques, rencontrant pour chacune de nombreux obstacles (5, 6, 7, 8, 9, 10).

En 1979, le Pr. Guha a mis au point un hydrogel à base de co-polymère, le RISUG® (Reversible Inhibition of Sperm Under Guidance) permettant la contraception de sujets masculins par son injection unique dans les deux canaux déférents (Figure 1). Il est composé de styrène-anhydride maléique (SMA) dissous dans du diméthylsulfoxyde (DMSO) et possède des propriétés spermicides et obstructives partielles des canaux déférents. La réversibilité serait possible à tout moment (11). Plus récemment, deux autres prototypes américains sont apparus : Vasalgel™ qui fonctionne par occlusion complète des déférents (12, 13), et EchoV® permettant une procédure échoguidée (14).

Des études pré-cliniques sur les animaux se sont révélées très prometteuses, montrant l'innocuité de la technique, une efficacité contraceptive pendant plusieurs années, réversible par une nouvelle injection de DMSO ou de bicarbonate de sodium dans les canaux déférents, associé ou non à d'autres stimuli (mécaniques, chimiques, voire rayonnements) (14, 15).

Depuis 1993, des travaux étudient la technique chez l'homme. Il s'agit actuellement de la seule procédure pour laquelle un essai clinique de phase III multicentrique est en cours (15). Cependant, il n'existe pas à notre connaissance de revue systématique de la littérature publiée sur l'analyse de la contraception par occlusion des canaux déférents par injection d'hydrogel non hormonal chez les hommes (OD-IHNNH).

Dans cette revue systématique, l'objectif principal est de décrire les bénéfices et les limites de cette technique de contraception. L'objectif secondaire est de déterminer la place de cette méthode contraceptive en soins premiers.

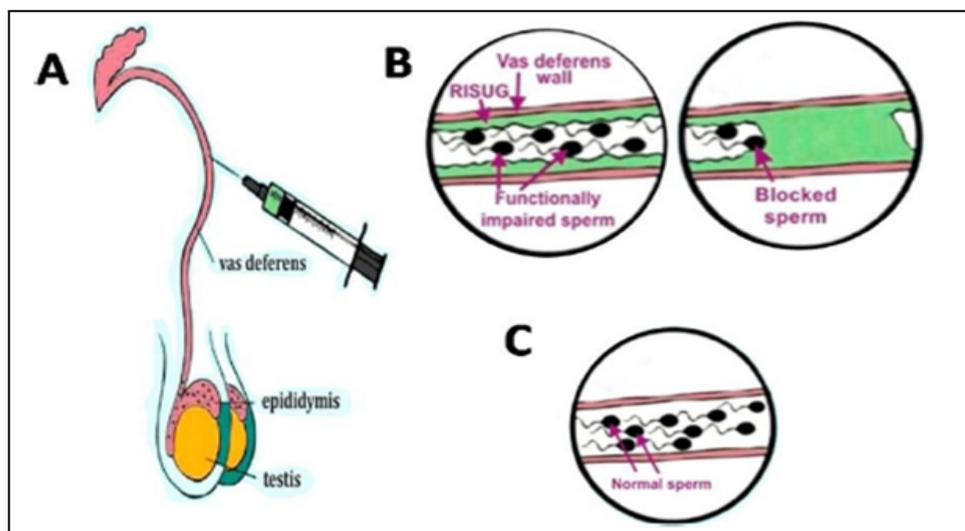


Figure 1. Mode d'action de la contraception par occlusion des canaux déférents par hydrogel non hormonal (OD-IHNNH) (15)

A : Injection du co-polymère dans chaque canal déférent en direction distale. B : Le polymère recouvre la paroi des canaux déférents et bloque mécaniquement ou fonctionnellement les spermatozoïdes. C : Réversibilité complète observée après injection bilatérale de DMSO/NaHCO₃, composant de rinçage du co-polymère

MATÉRIELS ET MÉTHODES

1. Stratégie de recherche

Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature, en interrogeant quatre bases de données conformément aux recommandations de Cochrane (16) - PubMed, Embase, Cochrane library, Web of Science - associée à une recherche de la littérature grise. L'interrogation de ces sources de données a été réalisée entre le 24/02/2022 et le 14/07/2022

Les mots clés ont été adaptés à chaque base de données. Un tableau d'aide à la construction de requêtes a été utilisé pour la création des équations de recherche. Elles sont détaillées ci-dessous :

PUBMED :

((("contraceptive agent risug"[Supplementary Concept] OR "contraceptive agent risug"[All Fields] OR "risug"[All Fields]) OR ("vasalgel"[All Fields]) OR ("contracept"[All Fields] OR "contracepted"[All Fields] OR "contracepting"[All Fields] OR "contraception"[MeSH Terms] OR "contraception"[All Fields] OR "contraceptions"[All Fields] OR "Contraceptive Agents, Male" [Pharmacological Action] OR "Sperm Immobilizing Agents"[Mesh] OR "Contraception"[Mesh] OR "Contraceptive Effectiveness"[Mesh] OR "contraceptive agents"[Pharmacological Action] OR "contraceptive agents"[MeSH Terms] OR ("contraceptive"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "contraceptive agents"[All Fields] OR "contraceptives"[All Fields] OR "contraceptive devices"[MeSH Terms] OR ("contraceptive"[All Fields] AND "devices"[All Fields]) OR "contraceptive devices"[All Fields] OR "contraceptive"[All Fields] OR "contraceptives"[All Fields] OR "contraceptively"[All Fields])) AND ((("vas deferens"[MeSH Terms] OR ("vas"[All Fields] AND "deferens"[All Fields]) OR "vas deferens"[All Fields]) OR ("occlusion"[All Fields] OR "occluded"[All Fields] OR "occlusions"[All Fields] OR "occlusive"[All Fields] OR "occlusives"[All Fields])) AND ("reversal"[All Fields] OR "reversals"[All Fields] OR "reverse"[All Fields] OR "reversed"[All Fields] OR "reversely"[All Fields] OR "reverses"[All Fields] OR "reversibilities"[All Fields] OR "reversibility"[All Fields] OR "reversible"[All Fields] OR "reversing"[All Fields] OR "reversion"[All Fields] OR "reversions"[All Fields])

Embase :

- Risug and (contraceptive agent or contraception or family planning or birth control or contraceptive effectiveness)
- Vas deferens occlusion and (contraceptive agent or contraception or family planning or birth control or contraceptive effectiveness)
- Vasalgel and (contraceptive agent or contraception or family planning or birth control or contraceptive effectiveness)

Web of Science :

- RISUG and contracept*/family planning/birth control / sperm immobilizing
- Vasalgel and and contracept*/family planning/birth control / sperm immobilizing
- (Contracept*/planning fam, birth control, sperm immobilizing) and (vas deferens) and (inject*) and (revers*/movable/revocable/transitional)

Cochrane :

- « Vasalgel Contraception »
- « RISUG Contraception »
- «intravas injection contraception»
- «reversible vas deferens occlusion»

La documentation a été possible via le portail informatique de la bibliothèque de l'Université Paul Sabatier (UPS) Toulouse III et DOCADIS (documentation électronique à distance mise en place par l'université).

2. Critères d'inclusion et d'exclusion dans l'étude

Nous avons inclus dans notre revue systématique tout modèle d'études et brevets d'invention, dont la population correspondait à des hommes fertiles en âge de procréer, et dont les articles étaient écrits en anglais ou en français, publiés entre 1979 et février 2022.

Les critères d'exclusion étaient les suivants : les travaux publiés avant 1979, les doublons, la langue de rédaction de l'article, la population ne correspondant pas à des hommes fertiles, les articles dont le contenu n'était pas en accord avec les objectifs de cette étude et enfin les écrits auxquels nous n'avons pas pu avoir accès dans leur totalité.

Ces critères ont servi de base à la sélection des articles.

3. Méthodes de sélection

Les doublons ont été supprimés avant la sélection. Nous avons indépendamment examiné les titres, les résumés puis les articles en texte intégral, en appliquant les critères d'admissibilité de l'étude. Entre chaque étape une mise en commun de la sélection a été réalisée avec calcul du coefficient Kappa (17, 18) pour évaluer notre accord global. Les divergences ont été relevées, enregistrées et résolues par la discussion. L'ensemble du processus fut réalisé par deux chercheurs indépendants internes en médecine générale de 3 et 4 années d'expérience. La consultation d'un troisième chercheur, directeur de cette thèse et professeur en médecine générale, était possible à tout moment en cas de différend non résolu.

Pour collecter d'éventuelles données complémentaires, nous avons tenté de correspondre avec les principaux auteurs de recherches concernant RISUG®, Vasalgel™ et EchoV®. Enfin, nous avons fait une revue des références contenues dans les études sélectionnées, avec l'aide du moteur de recherche de l'application "Citations Gecko" (19).

Nous avons utilisé le logiciel Zotero pour la gestion et le tri des données. L'inclusion et l'exclusion des articles ont été répertoriées dans un diagramme de flux (cf. résultats).

La liste des références exclues est fournie en annexe 2.

4. Extraction des données

Nous avons relevé toutes les informations nécessaires des études incluses à l'aide d'un tableau d'extraction de données préétabli comportant : titre, auteur(s), année, pays, schéma d'étude, population étudiée, intervention et mesures de l'étude, et principaux résultats selon les objectifs de notre recherche. Pour chaque étude, nous avons extrait ces éléments de manière indépendante, puis une mise en commun des résultats a été faite pour trouver un accord sur le contenu.

Les principaux résultats ont été classés selon leurs informations concernant les bénéfices et limites de la contraception par OD-IHNNH.

5. Évaluation de la qualité méthodologique

Nous avons évalué de façon indépendante la qualité des travaux inclus puis avons réuni nos résultats. Un outil d'évaluation différent a été utilisé pour chaque schéma d'étude, ce qui a permis d'obtenir une classification globale de haute, moyenne ou basse qualité pour toutes les références.

Tableau 1. Outils d'évaluation méthodologique

Schéma d'étude	Grille d'évaluation	Nombre d'items	Classification globale de qualité
Revue narratives	SANRA (20)	6 (notés de 0 à 2)	Haute : supérieure à 8/12 Moyenne : entre 8 et 4 /12 Basse : inférieure à 4/12
Essais cliniques non randomisés	TREND (21)	22 (notés de 0 à 1)	Haute : supérieure à 15/22 Moyenne : entre 10/22 et 15/22 Basse : inférieure à 10/22
Etudes observationnelles	STROBE (22)	22 (notés de 0 à 1)	Haute : supérieure à 15/22 Moyenne : entre 10/22 et 15/22 Basse : inférieure à 10/22

6. Synthèse des données

Les résultats collectés dans le tableau d'extraction des données ont été synthétisés selon 3 principaux axes : bénéfiques, limites et place en soins premiers de la contraception par OD-IHNNH.

RÉSULTATS

1. Inclusion des articles

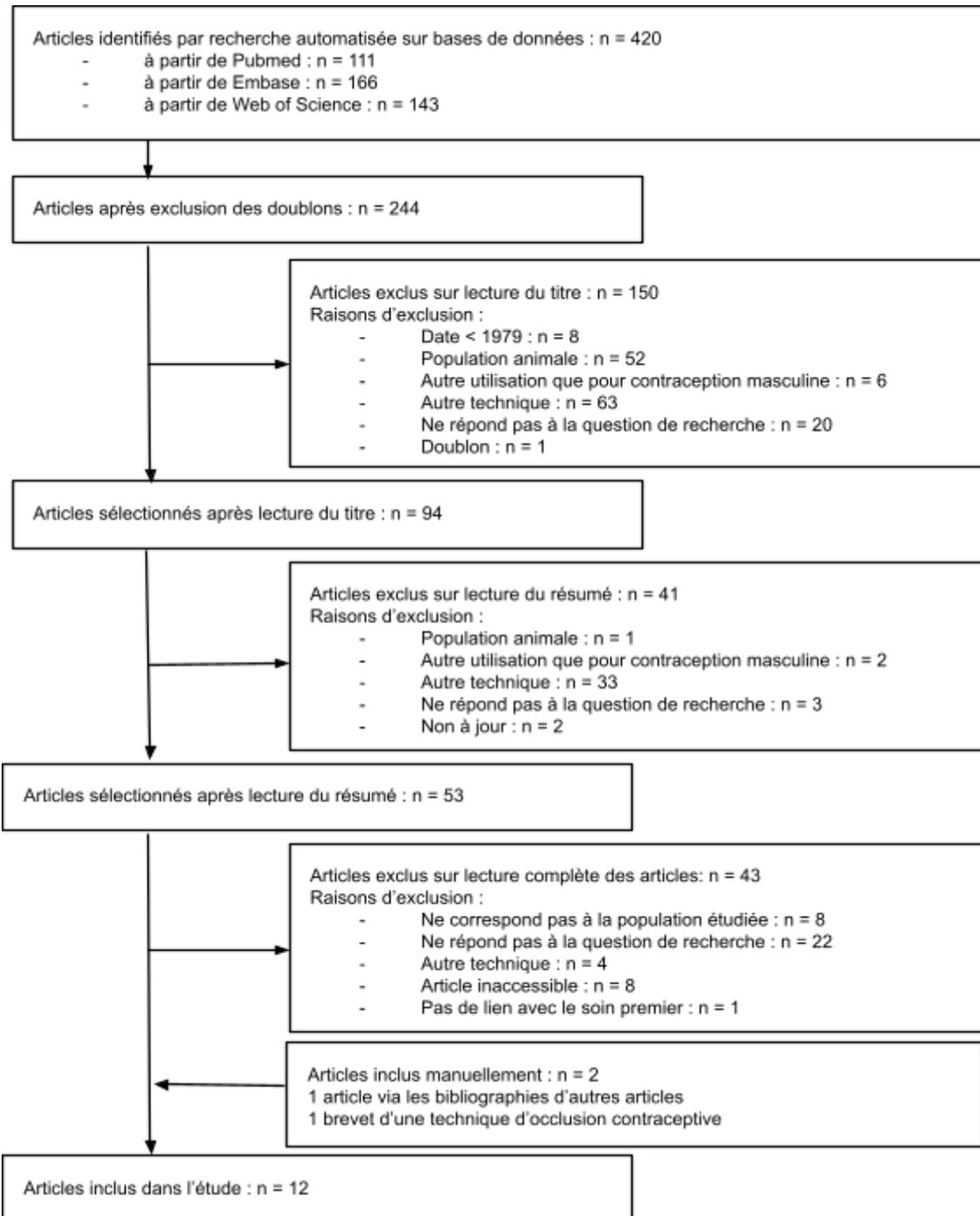


Figure 2. Flow-Chart

Nous avons identifié 420 articles, dont 244 étaient des doublons. Nous avons abandonné la base de données Cochrane, la jugeant non pertinente car nous ayant permis d'identifier seulement 5 articles. Ces derniers étaient tous des doublons

d'articles que nous avons obtenus avec les autres moteurs de recherche bibliographique. Deux références supplémentaires ont été ajoutées, une à partir de l'analyse des bibliographies des études collectées, et une par recherche dans la littérature grise. Au total 12 références ont été incluses : 6 essais cliniques, 4 revues narratives de la littérature, 1 étude observationnelle transversale, 1 brevet d'invention (Figure 2).

Le coefficient Kappa, calculé à chaque étape de la sélection des articles, correspondait à un accord fort (tableau 2).

Tableau 2. Calcul du coefficient Kappa

Etape de la sélection	Kappa calculé	Interprétation du résultat
Tri par titre	0,73	Accord fort
Tri par résumé	0,69	Accord fort
Tri par lecture complète	0,79	Accord fort

2. Caractéristiques des études incluses

Les caractéristiques des études retenues sont résumées dans le tableau 3.

Concernant les essais cliniques :

Les travaux cliniques provenaient tous d'Inde. La taille de l'échantillon a été indiquée dans chaque étude, et variait de 12 à 139. La tranche d'âge a été rapportée de manière précise dans quatre études sur sept et s'étendait de 25 à 40 ans. Dans les autres, les participants étaient décrits comme "en âge de procréer". Si les hommes étaient toujours dans la population étudiée, dans deux des travaux des données concernant les épouses des hommes inclus étaient également collectées. Les méthodes d'injection du produit d'OD-IHNNH étaient décrites dans chaque étude. La durée de suivi s'étendait à 1407 jours au maximum. Les études concernaient toutes le prototype RISUG®.

Concernant les revues narratives de la littérature :

Les revues incluses ont été réalisées entre 2008 et 2020. Deux d'entre elles ont été réalisées aux USA, une en Inde et une par des auteurs de ces deux pays. Deux s'intéressaient au développement de toutes méthodes de contraception masculine confondues, et deux au RISUG® en particulier.

Concernant l'étude observationnelle :

Elle a été réalisée en 2020 aux USA, sur une population de 460 étudiants de 18 à 26 ans, dont 67,6% de femmes et 32,4% d'hommes.

3. Qualité des études incluses

Dans la majorité des cas, la qualité des études a été jugée comme moyenne ou haute.

Le détail de l'évaluation de la qualité méthodologique des différentes études peut être consulté en annexe 3.

Concernant les études cliniques :

Quatre études ont été jugées de qualité moyenne (23, 24, 25, 27) et deux de bonne qualité (26, 28).

Les items des domaines concernant le résumé et l'introduction ont reçu la note maximale pour toutes les études. Pour ce qui est des méthodes, les items traitant de la description de l'intervention, des objectifs et de leurs moyens utilisés pour leur mesure ont eu une note maximale. La description de l'échantillonnage, la méthode d'assignement, les unités d'analyse et méthodes statistiques étaient majoritairement peu décrites et ont reçu une note de 0/1. Aucune étude n'a été réalisée en aveugle, cet item a donc été noté de 0/1 dans tous les cas. Dans le domaine des résultats, les notes étaient hétérogènes. Malgré l'absence de flow-chart dans les études, les flux des participants étaient bien décrits. Les dates des périodes de recrutement et de suivi étaient précisées dans deux études seulement (26, 28). Les données de base et d'équivalence entre les participants étaient détaillées de manière satisfaisante dans une seule étude (25). Les analyses pour chaque participant étaient bien décrites dans tous les travaux. Les résultats des objectifs principaux et secondaires

étaient bien décrits. Les effets indésirables étaient décrits dans toutes les études sauf deux (26, 27). Dans la discussion, l'interprétation des résultats a eu une note maximale dans tous les travaux. Une discussion de la validité externe n'a été faite dans seulement 3 études (25, 26, 28). Une interprétation globale des résultats en fonction du contexte et des données disponibles a été faite dans toutes les études sauf deux (23, 27).

Concernant les revues narratives :

Toutes les études ont été jugées de bonne qualité.

Pour toutes, quatre des six items ont reçu la note maximale (2/2), couvrant les questions liées à la justification des travaux, à la formulation claire des objectifs, le référencement et le raisonnement scientifique. Toutes les études ont reçu la note 0/2 pour la description de la recherche documentaire. Toutes ont reçu une note intermédiaire (1/2) pour la présentation appropriée des résultats, car les intervalles de confiance ne figuraient pas.

Concernant l'étude observationnelle transversale :

L'étude a été jugée de bonne qualité.

Les items des domaines concernant l'introduction et la discussion ont reçu la note maximale. L'item concernant le titre et le résumé a reçu la note 0,5/1, le schéma d'étude n'étant pas spécifié. Dans le domaine des méthodes, 8 sur 9 items ont été positifs, la justification de la taille de l'échantillon de l'étude étant absente dans les données. Pour la partie des résultats, 4 items sur 5 ont été validés, la population n'étant pas décrite de manière satisfaisante.

Tableau 3. Caractéristiques des études incluses

Titre	Auteur(s), année	Pays	Schéma d'étude	Population étudiée	Intervention et mesure	Principaux résultats
Phase I clinical trial of an injectable contraceptive for the male (23)	Guha S. K. et al, 1993	Inde	Essai clinique non randomisé, de phase I	38 hommes adultes volontaires, en bonne santé, ayant un système reproductif normal, avec deux enfants ou plus, leurs épouses avaient déjà subi une stérilisation, résidents de Delhi, d'un même groupe ethnique, ayant une stature et une corpulence similaires.	Injection de doses variables de SMA (entre 5 et 140 mg) dissout dans du DMSO dans la lumière du canal déférent (deux incisions d'environ 7 mm de long sont pratiquées dans la peau scrotale à gauche et à droite de la ligne médiane, à un niveau situé 15-20 mm au-dessus du pôle supérieur du testicule). 2 sujets "contrôles" avec injection de solution saline ou DMSO. Mesures périodiques du nombre de spermatozoïdes et évaluations cliniques générales.	Suivi entre 400 et plus de 850 jours. Bénéfices : Azoospermie à partir d'une dose de 70 mg de SMA. Pas d'effet contraceptif des injections de DMSO seul, de solution saline et des faibles doses de SMA (5 mg et 20 mg). Examen physique général et paramètres de laboratoire dans les limites normales. Aucune hospitalisation. Absence d'impact sur le spermogramme dans le cas de fuite interstitielle de produit. Limites : 2 cas de fuite interstitielle du produit ayant engendré un oedème. Un cas de suicide 2 ans après l'intervention. 1 cas de douleur scrotale due à un hématome post intervention, résolution après anti inflammatoires, sans séquelles. 1 cas d'oedème scrotal sans cause retrouvée, traité par prolongation du traitement antibiotique et anti-inflammatoire.
Phase II clinical trial of a vas deferens injectable contraceptive for the male (24)	Guha, S. K. et al, 1997	Inde	Essai clinique non randomisé, de phase II	12 couples hétérosexuels avec hommes (25-40ans) et femmes volontaires, en bonne santé avec profils reproductifs normaux, ayant eu déjà au moins 2 enfants, acceptant la possibilité d'avoir un nouvel enfant ou le risque d'un avortement avec aide médicale. Lieu de vie proche du centre de recherche.	Sous anesthésie locale, Injection de 60 mg de SMA dissous dans du DMSO dans chaque canal déférent (deux incisions d'environ 7 mm de long sont pratiquées dans la peau scrotale à gauche et à droite de la ligne médiane, à un niveau situé 15-20 mm au-dessus du pôle supérieur du testicule). Variante de la procédure chez 4 sujets : "no-scalpel vasectomy", sans incision. Mesure quasi mensuelle à partir de la 3ème semaine post-injection du spermogramme et des paramètres cliniques, enregistrement des grossesses.	Suivi 425 jours à 751 jours. Bénéfices : Pas de grossesse observée durant l'intégralité du suivi. Tous les hommes ont atteint l'azoospermie. Il ne s'agit pas d'une obstruction complète du canal. Quelques couples auraient eu des rapports sexuels le jour même de l'injection, ce qui pose l'hypothèse d'une efficacité dès J1. Pas de cas relevé de fièvre/infection nosocomiale, toute autre infection (urétrale, vésicale, prostatique..), rétention urinaire, atrophie testiculaire, masse scrotale ni douleur persistante scrotale. Pas d'impact négatif sur les analyses de sang et d'imagerie des hommes, sur la vie sexuelle des couples, ni sur la santé des femmes. Limites : 4 cas d'oedème scrotal apparus 2 à 3 jours post-injection, de résolution spontanée en 1 à 2 semaines,

Two-Year Clinical Efficacy Trial with Dose Variations of a Vas Deferens Injectable Contraceptive for the Male (25)	Guha, S. K. et al., 1998	Inde	Essai clinique non randomisé, de phase II	20 Hommes adultes âgés de moins de 40 ans, en bonne santé, avec au moins 2 enfants vivants et aucun antécédent d'échec de procréation malgré des rapports sexuels non protégés, dont les épouses étaient âgées de moins de 30 ans, sans maladie inflammatoire pelvienne, n'ayant pas eu de ligature de trompes, ni de DIU.	Sous anesthésie locale, injection de doses variables (40 à 70 mg) de SMA dissous dans du DMSO après incision de chaque canal déférent (abord identique à la procédure de vasectomie conventionnelle). Pour la moitié des sujets, abord des 2 canaux déférents par une seule incision scrotale médiane. Relevé à partir du 3ème jour post injection des paramètres cliniques, mesure quasi mensuelle à partir de 2 semaines post-injection du spermogramme, enregistrement des grossesses.	Suivi de 14 à 1407 jours au maximum. Bénéfices : La procédure d'injection globalement sans incident. 1 cas de contre-ponction en région extravasale lors de l'injection du médicament : absence de réaction inflammatoire et de réaction tissulaire particulière détectable au toucher. Maintien d'une bonne santé, aucun effet indésirable sur la libido, aucune maladie susceptible d'entraîner une infertilité secondaire. 19/20 couples sans grossesse. Dosages tous efficaces pour 2 ans de contrôle de la fertilité Limites : Un cas de maladie inflammatoire pelvienne traité. 1 grossesse (sujet avec cas de contre-ponction extra-vasale), naissance d'un enfant de sexe féminin normal. Environ 1/3 des sujets avec hypertrophie scrotale non inflammatoire 2 jours post-injection, toujours résolutif.
A proton NMR study of the effect of a new intravasal injectable male contraceptive RISUG on seminal plasma metabolites (26)	Sharma et al., 2001	Inde	Essai clinique cas-témoins	37 hommes fertiles (selon les critères OMS) volontaires, âgés entre 32 et 40 ans, 20 ont eu des enfants et n'ont pas été injectés par RISUG® (groupe témoin), 17 ont eu des enfants avant d'être injecté au RISUG® il y a 8 ans.	Recueil des échantillons de sperme, centrifugation pendant 15 min de chaque échantillon, puis analyse par RMN du plasma séminal pour déterminer les concentration de citrate (marqueur prostatique), des métabolites de glucose, lactate, glycérophosphorylcholine et choline (marqueurs de la fonction de l'épididyme), et quantification des rapports des pics de ces métabolites.	Suivi de 6 mois. Bénéfices : Concentration de citrate : Aucune différence significative observée entre groupe témoin et groupe injecté par RISUG®, excluant la possibilité d'un effet nécrotique sur la prostate. - Concentrations de glucose, de lactate, de glycérophosphorylcholine et de choline (formes citrate et lactate) significativement plus faibles (P < 0,01) chez les sujets injectés avec RISUG® par rapport aux témoins, « indiquant ainsi la survenue d'une azoospermie obstructive partielle ». - « l'intervention de RISUG® dans le canal déférent, même pendant une période aussi longue que 8 ans, est absolument sans danger du point de vue prostatique, ne conduit pas à des maladies prostatiques. ».
A short-term evaluation of semen and accessory sex gland function in phase III trial subjects receiving intravasal	Chaki S. P., Das H. C., et Misro M. M., 2003	Inde	Essai clinique non randomisé, phase III	25 hommes âgés entre 25 et 40 ans, ayant au moins 2 enfants en bonne santé, eux-mêmes en bonne santé, avec un profil de semence fertile, résidant dans un territoire proche du centre de l'étude	Désinfection de la peau, incision de 7 mm (1 incision cutanée pour délivrer le médicament dans les canaux déférents de chaque côté) à 15-20 mm au-dessus du pôle supérieur du testicule, incision du cordon spermatique pour isoler les canaux déférents. Injection de 60 mg de SMA dissous dans 120 µl de DMSO. Suture de la gaine	Suivi de 6 mois. Bénéfices : - 6 sujets azoospermiques après 1 mois, 15 après 2 mois, 3 après 3 mois et 1 après 4 mois d'injection du contraceptif. - Aucune grossesse signalée pendant la période d'étude. - Morphologie anormale trouvée dans la plupart des spermatozoïdes, mais pas dans les cellules germinales immatures qui les accompagnent dans le sperme. - L'alpha glucosidase neutre, le marqueur biochimique de l'épididyme, est significativement plus faible dans le plasma séminal.

contraceptive RISUG (27)			Essai clinique non randomisé, phase III multicentrique	139 hommes et leurs épouses, en âge de procréer, en bonne santé, sans problème de fertilité (ayant au moins 2 enfants)	spermatique par un simple point de suture résorbable. Analyses d'échantillons de sperme avant l'injection et à des intervalles de 1, 1 1/2, 2 semaines et une fois par mois jusqu'à 6 mois après l'injection : analyse du sperme, analyse morphologie cellulaire par microscopie de contraste, et analyses biochimiques (activités alpha-glucosidase neutre et acide phosphatase, concentration de fructose)	- L'activité de la phosphatase acide et les taux de fructose dans le plasma séminal (marqueurs de la prostate et de la vésicule séminale) se sont avérés normaux. <u>Effet additif</u> : Volume moyen des éjaculats inférieur à celui des échantillons de pré injection RISUG®. La baisse du volume du sperme était significative (p< 0,001) après 2 mois d'injection de contraceptif. Pas de baisse supplémentaire du volume pendant le reste de la période d'étude.
Safety & efficacy of an intravasal, one-time injectable & non-hormonal male contraceptive (RISUG): a clinical experience (28)	Sharma et al., 2019	Inde			Injection de 60mg de SMA dissous dans 120 µl de DMSO à l'aide de seringues pré-remplies dans chaque canal déférent par voie intraluminale. Des échantillons de sperme ont été obtenus un mois, un mois et demi, deux, trois, quatre, cinq et six mois après l'injection. Un suivi par examen clinique a été mis en place à une semaine post-injection, un mois et six mois. Des analyses biologiques ont été faites six mois après l'injection. Suivi des apparitions de grossesses chez les femmes.	Suivi de 6 mois. <u>Bénéfices</u> : Sécurité : Après 6 mois : pas d'anomalie à l'échographie abdomino-génitale chez les hommes volontaires (sauf 2 qui avaient une collection liquide au niveau scrotum) ni à l'échographie abdomino-pelvienne chez leurs partenaires. Il n'y a pas eu d'effet indésirable sur la libido ou l'activité physique. Au niveau biologique : pas de modification des paramètres biologiques sanguins (bilan hépatique, rénal, glycémie, hémogramme, statut sérologique/MST) chez les volontaires hommes ni leurs partenaires. Au niveau urinaire, pas de modification par rapport aux résultats à l'inclusion. Efficacité : sur les 133 injectés : azoospermie atteinte dans tous les cas entre le 1er et le 6ème mois post injection, dont 82.7% durant les 2 premiers mois. Aucune grossesse observée parmi les 133 couples avec injection RISUG®. <u>Limites</u> : Durant la première semaine post injection apparition chez la majorité des hommes d'un œdème de la partie médiane scrotum, réversible spontanément dans la semaine suivante. 36.2% : légère douleur scrotale, disparition dans le premier mois, 23.4% : nodule au point d'injection, résorbé au cours des 6 mois de suivi dans la majorité des cas. <u>-Autres données</u> : Parmi les 6 couples qui n'ont pas reçu la dose complète de RISUG® : aucun n'a atteint l'azoospermie, 2 grossesses comptabilisées. Pour l'essai : fabrication de seringues pré remplies de RISUG® (SMA + DMSO). Le RISUG® stocké dans ces seringues était stable pendant

						une période de deux ans, qui correspond à leur durée de conservation.
Preparing for sperm-targeted contraception: college students' perceptions and intentions related to non-hormonal intravas injectable gel (29)	Buck et al., 2020	USA	Etude observationnelle transversale	460 étudiants âgés de 18 à 26 ans dans un collège d'arts libéraux du Midwest en automne 2016	Questionnaire en ligne de 14 items, interrogeant : éligibilité à l'utilisation, probabilité d'utilisation ou utilisation encouragée, facteurs influençant l'utilisation, comportements à travers les actes sexuels, utilisation simultanée de plusieurs contraceptifs, normes de responsabilité en matière de contraception, normes de confiance en matière de contraception et connaissances préalables de la contraception par OD-IHNN.	<p>90,4 % des hommes (n = 125) et 98,5 % des femmes (n = 263) étaient « d'accord » ou « tout à fait d'accord » que « tous les partenaires sexuels devraient être également responsables de l'utilisation de la contraception ».</p> <p>- <u>Facteurs favorisant l'utilisation d'une contraception par OD-IHNN</u> : faible coût, administration peu fréquente, réversibilité, longue durée d'action (plus d'un an).</p> <p>- <u>Facteurs limitants</u> : coût élevé, incertitudes liées à la nouveauté du produit, nécessité d'une injection, absence de protection contre les infections sexuellement transmissibles IST.</p> <p>- <u>Distributions d'intention d'utilisation de ce mode de contraception ou d'utilisation encouragée</u> parmi les utilisateurs directs hommes (n = 133) et indirects femmes (n = 249) étaient respectivement les suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Globalement improbables : 43,6 % et 16,5 %, • Neutres : 27,8 % et 32,1 %, • Globalement probables : 28,6 % et 51,4 %. <p>Différence significative dans la probabilité d'utilisation ou d'utilisation encouragée entre les utilisateurs masculins et féminins, les hommes étant plus susceptibles d'avoir répondu « peu probable » ou « extrêmement improbable » que les femmes ($\chi^2 = 41,53$, $p = 2,1 \times 10^{-8}$).</p>
Male contraception: an overview of the potential target events (6)	Tulsiani, Daulat R. P., et Aïda Abou-Haila, 2008	USA	Revue narrative de la littérature	Hommes fertiles		<p><u>Bénéfices</u>: non toxicité de RISUG® (SMA + DMSO). Simplicité et rapidité de l'intervention : injection du polymère RISUG dans la lumière du tube déférent avec ou sans exposition de celui-ci, en utilisant une approche sans scalpel, dans les deux cas la procédure dure moins de quinze minutes. RISUG® provoque moins de contre-pression sur l'épididyme que la vasectomie puisqu'il ne bloque que partiellement le canal déférent.</p> <p>Réversibilité prévue par injection en amont de DMSO ou d'une solution de bicarbonate de sodium, deux produits déjà utilisés en médecine et bien connus.</p> <p>Le RISUG® a été testé sur des animaux pour sa réversibilité, sur des animaux et des hommes pour sa sécurité, ces tests ont été encourageants.</p> <p>Efficacité atteinte presque immédiatement après l'injection du produit</p>

chimique.
Le RISUG® est peu coûteux.

RISUG: an intravasal injectable male contraceptive (11)	Lohiya et al., 2014	Inde, USA	Revue narrative de la littérature	Hommes fertiles	Description des essais clinique en Inde phase 1 en 1993, phase 2 en 1997 , phase 3 en 2003 (que l'on retrouve plus haut dans ce même tableau). <u>Limites</u> : Réversibilité: non prouvée chez l'homme (mais prouvée chez l'animal). Préoccupations concernant l'effet du DSMO en haute quantité pour le rinçage sur l'épithélium du canal déférent, concernant également l'effet bactéricide et virucide d'un des composants du RISUG®, ainsi que sur l'impact sur la santé et les capacités reproductives des individus à long terme (après réversion). Seules des données animales montrent qu'il n'y a aucune toxicité sur F1.
The future of male contraception: a fertile ground (7)	Khourdaji et al., 2018	USA	Revue narrative de la littérature	Hommes fertiles	- <u>RISUG®</u> : Effet spermicide en plus d'un obstacle. Efficacité prouvée sur un an de suivi mais inquiétude concernant les altérations morphologiques des spermatozoïdes en contact avec le polymère suite a modification de pH. Altération histologique d'une partie des testicules chez des singes après 300j d'exposition RISUG®. Réversibilité avec DMSO et bicarbonate de sodium injecté + compression percutanée, stimulation électrique ou vibratoire ou massage digital par voie intra-rectale du canal déférent. Fertilité décrite comme « restaurée » au bout d'une centaine de jours.* - <u>Vasalgel™</u> : Pas de revendication d'effet spermicide mais obstacle imperméable aux spermatozoïdes. Pas d'étude sur la qualité du sperme. Histologie du canal déférent en contact plus inflammatoire mais moins modifié qu'avec RISUG® (cependant animaux étudiés différents). Réversibilité avec du bicarbonate de sodium, retour à la fertilité non prouvée, pas d'étude de suivi. - <u>Pour ces 2 gels</u> : nécessité d'une pression importante lors injection donc risque de lésion de la paroi du canal déférent. - <u>Autre technique</u> d'OD-IHNN : Echo-V® (entreprise Contraceptif), très ressemblant aux RISUG®/Vasalgel™. - <u>Implantation</u> : chirurgicale pour RISUG® et Vasalgel™ (extériorisation canal déférent) ou méthode percutanée sous contrôle échographique (echo-V®).

RISUG® as a male contraceptive: journey from bench to bedside (15)	Khilwani et al., 2020	Inde	Revue narrative de la littérature	Animaux, hommes et couples fertiles		<p><u>Bénéfices</u>: Procédure d'implantation ambulatoire, possibilité de reprendre une sexualité normale en une semaine. Azoospermie précoce (en 4 semaines, voire 72h d'après l'un des essais cliniques) qui se maintient sur plusieurs années. Statut nécrospermique dès les premières éjaculations post-injection. Durée d'efficacité supérieure à un an. Sécurité : Les taux de testostérone sérique et d'anticorps du sperme ont été étudiés et sont restés inchangés par rapport à leurs valeurs de prétraitement jusqu'à 540 jours d'occlusion du canal déférent. Histologie testiculaire : spermatogénèse continue. Hypothèse de RISUG® comme potentiel candidat en tant qu'antirétroviral pour "HIV free semen" pas encore d'étude réalisée.</p> <p><u>Limites</u> : Réversibilité pour le moment non étudiée chez l'homme. Les résultats suggèrent une dégénérescence focale de l'épithélium séminifère dans la partie centrale du testicule après une occlusion à long terme des canaux avec le SMA.*</p> <p>- Description des résultats des essais cliniques déjà décrits dans notre tableau, pour ne pas nous répéter, nous ne les décrivons pas une seconde fois. Il est ajouté que pour l'essai clinique de phase 3, en 2018: aucun effet secondaire indésirable du médicament sur 315 hommes, efficacité contraceptive globale de 99,02 %, peu de perdus de vue, 0,3 % d'échec de la méthode et 0,98 % d'échec global de l'efficacité du médicament.</p>
Methods for implanting et reversing stimuli-responsive implants (14)	Contraline Inc., 2020	USA	Brevet d'invention	Hommes fertiles	<p><u>Implantation</u>: possible en ambulatoire, percutanée, échoguidée (ou guidée via des rayons X, une fluoroscopie, une IRM) la procédure peut être réalisée de manière chirurgicale ou non chirurgicale. L'isolement non-chirurgical du canal déférent comprend l'utilisation de la « technique à trois doigts » ou d'une pince de fixation pour isoler le canal déférent à proximité de la peau du scrotum.</p>	<p><u>Bénéfices</u> : La réversibilité est obtenue suite à une exposition à un ou plusieurs stimuli simultanément (extra ou intracorporel via un cathéter multilumière intraluminal) tels que ultrasons, les rayons X, l'ultraviolet, le proche infrarouge, l'infrarouge, la chaleur, le magnétique, l'électricité, les vibrations, les solutions mécaniques, aqueuses (neutre, basique, acide), solvant organique, ect. Le dispositif se désintègre, se déprécipite, se déluge ou se dissout, permettant au conduit corporel de ne plus être obstrué.</p>

*informations concernant des études réalisées sur les animaux, retrouvées dans la revue narrative, intégrées dans nos résultats de par leur forte importance.

4. Résultats en termes de bénéfices

a) Sécurité

L'objectif de l'essai clinique de phase I était d'évaluer la sécurité du produit pour des doses variables de 5 mg à 140 mg de SMA. Il n'y a eu aucun impact durant le suivi (entre 400 et plus de 850 jours) sur les éléments suivants : taille, poids, pli cutané, peau et ongles, pigmentation cutanée, ganglions lymphatiques, nodules sous cutanés, température buccale, fréquence cardiaque, pression artérielle, marqueurs biologiques (uricémie, glycémie, bilan hépatique, rénal, hémogramme, statut sérologique/MST, examen d'urine), poids des testicules, échographie vésico-rénale chez l'homme, abdomino-pelvienne chez la femme, activité sexuelle, libido. Selon les auteurs, l'injection de DMSO/SMA intraluminale des canaux déférents serait "aussi sûre qu'une vasectomie, sans effet indésirable sur le long terme" (23). Les mêmes résultats ont été décrits pour les travaux de phase II (incluant la partenaire féminine) (24, 25), et toutes les études de phase III (28, 15), hormis quelques cas résolutifs d'œdème scrotal (28).

La procédure d'injection a été décrite sans incident dans quatre études sur six. Deux études ont rapporté 3 cas au total. Chez un sujet, la ponction a été réalisée en région extravasale, n'entraînant aucune réaction inflammatoire et tissulaire particulière par la suite (25). Dans les 2 autres cas, une fuite interstitielle du produit a provoqué un œdème scrotal, résolutif sans conséquence (23).

Si les quelques spermatozoïdes retrouvés dans le sperme avaient une morphologie anormale après injection de RISUG®, les cellules germinales immatures qui les accompagnent étaient elles normalement constituées (27).

Les marqueurs de la prostate et des vésicules séminales (activité phosphatase acide et taux de fructose) étaient normaux (27). Ces résultats étaient concordants avec l'étude de résonance magnétique nucléaire récemment rapportée sur le sperme de sujets ayant le RISUG® en place pendant plus de 8 ans. Dans cette dernière, un autre marqueur biochimique de la prostate, le citrate, a été dosé. Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les taux des groupes témoins et contrôles,

indiquant que la prostate n'était pas affectée par le contraceptif (26).

L'alpha glucosidase neutre, marqueur biochimique de l'épididyme, était significativement plus faible dans le plasma sérial des hommes après OD-IHNN, ce qui traduisait une obstruction partielle des canaux déférents.

Dans la revue de Tulsiani et al (2008), il est noté que le RISUG® provoque moins de contre-pression sur l'épididyme que la vasectomie puisqu'il ne bloque que partiellement le canal déférent (6, 26).

b) Efficacité

L'efficacité de l'OD-IHNN a été étudiée dans les essais cliniques de phase II et III.

Alors que la phase I consistait à étudier la sécurité de l'injection de doses variables de SMA (de 5 mg à 140 mg), dans chaque canal déférent de 38 volontaires masculins, les données obtenues montraient un statut azoospermique des sujets à partir d'une dose de 70 mg de SMA (23, 15, 11). Les injections de DMSO seul ou de solution saline n'ont pas eu d'effet contraceptif (23).

La phase II a été lancée pour évaluer l'efficacité de l'injection intravasale de RISUG® en fonction de l'azoospermie et de l'absence de grossesse au sein des couples qui présentaient un profil reproductif normal, n'avaient pas subi de stérilisation et n'utilisaient aucun autre contraceptif. L'étude consistait en une injection de 60 mg de SMA sur 12 volontaires masculins adultes en bonne santé.

Les auteurs ont réalisé un suivi quasi mensuel du spermogramme à partir de la troisième semaine post injection. Aucune grossesse n'a été observée durant l'intégralité du suivi de plus d'un an (425 jours à 751 jours). Tous les hommes ont atteint l'azoospermie (24).

Parallèlement à l'essai de phase II, des travaux ont été menés pour étudier l'efficacité de différentes doses de SMA (40, 50, 60, 65 et 70 mg de SMA) sur une période de 2 ans. Sur les 20 couples de l'étude (différents de ceux de la phase II), 19 n'ont pas eu de grossesse pendant la période d'étude (1407 jours au maximum). Un quart du groupe a eu des rapports sexuels dans les 3 jours suivant l'injection. La conformité à l'utilisation de préservatifs au cours de la période de 6 semaines après le traitement était pratiquement nulle.

Les dosages allant de 40 à 70 mg de SMA étaient toutes efficaces pour donner 2 ans de contrôle de la fertilité, quel que soit le stade azoospermique ou non azoospermique (25, 11, 15).

En 2003 des analyses de sperme et des analyses biochimiques ont été effectuées pendant une période de 6 mois après l'injection de RISUG® (60 mg de SMA dissous dans 120 µL de DMSO) sur 25 volontaires masculins adultes en bonne santé. 100% des participants sont devenus azoospermiques. Des spermatozoïdes ou des têtes de spermatozoïdes ont été identifiés post-injection chez quelques sujets, mais la majorité étant de morphologie anormale. Aucune grossesse n'a été signalée chez ces sujets au cours de la période d'étude (27).

En 2018, sur 315 sujets inscrits dans 5 centres différents, l'efficacité contraceptive globale du RISUG® était de 99,02%. 0,3 % d'échec de la méthode et 0,98 % d'échec global de l'efficacité du médicament ont été observés (15).

Une étude clinique multicentrique de phase III, de bonne qualité, a été menée en 2019, avec 139 participants. Sur les 133 hommes qui ont reçu l'injection de 60 mg de SMA dissous dans 120µL de DMSO, l'azoospermie a été atteinte pour tous entre le 1er mois post injection et le 6ème mois post injection, dont 82.7% durant les 2 premiers mois. Aucune grossesse n'a été observée parmi les 133 couples avec injection de RISUG®. Sur les 6 couples qui n'ont pas reçu la dose complète de RISUG®, aucun n'a atteint l'azoospermie, et 2 grossesses ont été comptabilisées (28).

L'ICMR (Indian Council of Medical Research) a promu des essais cliniques de phase III dans 4 centres différents, sur 64 hommes volontaires en bonne santé, avec une injection de RISUG® (60 mg de SMA dans 120 µL de DMSO), et avec un suivi mensuel pendant 6 mois, puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans après l'injection de RISUG®. L'azoospermie a été constatée chez 92,6 % des sujets 2,5 mois après l'injection et chez 96,7 % des sujets 6 mois post-injection. Les seuls spermatozoïdes présents dans le sperme étaient non fonctionnels (15).

c) Rapidité d'action

L'essai clinique de phase I a montré une azoospermie des volontaires en 3 semaines pour les doses à partir de 70 mg de SMA injectés (23). Les travaux cliniques de phase III ont également montré une atteinte de l'azoospermie à 100% en 6 mois, et pour 82,7% des sujets durant les 2 premiers mois (28).

Dans l'essai clinique de phase II les sujets sont tous devenus azoospermiques entre le 1er et le 6e mois, mais les auteurs ont conclu que les données ne permettaient pas d'obtenir des informations définitives concernant le moment de l'apparition de l'azoospermie et la protection de la grossesse. Néanmoins, les auteurs ont constaté que quelques couples auraient eu des rapports sexuels le jour même de l'injection, ce qui leur a permis de poser l'hypothèse d'une efficacité dès J1 (24).

d) Durée d'action prolongée

Les durées de suivi des sujets dans les études réalisées varient et montrent toutes une efficacité sur plusieurs années (jusqu'à 3,8 ans de suivi). L'étude de Sharma et al. (2001) où est analysé du sperme de 17 sujets 8 ans après leur première injection de RISUG®, montre une concentration de spermatozoïdes en moyenne inférieure à $1 \pm 0.2 \times 10^6$ par mL et les rapports citrate:lactate et glycérophosphorylcholine:choline étaient significativement plus faibles chez les sujets ayant reçu une injection de RISUG que chez les témoins ($p < 0,01$), indiquant ainsi la présence d'une azoospermie obstructive partielle (26).

e) Effets additifs

Dans l'étude de phase III de 2003, le volume moyen des éjaculats était inférieur à celui des échantillons de pré-injection RISUG®. La baisse du volume du sperme était significative ($p < 0,001$) après 2 mois d'injection de contraceptif. Cependant, il n'y a pas eu de baisse supplémentaire du volume pendant le reste de la période d'étude (27).

f) Réversibilité

La réversibilité des différents prototypes a été imaginée de différentes façons selon les prototypes d'OD-IHNNH.

L'étude de la réversibilité du produit RISUG® a été réalisée uniquement chez les animaux ce jour, par plusieurs méthodes : injection intravasale de DMSO, de bicarbonate de sodium (qui sont deux produits déjà utilisés en médecine et bien connu (6)), la compression percutanée, la stimulation électrique ou vibratoire ou le massage digital par voie intrarectale du canal déférent. La fertilité est décrite comme restaurée au bout d'une centaine de jours chez le singe et le rat (11, 7).

Pour le produit Vasalgel™, avec du bicarbonate de sodium, le retour à la fertilité n'est pas prouvé, aucune étude de suivi n'a été réalisée (7).

Dans le brevet de Contraline pour EchoV®, la réversibilité serait réalisée à l'aide de stimuli similaires qui déclencheraient la désintégration du produit qui se déprécipite, se déloge ou se dissout, permettant au conduit corporel de ne plus être obstrué (14).

g) Economique

Dans la revue de Tulsiani et al (2008), le RISUG® est considéré comme une méthode de contraception peu coûteuse (6).

5. Résultats en termes de limites

a) Les facteurs dissuasifs

La technique de contraception masculine par OD-IHNNH présente plusieurs aspects dissuasifs aux yeux de la population cible.

Selon l'étude observationnelle (29) de bonne qualité menée sur la population d'étudiants américains en 2020, les utilisateurs directs (hommes) et utilisatrices indirectes (femmes) potentiels interrogés imaginaient comme principaux facteurs impactant négativement leur choix de la contraception par OD-IHNNH : un éventuel coût élevé, des incertitudes liées à la nouveauté du produit, la nécessité d'une injection, ainsi que l'absence de protection contre les IST. Du côté des femmes, le fait d'être dépendantes de leur partenaire au niveau contraceptif serait également un frein (Figure 3).

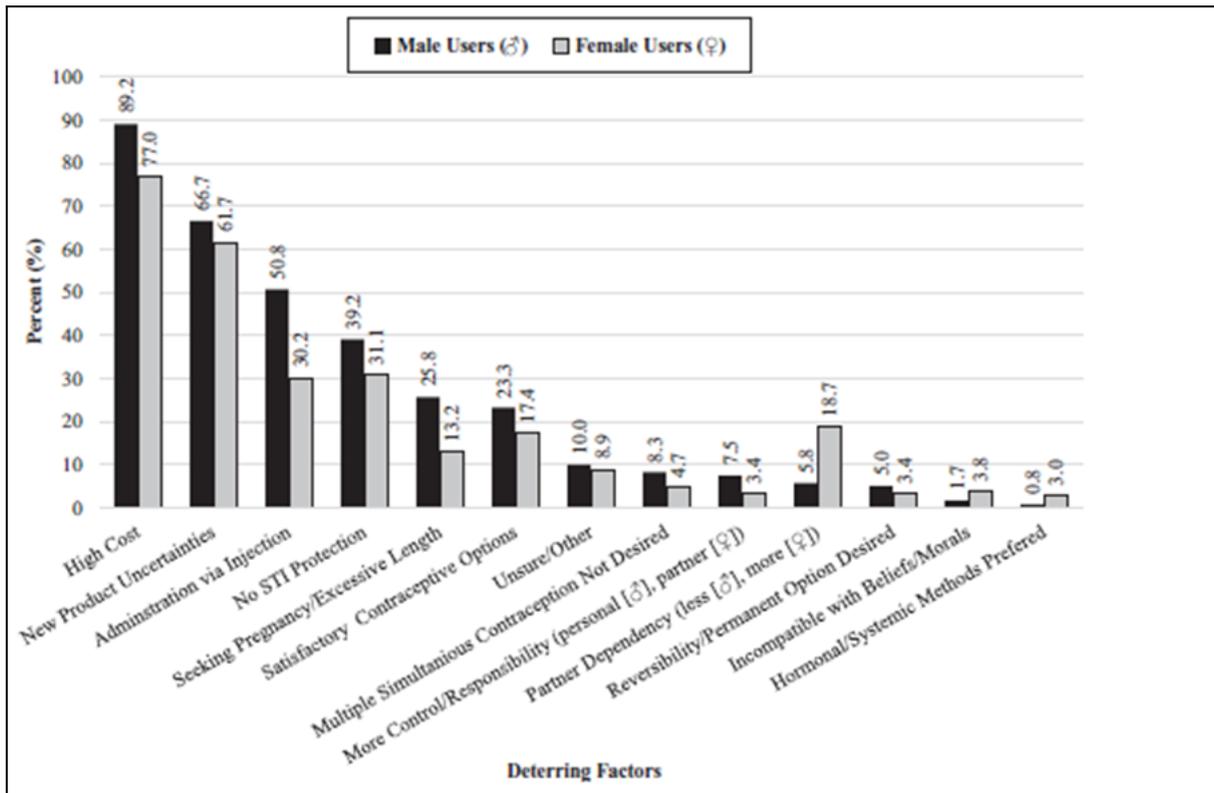


Figure 3. Facteurs dissuasifs de l'OD-IHNNH pour les utilisateurs potentiels* (29)

* Utilisateurs masculins (n = 120), utilisateurs féminins (n = 235).

b) Réversibilité non prouvée

L'une des limites majeures de ce mode de contraception réside dans le fait qu'aucune étude clinique sur l'homme ne rapporte un quelconque test de la réversibilité du produit (24).

c) Incertitudes liées au produit et sa nouveauté

Dans le cadre d'un essai clinique visant à évaluer l'efficacité du RISUG® en fonction de la dose injectée, il est rapporté que le maintien du produit dans le canal déférent ainsi que sa propriété d'inactivation des spermatozoïdes étaient fortement liés à la méthode de préparation du médicament. Ainsi, un contrôle strict de la fabrication et du conditionnement était nécessaire pour ne pas risquer une inefficacité (25).

Une revue (11) souligne le manque de données concernant l'impact sur la santé du DMSO en haute quantité nécessaire au rinçage sur l'épithélium du canal déférent dans la procédure de réversion du produit.

Les altérations morphologiques des spermatozoïdes en contact avec le polymère RISUG® suite à la modification de pH, ainsi qu'une potentielle altération histologique d'une partie des testicules chez des singes après 300 jours d'exposition RISUG® nécessitent plus d'exploration (7). L'utilisation du produit Vasalgel™ entraînerait une moindre modification histologique mais une plus grande inflammation tissulaire de contact que le RISUG®.

Les auteurs s'interrogent également sur les conséquences du RISUG® sur la santé via son aspect bactéricide et virucide.

Les capacités reproductives à long terme des utilisateurs après réversibilité du RISUG® ne sont pas explorées. Aucune donnée résultant d'essai clinique sur l'homme ne prouve scientifiquement qu'il n'y a pas toxicité sur F1. Seules des études animales le démontrent.

d) Inconvénients dus à l'implantation

Dans toutes les études interventionnelles incluses, la mise en place du produit a été faite par voie injectable, ce qui peut être un facteur dissuasif pour la population cible (29).

Plus spécifiquement, l'implantation peut être réalisée par voie chirurgicale avec ou sans scalpel (7, 29) pour RISUG®, et Vasalgel™ (avec extériorisation des canaux déférents) ou par méthode percutanée (Écho-V®) (14). La première technique, par voie chirurgicale, peut sembler invasive.

Comme l'explique la revue narrative de 2018 (7), dû au fait que le RISUG® soit un gel, avec une viscosité non négligeable, une pression importante est nécessaire pour l'injection du produit. Cela peut mener à une lésion des parois du canal déférent, voire une extravasation du produit. Dans l'essai clinique de phase I, sur 38 individus injectés, 2 individus ont présenté une fuite interstitielle du produit ayant engendré un œdème local autour du point d'injection, de résolution spontanée (23).

Dans l'une des études (25), un accident au cours de la procédure d'injection s'est produit. Un mouvement soudain et inattendu du sujet a entraîné une contre-ponction en région extravasale lors de l'injection du médicament dans le canal déférent gauche.

e) Effets indésirables

Les effets indésirables possibles dus à ce mode de contraception sont listés ci-après:

❖ Oedème du scrotum :

Il est décrit l'apparition fréquente d'un œdème scrotal dans les premiers jours post injection, sans séquelle après régression, obtenue dans la plupart des cas de façon spontanée.

Dans l'essai clinique de phase I, les deux cas d'œdèmes étaient dus à une fuite interstitielle du produit. Il n'y a pas eu de prise en charge détaillée particulière dans ce contexte. Il y a également eu un troisième cas rapporté, sans cause retrouvée, sans douleur, traité par prolongation de l'antibiothérapie et des anti-inflammatoires sur quelques jours supplémentaires par rapport au protocole initial (23). L'essai clinique de phase II réalisé en 1997, avec 12 couples, décrit lui aussi 4 cas apparus 2 à 3 jours post injection, de résolution spontanée en une ou deux semaines (24).

Celui de phase II également, de 1998, concernant 40 hommes, rapporte qu'environ un tiers des sujets a présenté une hypertrophie non inflammatoire du scrotum dans la période post-traitement, environ 2-3 jours après l'injection. Ces œdèmes n'ont pas nécessité de prise en charge particulière hormis de la réassurance plus ou moins associée à des compressions scrotales pratiquées par les patients ou un professionnel. Dans tous les cas, l'œdème a régressé sans séquelle (25). L'essai clinique de phase III de 2019 rapporte également qu'une majorité des hommes a présenté un œdème de la partie médiane du scrotum durant la première semaine post injection, réversible spontanément dans la semaine suivante (28).

❖ Douleur scrotale :

Cette douleur apparaît comme résolutive dans le mois post-injection, de façon spontanée.

Dans l'essai de phase III, 36.2% des hommes ont ressenti une légère douleur scrotale, ayant disparu dans le premier mois post injection (28). Un cas sur 38 dans l'essai clinique de phase I en 1997 avait également rapporté ce type de

douleur due à un hématome post intervention. Un suivi avait été mis en place avec une prescription d'anti-inflammatoires. La guérison a été obtenue sans séquelle (23).

❖ Nodule au point d'injection :

Un nodule réactionnel à l'injection est parfois décrit. Il est de résolution spontanée dans les mois qui suivent l'injection.

23.4% des hommes de l'essai clinique phase III (28) ont présenté ce type d'effet indésirable. Le nodule s'est résorbé au cours des 6 mois de suivi.

❖ Risque de grossesse :

Une seule étude (25) a rapporté un cas de grossesse malgré l'injection de RISUG®. La grossesse s'est produite à 145 jours après l'intervention, avec naissance d'un enfant en bonne santé. Dans cet unique cas, en raison d'un mouvement soudain et inattendu du sujet, une contre-ponction s'était produite lors de l'injection du médicament dans le canal déférent gauche. Il a été estimé qu'environ 30 mg étaient effectivement passés dans la lumière du canal déférent gauche.

❖ Autres événements indésirables déclarés :

Un cas de maladie inflammatoire pelvienne traité de manière satisfaisante a été décrit dans l'essai clinique de phase II de 1998 sans en avoir trouvé la cause (25).

Dans le cadre de l'étude clinique de phase I, un suicide a eu lieu, 2 ans après l'intervention, à priori sans lien avec cette dernière (23).

6. Place en soins premiers

a) Une population cible intéressée

L'étude observationnelle menée dans une population d'étudiants américains en 2020 (29) démontrait qu'une très large majorité des hommes et des femmes (90,4 % des hommes et 98,5 % des femmes) « étaient d'accord » ou « tout à fait d'accord » que

« tous les partenaires sexuels devraient être également responsables de l'utilisation de la contraception ». A propos du mode de contraception masculine par OD-IHNNH, les distributions d'intention ou d'utilisation encouragée parmi les utilisateurs directs (hommes) et indirects (femmes) étaient respectivement les suivantes : globalement improbables : 43,6 % et 16,5 %, neutres : 27,8 % et 32,1 %, et globalement probables : 28,6 % et 51,4 %. La différence était significative entre les utilisateurs masculins et féminins. Les hommes étaient plus susceptibles d'avoir répondu « peu probable » ou « extrêmement improbable » que les femmes ($\chi^2 = 41,53$, $p = 2,1 \times 10^{-8}$).

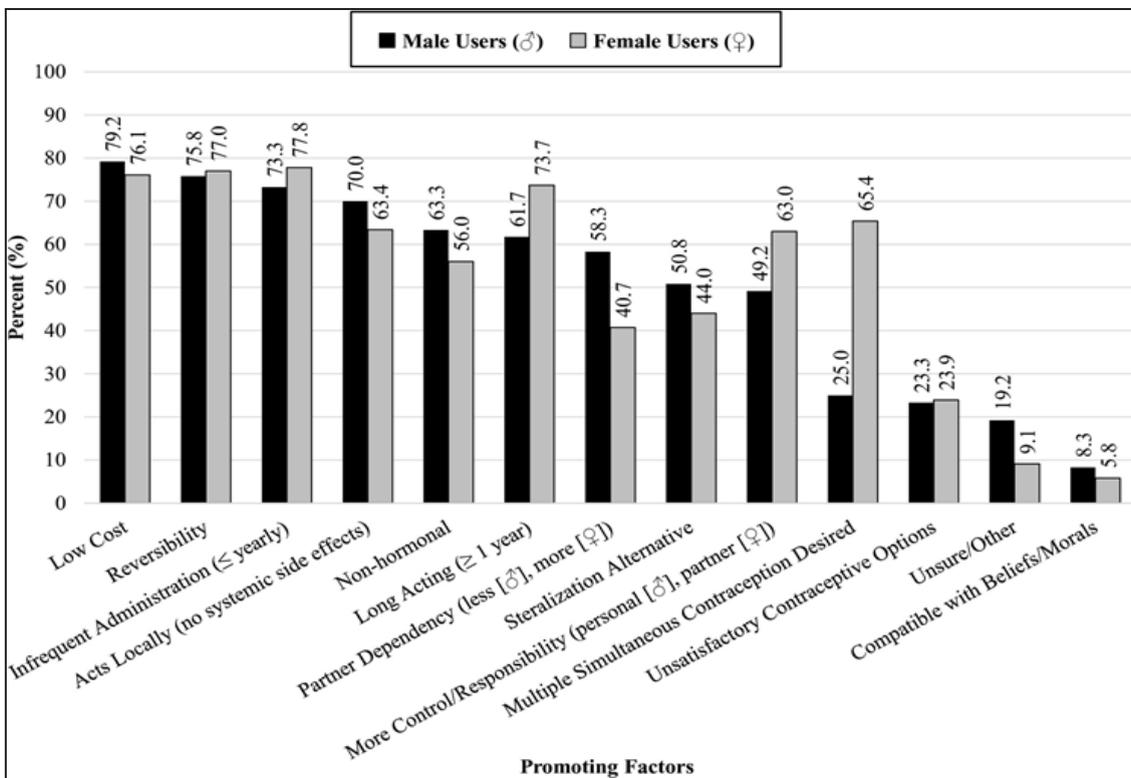


Figure 4. Facteurs favorisant l'utilisation du gel injectable intravasculaire non hormonal pour les utilisateurs potentiels* (29)

* (utilisateurs masculins n = 120, utilisatrices : n = 243)

Les avantages majeurs perçus par les hommes et femmes étaient son faible coût, son aspect réversible, des administrations espacées dans le temps. Pour les hommes, il était important pour la majorité d'entre eux que cette technique agisse localement, n'ait pas d'effets indésirables systémiques, soit non hormonale, à longue durée d'action et leur permette d'être moins dépendant de la partenaire féminine. Pour les femmes, les arguments qui comptaient majoritairement étaient le fait que

cette contraception soit, comme pour les hommes, de longue durée d'action mais aussi qu'elle donne plus de responsabilité au partenaire masculin dans la contraception du couple et la possibilité qu'elle offre d'utiliser plusieurs méthodes contraceptives simultanément (Figure 4).

b) Une technique d'administration applicable en soins premiers

À l'occasion d'un essai clinique (28), une production de seringues pré remplies de RISUG® (SMA + DMSO) a été effectuée, selon les procédures de bonnes pratiques de fabrication indiennes applicables aux médicaments parentéraux de faible volume. Le RISUG® stocké dans ces seringues était stable pendant une période de deux ans.

Le protocole d'administration est simple et rapide (6) avec une procédure d'une durée de moins de quinze minutes pour un praticien expérimenté. Le polymère RISUG® est injecté dans la lumière du tube déférent avec ou sans exposition de celui-ci, en utilisant une approche sans scalpel.

Voici un exemple de protocole retrouvé dans la littérature, utilisé pour les essais cliniques de phase I, II et III (23, 24, 25, 27, 28) en Inde concernant l'implantation du RISUG®:

1. Injection sous cutanée d'un anesthésique local autour du cordon spermatique;
2. Approche des canaux spermatiques, deux voies sont possibles : première possibilité comme lors d'une vasectomie classique, c'est-à-dire par deux incisions d'environ 7 mm de long pratiquées dans la peau scrotale à gauche et à droite de la ligne médiane, à un niveau situé 15-20 mm au-dessus du pôle supérieur du testicule (en prenant garde aux vaisseaux sanguins dans cordon spermatique). La seconde technique consiste à aborder les canaux déférents des deux côtés par une seule incision scrotale médiane;
3. Une fois les canaux déférents individualisés, « traire » le canal déférent en le pressant avec deux doigts pour éliminer le liquide spermatique du site

prévu pour la ponction afin d'éviter une extravasation du liquide spermatique;

4. Compression sur le canal déférent proximal du testicule à partir du point de ponction prévu pour vérifier le flux rétrograde du médicament;
5. Insertion d'une aiguille de 23 gauges dans le canal déférent en direction distale, puis injection du médicament avec le composant SMA allant de 40 à 70 mg dans la lumière du canal déférent, en maintenant une compression proximale (Figure 5);
6. Retrait de l'aiguille, la compression est maintenue pendant environ 2 minutes;
7. Fermeture de la gaine du cordon spermatique par un point simple avec du fil résorbable et de l'incision de la peau scrotale de la même façon, après avoir repositionné le cordon spermatique.

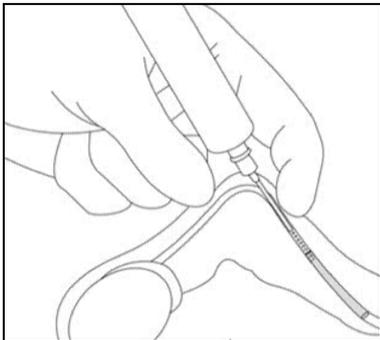


Figure 5. Procédure d'injection de l'hydrogel dans les canaux déférents (14)

Concernant le produit EchoV® (14), son brevet d'invention a prévu une implantation possible en ambulatoire, percutanée, échoguidée (ou guidée via des rayons X entre autres). Comme pour le RISUG®, la procédure serait réalisée de manière chirurgicale ou non chirurgicale. Il est spécifié que l'isolement non-chirurgical du canal déférent comprend l'utilisation de la « technique à trois doigts » ou d'une pince de fixation pour isoler le canal déférent à proximité de la peau du scrotum (7).

DISCUSSION

La contraception masculine par occlusion des canaux déférents via hydrogel non hormonal a été testée jusqu'à des essais cliniques de phase III. Les données scientifiques disponibles en 2022 nous permettent de dire qu'il s'agit d'une technique sûre avec des effets indésirables sans impact sur le court et moyen terme dans la qualité de vie des utilisateurs et utilisatrices indirectes. Ces effets indésirables sont spontanément réversibles dans les premiers mois post-injection.

L'efficacité de cette technique est prouvée pour des doses injectées de 40 à 70 mg de SMA dans chaque canal déférent. Elle est atteinte entre 1 et 6 mois post-injection voire dès les premiers jours selon certaines études, pour une durée de plusieurs années (entre 1 et 8 ans). Des limites sont mises en avant, notamment concernant la réversibilité qui n'est pas prouvée à ce jour chez l'homme. Des incertitudes persistent sur les effets indésirables sur le long terme. Le fait que l'implantation soit par voie injectable, l'absence de protection contre les IST ainsi que la dépendance féminine induite du point de vue contraceptif, sont des freins à la potentielle future utilisation du produit.

Si les résultats des recherches en cours sur ce dispositif continuent d'être aussi prometteurs, une place dans l'arsenal des contraceptifs disponibles en soins premiers est envisageable. Cette méthode paraît intéressante pour un nombre non négligeable d'individus représentant une partie de la patientèle des médecins généralistes. Ces derniers pourraient avoir un rôle dans l'information, le suivi mais également la mise en place du traitement, puisque celle-ci est réalisable en ambulatoire.

La principale force de notre étude est sa méthodologie d'analyse systématique de la littérature. C'est le premier travail de ce type sur ce sujet novateur et nécessaire devant le besoin croissant de nouveaux modes de contraception masculine. Contrairement aux revues narratives, notre double lecture indépendante a permis une analyse des articles avec plus d'objectivité et d'exhaustivité. Nous remarquons peu de différences entre nos résultats et ceux avancés par ces dernières. Ceci nous inscrit dans leur continuité, et vient renforcer par une méthodologie scientifiquement plus robuste la connaissance globale de la contraception par OD-IHNNH.

Notre stratégie de recherche, établie en amont du travail, a permis de recruter un maximum de références pertinentes, validées par un rétrocontrôle grâce au logiciel Citations Gecko. En effet, celui-ci n'a pas ajouté d'articles à notre sélection. De plus, le coefficient kappa élevé pour l'inclusion des études valide une concordance forte entre les deux lecteurs, et démontre une bonne reproductibilité inter-observateurs.

Une limite de notre étude inhérente à toutes les analyses systématiques de la littérature, est la possibilité que des études n'ayant pas mis en évidence de bénéfices n'aient pas été publiées, engendrant un biais de publication.

La qualité méthodologique des articles inclus était parfois moyenne, ce qui peut questionner leur validité interne.

Nous n'avons pas interrogé toutes les bases de données existantes, bien que les 4 choisies soient des moteurs de recherche internationaux majeurs. De plus, nous avons été limitées aux articles disponibles via le portail informatique de la bibliothèque de l'Université Paul Sabatier (UPS) Toulouse III et DOCADIS, ce qui entraîne un biais de sélection.

Nos travaux mettent en avant l'efficacité théorique de la contraception par OD-IHNNH avec un taux d'échec global de 0,98% (15). Elle serait donc plus efficace que les autres options masculines non définitives, avec des taux d'échec de 13% pour le préservatif et 20% pour la méthode du retrait en utilisation pratique. Les méthodes de contraception féminines ont elles un taux d'échec globalement faible (<1%) comparable à nos résultats (1). Elles présentent cependant des effets indésirables potentiellement graves, notamment le risque thrombo-embolique des oestro-progestatifs, les infections et la perforation pour les dispositifs intra-utérins (30, 31). L'OD-IHNNH ne présente pas d'effet indésirable grave dans notre étude, et serait une alternative valide en particulier chez les couples où la femme a des contre-indications aux méthodes actuelles.

Bien que la technique fut inventée en 1979, le nombre d'études interventionnelles sur l'homme est faible. Celles réalisées proviennent toutes d'Inde, sont d'effectifs réduits et aucune n'est randomisée ou en aveugle. Un essai clinique randomisé, multicentrique et international serait nécessaire à la validation de la contraception par l'OD-IHNNH. Il existe des obstacles à de tels travaux. D'une part, l'industrie

pharmaceutique manque d'intérêt pour une procédure unique et peu coûteuse au profit des marchés florissants des contraceptifs féminins et des préservatifs (32). Malgré tout, selon les travaux de Dorman, si seulement 25 % des hommes qui se disent prêts à utiliser une contraception masculine adoptent effectivement cette méthode, le marché potentiel avoisinerait les 44 millions de consommateurs (33). D'autre part, dans une société où le patriarcat et le masculinisme ont longtemps été la norme, il était acquis que le fardeau de la planification familiale était une problématique féminine. Le développement de nouvelles méthodes de contraception masculine vient bousculer cet ordre établi (34, 35). En effet, les mentalités évoluent, la tendance est à l'égalité des sexes. Selon Reynolds-Wright JJ, une proportion importante des hommes et des femmes interrogés est prête à utiliser une nouvelle méthode de contraception masculine (36). D'après l'étude observationnelle de Buck sur une population d'étudiants américains, 90% des hommes étaient favorables à un partage de la charge contraceptive. Malgré tout, seulement 28% d'entre eux seraient prêts à utiliser l'OD-IHNN (29). Cela s'explique principalement par les incertitudes persistantes autour de la technique. D'un point de vue éthique, il est difficile d'initier une étude de grande envergure chez des hommes jeunes, fertiles et en bonne santé alors que la réversibilité n'est prouvée que sur le modèle animal.

L'absence de travaux validant la réversibilité de l'OD-IHNN chez l'homme est la principale limite de cette modalité de contraception. Si elle était confirmée, cette méthode apporterait une plus-value majeure comparativement à la vasectomie pour une contraception longue durée. Elle serait donc mieux acceptée par les hommes (37).

En France, le médecin généraliste est en première ligne sur la question de la contraception. La technique de l'OD-IHNN apporterait une solution de contraception durable et réversible, à proposer aux hommes soucieux de s'impliquer dans la planification familiale. De plus, elle serait une alternative dans le cas où la partenaire présenterait des contre-indications aux contraceptifs féminins usuels.

Dans ses travaux, Wilson propose un guide d'apprentissage de la vasectomie non chirurgicale au cabinet de ville, à destination des médecins de famille américains (38). Cette procédure et celle de l'OD-IHNN sont identiques, à la seule différence du mode d'occlusion, réalisé par une injection d'hydrogel dans la seconde technique. Il

serait donc envisageable pour les médecins généralistes de s'ouvrir à cette nouvelle pratique après une formation adaptée, au même titre que la pose de stérilets.

L'échographie permettrait un meilleur repérage des canaux déférents ainsi que la bonne administration de l'hydrogel (39, 14). L'utilisation de cet outil pourrait être un frein du point de vue de certains praticiens qui ne l'utilisent pas dans leur pratique courante. Cependant, à l'heure actuelle, de plus en plus de cabinets médicaux de médecine générale s'en procurent et se familiarisent avec son utilisation (40, 41).

De façon plus globale, la recherche autour de nouvelles techniques de contraception masculine est en plein essor avec de nombreux autres produits que l'OD-IHNNH en cours d'étude. Nous citerons par exemple: l'association de segestrone acétate avec de la testostérone en gel cutané, le vaccin avec pour cible la protéine de surface des spermatozoïdes Eppin, ou encore l'utilisation d'ultrasons (7, 8).

A ce jour, RISUG® ainsi que l'utilisation de testostérone associée à un progestatif sont les deux méthodes contraceptives les plus avancées. Elles sont les plus susceptibles de sortir sur le marché dans les prochaines années.

CONCLUSION

L'occlusion des canaux déférents par injection d'hydrogel non hormonal est une méthode de contraception non hormonale, sûre, efficace, de longue durée d'action, pouvant s'envisager en soins premiers à grande échelle. Il s'agit d'une potentielle réponse au besoin sociétal d'équilibre du fardeau de la planification familiale qui pèse à ce jour très majoritairement sur les femmes. L'obstacle premier à sa mise en place est sa réversibilité pour le moment non prouvée. Des essais cliniques de phase III sont en cours. Les médecins généralistes ont tout intérêt à se tenir informés de cette technique qui leur permettrait de prendre part à la contraception masculine et, par là même, de pouvoir proposer des solutions à toujours plus de couples dans le contrôle de leur fertilité. Il s'agira probablement d'un grand changement dans la santé sexuelle de la population. Les médecins généralistes pourraient en être les principaux protagonistes, après les patients eux-mêmes.

Il existe plusieurs freins à l'utilisation de cette contraception, notamment certains préjugés chez les hommes comme les femmes. L'un des leviers serait de pouvoir proposer dans le cadre de nos consultations, une éducation sexuelle adaptée, réfléchie, universelle. Celle-ci serait intéressante à délivrer dès la période prépubère, avec des rappels tout au long de la vie des individus.

le 20/09/2022
Vu, la Présidente du jury
Pr Julie DUPOUY
Médecine Générale

Toulouse, le 27/09/2022
Vu et permis d'imprimer
Le Président de l'Université Toulouse III – Paul Sabatier
Faculté de Santé
Par délégation,
La Doyenne-Directrice
Du Département de Médecine, Maïeutique, Paramédical
Professeure Odile RAUZY

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Planification familiale, contraception [Internet]. who.int. [cité 30 août 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/family-planning-contraception>
2. Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception*. 2011 May;83(5):397-404.
3. Shih G, Turok DK, Parker WJ. Vasectomy: the other (better) form of sterilization. *Contraception*. 2011 Apr;83(4):310-5.
4. Haute Autorité de Santé (HAS). Contraception chez l'homme : recommandations de bonne pratique [Internet]. has-sante.fr. 2019 [cité 30 août 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1757909/fr/contraception-chez-l-homme
5. Abbe CR, Page ST, Thirumalai A. Male Contraception. *Yale J Biol Med*. 2020 Sep 30;93(4):603-613.
6. Tulsiani DR, Abou-Haila A. Male contraception: an overview of the potential target events. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders Drug Targets*. 2008 Jun;8(2):122-31.
7. Khourdaji I, Zillioux J, Eisenfrats K, Foley D, Smith R. The future of male contraception: a fertile ground. *Translational Andrology and Urology*. 2018 May;7(Suppl 2):S220-S235.
8. Thirumalai A, Amory JK. Emerging approaches to male contraception. *Fertil Steril*. 2021 Jun;115(6):1369-1376.
9. Kanakis GA, Goulis DG. Male contraception: a clinically-oriented review. *Hormones (Athens)*. 2015 Oct-Dec;14(4):598-614.
10. Frankiewicz M, Połom W, Matuszewski M. Can the evolution of male contraception lead to a revolution? Review of the current state of knowledge. *Central European Journal of Urology*. 2018;71(1):108-113.
11. Lohiya NK, Alam I, Hussain M, Khan SR, Ansari AS. RISUG: an intravasal injectable male contraceptive. *Indian J Med Res*. 2014 Nov;140 Suppl(Suppl 1):S63-72.

12. Waller D, Bolick D, Lissner E, Premanandan C, Gamerman G. Azoospermia in rabbits following an intravas injection of Vasalgel™. *Basic Clin Androl.* 2016 Mar 30;26:6.
13. Colagross-Schouten A, Lemoy MJ, Keesler RI, Lissner E, VandeVoort CA. The contraceptive efficacy of intravas injection of Vasalgel™ for adult male rhesus monkeys. *Basic Clin Androl.* 2017 Feb 7;27:4.
14. Eisenfrats K, Grover G, Moran E. Methods for implanting and reversing stimuli-responsive implants. US2020/0352649 A1. 12 Nov 2020.
15. Khilwani B, Badar A, Ansari AS, Lohiya NK. RISUG® as a male contraceptive: journey from bench to bedside. *Basic Clin Androl.* 2020 Feb 13;30:2.
16. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Littlewood A, Marshall C, Metzendorf MI, et al. Searching for and selecting studies. *Cochrane Handbook Syst Rev Intervent.* 2019;67–107.
17. Bergeri I, Michel R, Boutin JP. Pour tout savoir ou presque sur le coefficient kappa... *Med Trop.* Mars 2002;62(6):634-636
18. Dupouy J, Kinouani S. Revue systématique de la littérature: chic et pratique. *e-Respect.* Mars 2013;(3):19-26
19. Belvèze D. Compléter une revue de littérature en utilisant les réseaux de citation. 2021.
20. Baethge C, Goldbeck-Wood S, Mertens S. SANRA-a scale for the quality assessment of narrative review articles. *Res Integr Peer Rev.* 2019 Mar 26;4:5.
21. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N; TREND Group. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health.* 2004 Mar;94(3):361-6.
22. Gedda M. Traduction française des lignes directrices STROBE pour l'écriture et la lecture des études observationnelles. *Kinesither Rev.* 2015;15(157):34–38.
23. Guha SK, Singh G, Anand S, Ansari S, Kumar S, Koul V. Phase I clinical trial of an injectable contraceptive for the male. *Contraception.* 1993 Oct;48(4):367-375.

24. Guha SK, Singh G, Ansari S, Kumar S, Srivastava A, Koul V, Das HC, Malhotra RL, Das SK. Phase II clinical trial of a vas deferens injectable contraceptive for the male. *Contraception*. 1997 Oct;56(4):245-250.
25. Guha SK, Singh G, Srivastava A, Das HC, Bhardwaj JC, Mathur V, Koul V, Malhotra RL, Das SK. Two-year clinical efficacy trial with dose variations of a vas deferens injectable contraceptive for the male. *Contraception*. 1998 Sept 1;58(3):165-174.
26. Sharma U, Chaudhury K, Jagannathan NR, Guha SK. A proton NMR study of the effect of a new intravasal injectable male contraceptive RISUG on seminal plasma metabolites. *Reproduction*. 2001 Sept;122(3):431-6.
27. Chaki SP, Das HC, Misro MM. A short-term evaluation of semen and accessory sex gland function in phase III trial subjects receiving intravasal contraceptive RISUG. *Contraception*. 2003 Jan;67(1):73-78.
28. Sharma RS, Mathur AK, Singh R, Das HC, Singh GJ, Toor DPS, Guha SK. Safety & efficacy of an intravasal, one-time injectable & non-hormonal male contraceptive (RISUG): A clinical experience. *Indian J Med Res*. 2019 Jul;150(1):81-86.
29. Buck KA, Stadick JL, Frazier ML. Preparing for sperm-targeted contraception: college students' perceptions and intentions related to non-hormonal intravas injectable gel. *Public Health Nursing*. 2020 Sept;37(5):639-646.
30. Tanis BC, Rosendaal FR. Venous and arterial thrombosis during oral contraceptive use: risks and risk factors. *Semin Vasc Med*. 2003 Feb;3(1):69-84.
31. Elia D. Les avantages et les risques des DIU. *Genesis*. 2014 Oct;191.
32. Page ST, Amory JK, Bremner WJ. Advances in male contraception. *Endocr Rev*. 2008 Jun;29(4):465-93.
33. Dorman E, Bishai D. Demand for male contraception. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. 2012;12(5):605-613.
34. Andro A, Desgrées du Loû A. La place des hommes dans la santé sexuelle et reproductive : Enjeux et difficultés. *Autrepart*. 2009 Avr;52:3-12.
35. Desjeux C. Histoire et actualité des représentations et pratiques de contraception masculine. *Autrepart*. 2009;52:49-63.

36. Reynolds-Wright JJ, Cameron NJ, Anderson RA. Will men use novel male contraceptive methods and will women trust them? A systematic review. *The Journal of Sex Research*. 2021 Apr;58(7):838-849.
37. Glasier A. Acceptability of contraception for men: a review. 2010 Mar;82(5), 453-456.
38. Wilson C. A self-study program for the family physician interested in no-scalpel vasectomy. *American academy of family physicians*. 2020 Sept.
39. Middleton WD, Dahiya N, Naughton CK, Teefey SA, Siegel CA. High-resolution sonography of the normal extrapelvic vas deferens. *J Ultrasound Med*. 2009 Jul;28(7):839-46.
40. Andersen CA, Holden S, Vela J, Rathleff MS, Jensen MB. Point-of-Care Ultrasound in General Practice: A Systematic Review. *Ann Fam Med*. 2019 Jan;17(1):61-69.
41. Hall JWW, Holman H, Barreto TW, Bornemann P, Vaughan A, Bennett KJ, Chamberlain J, Micks T, Maurer DM, Bergus GR. Point-of-Care Ultrasound in Family Medicine Residencies 5-Year Update: A CERA Study. *Fam Med*. 2020 Jun;52(7):505-511.

ANNEXES

1. Liste des références exclues

CRITÈRE D'EXCLUSION	ARTICLES EXCLUS SUR LA LECTURE ENTIÈRE
Ne correspond pas à la population étudiée n = 8	<ul style="list-style-type: none">- Ansari AS, Hussain M, Khan SR, Lohiya NK. Relative suitability of DMSO and NaHCO₃ for reversal of RISUG® induced long-term contraception. <i>Andrology</i>. 2016 Mar;4(2):306-313.- Guha SK, Anand S, Ansari S, Farooq A, Sharma DN. Time-controlled injectable occlusion of the vas deferens. <i>Contraception</i>. 1990 Mar;41(3):323-331.- Misro M, Guha SK, Singh H, Mahajan S, Ray AR, Vasudevan P. Injectable non-occlusive chemical contraception in the male-I. <i>Contraception</i>. 1979 Nov;20(5):467-473.- Singh H, Vasudevan P, Misro M, Ray AR, Guha SK. Novel mode of contraception using polymeric hydrogels. I. <i>J Biomed Mater Res</i>. 1982 Jan;16(1):3-9.- Bao W, Xie L, Zeng X, Kang H, Wen S, Cui B, Li W, Qian Y, Wu J, Li T, Deng K, Xin HB, Wang X. A cocktail-inspired male birth control strategy with physical/chemical dual contraceptive effects and remote self-cleared properties. <i>ACS Nano</i>. 2019 Feb 26;13(2):1003-1011.- Dorman E, Perry B, Polis CB, Campo-Engelstein L, Shattuck D, Hamlin A, et al. Modeling the impact of novel male contraceptive methods on reductions in unintended pregnancies in Nigeria, South Africa, and the United States. <i>Contraception</i>. 2018 Jan;97(1):62-9- Banerjee S, Guha SK. RISUG: a potential candidate for the entry inhibitor group of antiretroviral drugs. <i>Med Hypotheses</i>. 2009 Aug;73(2):150-2.- Guha SK. Biophysical mechanism-mediated time-dependent effect on sperm of human and monkey vas implanted polyelectrolyte contraceptive. <i>Asian J Androl</i>. 2007 Mar;9(2):221-7.
Ne répond pas à la question de recherche n = 22	<ul style="list-style-type: none">- Long JE, Lee MS, Blithe DL. Male contraceptive development: update on novel hormonal and nonhormonal methods. <i>Clin Chem</i>. 2019 Jan;65(1):153-160.- Chaudhury K, Bhattacharyya AK, Guha SK. Studies on the membrane integrity of human sperm treated with a new injectable male contraceptive. <i>Hum Reprod</i>. 2004 Aug;19(8):1826-30.- Chaudhury K, Guha SK. Electromechanical force and bioenergetics analysis of spermatozoa swimming past a male contraceptive implant RISUG. In: METMBS '05: Proceedings of the 2005 international conference on mathematics and engineering techniques in medicine and biological sciences. Valafar F et Valafar H, editors. 2005;326-329.- Chaudhury K, Sharma U, Jagannathan NR, Guha SK. Effect of a new injectable male contraceptive on the seminal plasma amino acids studied by proton NMR spectroscopy. <i>Contraception</i>. 2002 Sep;66(3):199-204.- Dominiak Z, Huras H, Kręcisz P, Krzeszowski W, Szymański P, Czarnecka K. Promising results in development of male contraception. <i>Bioorg Med Chem Lett</i>. 2021 Jun 1;41:128005.- Kumar S, Chaudhury K, Sen P, Guha SK. Topological analysis of a polymer based contraceptive using atomic force microscopy. In: Ibrahim F, Osman NAA, Usman J, Kadri NA (eds) 3rd Kuala Lumpur International Conference on Biomedical Engineering 2006. IFMBE Proceedings, vol 15. Springer, Berlin, Heidelberg; 2007.- Kumar, S., Roy, S., Chaudhury, K., Ghosh, D., Guha, S.K. (2008). Biochemical and ultrastructural changes in human sperm membrane system associated with polymeric male contraceptive-RISUG®. In: Abu Osman NA, Ibrahim F, Wan Abas WAB, Abdul Rahman HS, Ting HN (eds) 4th Kuala Lumpur International Conference on Biomedical Engineering 2008. IFMBE Proceedings, vol 21. Springer, Berlin, Heidelberg;2008.- Kumar S, Chaudhury K, Sen P, Guha SK. Quantitative analysis of surface micro-roughness alterations in human spermatozoa using atomic force microscopy. <i>J Microsc</i>. 2007 Aug;227(Pt 2):118-23.- Kumar S, Chaudhury K, Sen P, Guha SK. Topological alterations in human spermatozoa associated with the polyelectrolytic effect of RISUG. <i>Micron</i>. 2006;37(6):526-32.

	<ul style="list-style-type: none"> - Kumar S, Roy S, Chaudhury K, Sen P, Guha SK. Study of the micro-structural properties of RISUG--a newly developed male contraceptive. <i>J Biomed Mater Res B Appl Biomater.</i> 2008 Jul;86(1):154-61. - Roy S, Ghosh D, Guha SK. Polyelectrolyte polymer properties in relation to male contraceptive RISUG action. <i>Colloids Surf B Biointerfaces.</i> 2009 Feb 15;69(1):77-84. - Frankiewicz M, Połom W, Matuszewski M. Can the evolution of male contraception lead to a revolution? Review of the current state of knowledge. <i>Cent European J Urol.</i> 2018;71(1):108-113. - Huyghe E, Blanc A, Nohra J, Khedis M, Labarthe P, Rouge D, Plante P. Vasectomy and vas deferens contraceptive surgery: legal and technical aspects. <i>Progrès En Urologie: Journal De l'Association Française d'urologie et de La Société Française d'urologie.</i> Juin 2007;17(4):789-93. - Kanakis GA, Goulis DG. Male contraception: a clinically-oriented review. <i>Hormones (Athens).</i> 2015 Oct-Dec;14(4):598-614. - Lohiya NK, Manivannan B, Mishra PK, Pathak N. Vas deferens, a site of male contraception: an overview. <i>Asian J Androl.</i> 2001 Jun;3(2):87-95. - Thirumalai A, Amory JK. Emerging approaches to male contraception. <i>Fertil Steril.</i> 2021 Jun;115(6):1369-1376. - Yapar EA, Inal O. Pharmaceutical approaches and advancements in male contraception. <i>Trop J Pharm Res.</i> 2012 Dec;11(6):1013. - Abbe CR, Page ST, Thirumalai A. Male Contraception. <i>Yale J Biol Med.</i> 2020 Sep 30;93(4):603-613. - Guha SK. RISUG (reversible inhibition of sperm under guidance)--an antimicrobial as male vas deferens implant for HIV free semen. <i>Med Hypotheses.</i> 2005;65(1):61-4. - Jha RK, Jha PK, Guha SK. Smart RISUG: a potential new contraceptive and its magnetic field-mediated sperm interaction. <i>Int J Nanomedicine.</i> 2009;4:55-64. - Lohiya NK, Manivannan B, Bhande SS, Panneerdoss S, Garg S. Perspectives of contraceptive choices for men. <i>Indian J Exp Biol.</i> 2005 Nov;43(11):1042-7. - Thirumalai A, Page ST. Recent Developments in Male Contraception. <i>Drugs.</i> 2019 Jan;79(1):11-20.
Article inaccessible n = 8	<ul style="list-style-type: none"> - Eisenfrats K. Past, present, and future of vas-occlusive medical devices. In: 43rd American Society of Andrology Annual Meeting. United States. Ed. by Andrology. 2018;6:33. - Graham-King A. The trials and tribulations of male contraception. <i>Contract Pharma.</i> 2017;3. - Lohiya NK, Manivannan B, Mishra PK, Pathak N. Non-invasive reversible vas occlusion with styrene maleic anhydride: a possible alternative to vasectomy. Puri CP, VanLook PFA, Sachdeva G, Penhale C, editors. <i>Sexual and reproductive health, vol II: recent advances, future directions.</i> 2001:249-68. - Sen N. RISUG - the male contraceptive. <i>Current Science.</i> 2002 Juil;83(2):109-10. - Tritto G, Rrugia A, Erdei E, Guha SK. MIMIS and TREMS: innovation in male reproductive medicine and surgery. Multi-centric clinical trials in low cost clinical hubs. BenRafael (eds);2015:223-32. - Tulsiani DR, Abou-Haila A. Importance of male fertility control in family planning. <i>Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.</i> 2014;14(2):134-44. - Van Den Houdt F. The Vasalgel method. <i>Pharmaceutisch Weekblad.</i> 2017;152(7):5. - Anawalt BD, Page ST. Male contraception. <i>Endocrinology.</i> 2017; 1213-34.
Pas de lien avec le soin premier n = 1	<ul style="list-style-type: none"> - Guha SK. Robotic male vas deferens intraluminal injection system. Valafar F, Valafar H (eds). 2005;287-290.
Autres techniques n = 4	<ul style="list-style-type: none"> - Liu X, Li S. Vasal sterilization in China. <i>Contraception.</i> 1993 Sep;48(3):255-65. - Shafik A. Advances in male contraception. <i>Archives of Andrology.</i> 2000 Nov;45(3):155-167. - Waites GM. Male fertility regulation: the challenges for the year 2000. » <i>British Medical Bulletin.</i> 1993 Janv;49(1):210-21. - Cook LA, Van Vliet H, Lopez LM, Pun A, Gallo MF. Vasectomy occlusion techniques for male sterilization. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2007 Apr 18;(2):CD003991.

2. Détail des analyses méthodologiques

1) Analyse méthodologique des essais cliniques cas témoins selon la grille TREND

		Chaki S. P. et al. (2003)	Guha S. K. et al (1993)	Guha, S. K. et al. (1997)	Guha, S. K. et al. (1998)	Sharma et al. (2019)	Sharma et al. (2001)
TITLE AND ABSTRACT	1. Title and abstract	1	1	1	1	1	1
INTRODUCTION	2. Background	1	1	1	1	1	1
METHODS	3. Participants	1	1	1	0,5	1	0,5
	4. Interventions	1	1	1	1	1	1
	5. Objectives	1	1	1	1	1	1
	6. Outcomes	1	1	1	1	1	1
	7. Sample size	0	1	0	0	0	0
	8. Assignment method	0	0	0	0	0	0
	9. Blinding	0	0	0	0	0	0
	10. Unit of analysis	0	0	0	0	0	1
	11. Statistical methods	0,5	0	0	0	1	1
RESULTS	12. Participant flow	0,5	1	1	1	1	1
	13. Recruitment	0	0	0	0	1	1
	14. Baseline data	0	0	0	1	0	0
	15. Baseline equivalence	0	1	0	1	0	0
	16. Numbers analyzed	1	1	1	1	1	1
	17. Outcomes and estimation	1	1	0,5	0,5	1	1
	18. Ancillary analyses	1	1	1	1	1	1
	19. Adverse events	0	1	1	1	1	0
DISCUSSION	20. Interpretation	1	1	1	1	1	1
	21. Generalizability	0	0	0	0,5	1	1
	22. Overall evidence	0	0	1	1	1	1
SCORE		11/22	14/22	12,5/22	14,5/22	16/22	15,5/22

2) Analyse méthodologique de l'étude observationnelle selon la grille STROBE

		Buck et al (2020)
TITRE ET RÉSUMÉ	1. Titre et résumé	0,5
INTRODUCTION	2. Contexte/justification	1
	3. Objectifs	1
MÉTHODES	4. Conception de l'étude	1
	5. Contexte	1
	6. Population	1
	7. Variables	1
	8. Sources de données/mesures	1
	9. Biais	1
	10. Taille de l'étude	0
	11. Variables quantitatives	1
	12. Analyses statistiques	1
	RÉSULTATS	13. Population
14. Données descriptives		1
15. Données obtenues		1
16. Principaux résultats		1
17. Autres analyses		1
DISCUSSION	18. Résultats clés	1
	19. Limitations	1
	20. Interprétation	1
	21. "Généralisabilité"	1
AUTRE INFORMATION	22. Financement	0
SCORE		18,5/22

3) Analyse méthodologique des revues narratives selon la grille SANRA

	Khilwani et al. (2020)	Khourdaji et al. (2018)	Lohiya et al. (2014)	Tulsiani et al, (2008)
1. Justification de l'importance de l'article pour le lectorat	2	2	2	2
2. Énoncé d'objectifs concrets ou spécifiques ou formulation de questions	2	2	2	2
3. Description de la recherche documentaire	0	0	0	0
4. Référencement	2	2	2	2
5. Raisonnement scientifique	2	2	2	2
6. Présentation appropriée des données	1	1	1	1
SCORE	9/12	9/12	9/12	9/12

La contraception masculine via l'occlusion réversible des canaux déférents par hydrogel : bénéfices et limites, place attendue en soins premiers. Revue systématique de la littérature.

Introduction : L'occlusion des canaux déférents par hydrogel non hormonal (OD-IHNNH) est une technique de contraception masculine étudiée dans de nombreux travaux depuis 1979 mais dont la synthèse par une revue systématique n'a pas encore été réalisée.

Objectifs : Notre objectif principal est de décrire les bénéfices et les limites de cette méthode contraceptive. L'objectif secondaire est de déterminer sa place en soins premiers.

Matériel et méthode : Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature en interrogeant 4 bases de données internationales. Les données ont été extraites puis synthétisées. La qualité des articles a été évaluée par deux observateurs indépendants.

Résultats : Un total de 12 références ont été incluses. Parmi elles, 6 essais cliniques étudiaient le prototype RISUG®. Aucun effet secondaire grave n'a été reporté. Le statut azoospermique et l'absence de grossesse ont été reportés dans toutes les études. L'azoospermie apparaissait entre 1 et 6 mois post-injection et pour une durée de 3,8 ans de suivi maximal. Plusieurs limites étaient mises en évidence : la réversibilité non prouvée chez l'homme, l'incertitude concernant les effets indésirables à long terme, l'implantation par voie injectable, l'absence de protection contre les IST et la dépendance féminine induite sur le versant contraceptif.

Discussion : L'OD-IHNNH est une technique de contraception masculine novatrice, sûre, efficace, de longue durée d'action, qui pourrait apporter une solution supplémentaire pour le contrôle de la fertilité de la population mondiale. Des études de plus grande ampleur sont nécessaires pour évaluer sa réversibilité et conforter ces résultats en population générale. Si l'OD-IHNNH devenait une option contraceptive validée, alors le médecin généraliste pourrait occuper une place centrale dans l'information, la mise en place en ambulatoire et le suivi de ce traitement.

Mots clés : Contraception masculine, occlusion réversible des canaux déférents, RISUG®, Vasalgel™, hydrogel contraceptif.

Male contraception by reversible vas deferens occlusion with hydrogel: benefits and limitations, expected place in primary care. Systematic review of the literature.

Introduction: The occlusion of the vas deferens via injection of non-hormonal hydrogel (OD-INHH) is a male contraceptive technique that has been studied in numerous works since 1979 but there has not been any systematic review drawing these data together.

Objectives: Our main objective is to describe the benefits and limitations of this contraceptive method. The secondary objective is to determine its place in primary care.

Materials and methods: We conducted a systematic review of the literature searching 4 international databases. Data were extracted, appraised for quality and synthesized by two independent observers.

Results: A total of 12 references were included. Among them, 6 clinical trials studied the RISUG® prototype. No severe side effects were reported. Azoospermic status and absence of pregnancy were reported in all studies. Azoospermia appeared between 1 and 6 months post-injection and for a maximum period of 3.8 years of follow-up. Several limitations were highlighted: unproven reversibility in men, uncertainty regarding long-term side effects, injectable implantation, lack of protection against STIs, and female dependence induced on the contraceptive side.

Discussion: OD-INHH is an innovative, safe, effective, long-acting male contraceptive technique that may provide an additional solution for fertility control of the world population. Larger studies are needed to assess its reversibility and to confirm these results on the general population. If OD-INHH were to become a validated contraceptive option, then the general practitioner could occupy a central place in the information, ambulatory initiation and follow-up of this treatment.

Key words: Male contraception, reversible vas deferens occlusion, RISUG®, Vasalgel™, contraceptive hydrogel.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine Générale

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :
Faculté de Santé - Département Médecine Maïeutique et Paramédicaux
37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE

DIRECTEUR DE THÈSE : Pr Jean-Christophe POUTRAIN