

**UNIVERSITÉ DE NANTES**

---

**FACULTÉ DE MÉDECINE**

---

Année : 2020

N° 2020-64

**THÈSE**

pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

(DES de MÉDECINE GÉNÉRALE)

par

Joan DUPONT

né le 2 novembre 1989 à Montfermeil

---

Présentée et soutenue publiquement le 3 juillet 2020

---

**CONTRACEPTION MASCULINE THERMIQUE : REVUE SYSTÉMATIQUE DE LA  
LITTÉRATURE**

---

Président : Monsieur le Professeur Paul BARRIERE

Directeur de thèse : Docteur Roger MIEUSSET

## COMPOSITION DU JURY

---

Président du jury :

Monsieur le Professeur Paul BARRIERE

Membres du jury :

Madame le Professeur Florence BOITRELLE

Madame le Docteur Pauline JEANMOUGIN

Monsieur le Docteur Roger MIEUSSET (Directeur de thèse)

## REMERCIEMENTS

---

À Monsieur le Professeur Paul BARRIERE, vous me faites l'honneur de présider ce jury, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

À Madame le Professeur Florence BOITRELLE, vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance.

À Madame le Docteur Pauline JEANMOUGIN, vous avez accepté de faire partie de ce jury et de juger mon travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

À Monsieur le Docteur Roger MIEUSSET, j'ai été honoré de pouvoir travailler sous ta direction. Ce projet n'aurait jamais vu le jour sans ton aide précieuse et ton implication, je t'en remercie sincèrement.

À ma mère, pour les valeurs humaines que tu m'as transmises et qui m'aident à devenir un meilleur médecin.

À mon père, pour ton modèle d'utopie et d'optimisme que je m'efforce de suivre au quotidien.

À ma soeur, pour ton soutien et ta présence tout au long de mes études.

Aux ami.e.s qui ont magnifié ces années passées ensemble, et qui continuent de le faire par leur folie et leur poésie : Yassine, Lucille, Théo, Alix, Maxence, Domitille.

À Elise, pour ton aide à chaque étape de la préparation de ce travail, pour ton soutien moral et surtout pour tout le reste.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

---

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

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

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

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

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

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

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

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



## LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

---

**Tableau 1** : Répartition des articles exclus par critère d'exclusion après lecture du résumé ou du texte intégral.

**Figure 1** : Diagramme de flux pour revue systématique de la littérature sur une méthode de contraception masculine par augmentation de la température scrotale ou testiculaire inférieure à la température corporelle.

**Tableau 2** : Etudes incluses dans l'analyse qualitative ; Conception/Protocole/Modification thermique.

**Tableau 3** : Les différents moyens d'intervention utilisés pour augmenter la température testiculaire ; modification de température mesurée.

**Tableau 4** : Effets étudiés pour chaque étude incluse d'une augmentation de la température testiculaire inférieure à la température corporelle.

**Tableau 5** : Efficacité de l'effet inhibiteur de la spermatogenèse par élévation de la température testiculaire inférieure à celle du corps.

**Tableau 6** : Réversibilité de l'inhibition de la spermatogenèse suite à élévation de la température testiculaire inférieure à celle du corps.

**Tableau 7** : Efficacité contraceptive des techniques de contraception par élévation suprascrotale des testicules.

**Tableau 8** : Réversibilité de l'effet contraceptif des techniques de contraception par élévation suprascrotale des testicules.

# TABLE DES MATIERES

---

Remerciements.....	3
Liste des abréviations.....	5
Liste des tableaux et figures.....	6
Table des matières.....	7
Introduction.....	9
Matériel et Méthodes.....	13
<b>A) Sources d'information et équation de recherche.....</b>	<b>13</b>
<b>B) Critères d'éligibilité et d'exclusion.....</b>	<b>13</b>
<b>C) Sélection des articles.....</b>	<b>14</b>
<b>D) Extraction des données.....</b>	<b>15</b>
<b>E) Analyse de la qualité des études.....</b>	<b>15</b>
<b>F) Source de financement.....</b>	<b>15</b>
Résultats.....	16
<b>A) Sélection des articles.....</b>	<b>16</b>
<b>B) Description des articles sélectionnés.....</b>	<b>18</b>
1) Caractéristiques générales.....	18
2) Moyens d'intervention.....	21
3) Critères de jugement.....	24
<b>C) Détails des résultats.....</b>	<b>26</b>
1) Inhibition de la spermatogenèse.....	26
a) Efficacité d'inhibition de la spermatogenèse.....	26
i. Quantité et mobilité des spermatozoïdes.....	27
ii. Morphologie des spermatozoïdes.....	31
iii. Histologie testiculaire.....	33
b) Réversibilité de l'effet inhibiteur de la spermatogenèse.....	33
i. Quantité de spermatozoïdes.....	34
ii. Mobilité des spermatozoïdes.....	34
iii. Morphologie des spermatozoïdes.....	34
iv. Histologie testiculaire.....	35
2) Effet contraceptif.....	38

a) Efficacité contraceptive.....	38
b) Réversibilité de l'effet contraceptif.....	40
3) Innocuité.....	42
a) Innocuité pour l'homme sur le plan général.....	42
i. Libido et sexualité.....	42
ii. Hormones plasmatiques.....	42
iii. Autres.....	43
b) Innocuité pour l'homme sur le plan local.....	43
i. Lésions cutanées.....	43
ii. Confort du dispositif.....	43
iii. Volume testiculaire.....	43
iv. Volume de sperme.....	44
c) Innocuité pour la qualité du noyau des spermatozoïdes.....	44
D) Limites et biais des études.....	45
Discussion.....	47
A) Résultats principaux et implications.....	47
B) Limites de ce travail.....	53
Conclusion.....	55
Bibliographie.....	57
Annexe n°1.....	63
Annexe n°2.....	69
Annexe n°3.....	73
Résumé.....	76
Mots-clés .....	76

## INTRODUCTION

---

Depuis l'invention des premières contraceptions hormonales dans les années 1960 et jusqu'à nos jours, les méthodes contraceptives sont restées essentiellement féminines<sup>1,2</sup>. Deux méthodes de contraception masculine couramment utilisées sont le préservatif masculin et le *coitus interruptus* (ou technique du retrait)<sup>3</sup>, avec une efficacité connue comme très modeste pour les deux<sup>4-7</sup>. La vasectomie, très efficace, reste une technique de stérilisation et non de contraception car irréversible pour une part importante des hommes<sup>8,9</sup>. Pourtant on observe la croissance d'un intérêt pour le partage de la charge contraceptive dans les couples<sup>10,11</sup>, et de plus en plus de femmes et d'hommes se disent favorables à l'utilisation d'une contraception masculine<sup>12</sup>. Une étude internationale publiée en 2000 a montré qu'une majorité de femmes aurait confiance en leur partenaire masculin pour assurer la charge contraceptive si une « pilule masculine » existait<sup>13</sup>. En ce qui concerne les contraceptions féminines existantes, nous savons que chaque technique a ses avantages et ses inconvénients, des efficacités variables, des effets secondaires non négligeables et des contre-indications. De plus un nombre croissant de femmes se disent réticentes à l'utilisation d'hormones contraceptives<sup>14</sup>. Parallèlement nous observons en France un nombre toujours important de grossesses non souhaitées, représentant un tiers de l'ensemble des grossesses<sup>15</sup>, et un nombre stable d'interruptions volontaires de grossesse (environ 220 000 par an)<sup>16</sup>. Au début des années 2000, 65% des grossesses non désirées étaient survenues malgré l'utilisation d'un contraceptif, témoignant un manque d'efficacité contraceptive globale toutes méthodes confondues<sup>17</sup>.

En France c'est dans le contexte d'explosion des méthodes contraceptives féminines, et des mouvements féministes contemporains, qu'un groupe d'hommes a créé en 1977 l'ARDECOM (Association pour la Recherche et le Développement de la Contraception Masculine)<sup>18</sup>. Son objectif était, comme son nom l'indique, de promouvoir la contraception masculine sur le plan de la recherche scientifique mais également sur le plan de son accessibilité à la population. Dans le monde, des équipes de recherche s'intéressaient déjà depuis les années 1950 à des méthodes de contraception de longue durée efficaces et réversibles destinées aux hommes avec deux principales voies de

recherche (hors techniques invasives) : la contraception médicamenteuse (hormonale principalement) et la contraception thermique.

L'idée d'une « pilule » pour homme a suscité et continue de susciter beaucoup d'intérêt dans l'opinion publique<sup>11,12,19</sup>. De nombreuses molécules ont été testées sur des modèles animaux puis chez l'homme. Malheureusement la contraception hormonale masculine reste en 2020 compliquée à mettre en place, avec un taux de bons répondeurs de 70% et des effets secondaires parfois contraignants<sup>20,21</sup>. Par ailleurs la durée maximale d'utilisation recommandée à ce jour est de 18 mois en ce qui concerne l'énanthate de testostérone, durée correspondante à celle utilisée pour les études de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)<sup>22,23</sup> ; l'undécanoate de testostérone a été évalué jusqu'à 24 mois dans les études chinoises<sup>24</sup>.

En parallèle des recherches se sont intéressées à l'inhibition de la spermatogenèse par une augmentation de la température testiculaire. En effet, un principe de base observé chez beaucoup de mammifères terrestres dont l'homme, est que la température testiculaire est inférieure à la température centrale du corps<sup>25</sup>. Deux systèmes thermorégulateurs complexes sont impliqués pour évacuer la chaleur produite par le métabolisme très élevé du testicule (multiplications cellulaires très nombreuses) : 1) le plexus pampiniforme, situé dans le cordon spermatique, qui permet un échange vasculaire de chaleur à contre-courant entre l'artère testiculaire et les multiples veines et veinules du plexus pampiniforme, induisant un refroidissement du sang artériel arrivant au testicule ; 2) le scrotum qui permet, grâce à la succession de gradients de température une évacuation de la chaleur vers l'extérieur par rayonnement et convection passive. Les gradients de température impliqués étant du plus chaud vers le plus froid (pour un environnement thermique neutre de 20 à 25°C) : corps → testicule → cavité intrascrotale → paroi scrotale → environnement. Le sens de ces gradients peut se modifier en cas de température environnementale élevée, la sudation scrotale intervient alors pour augmenter l'évacuation de chaleur. Du fonctionnement correct de cette thermorégulation dépend la température du testicule inférieure de 3 à 5°C de celle du corps chez l'homme<sup>26</sup> ; elle est un pré-requis physiologique indispensable à une spermatogenèse normale.

En 1893 Griffith décrit pour la première fois sur des chiens adultes que positionner les testicules dans l'abdomen (cryptorchidie induite chirurgicalement) entraîne une

altération du fonctionnement de la spermatogénèse<sup>27</sup>. Son hypothèse principale pour expliquer cette altération est la hausse de la température testiculaire en position abdominale comparée à la position scrotale physiologique. Cette hypothèse a été confirmée par de nombreuses études au cours du 20<sup>ème</sup> siècle sur d'autres mammifères (souris<sup>28-30</sup>, rat<sup>31-33</sup>, lapin<sup>34,35</sup>, mouton<sup>36-38</sup>, cheval<sup>39</sup>, porc<sup>40,41</sup>) soit par un apport de chaleur externe, soit par une isolation thermique du scrotum, soit par une cryptorchidie induite chirurgicalement (sur le modèle de Griffith).

Chez l'Homme ce sont MacLeod et Hotchkiss, qui publient pour la première fois en 1941 une étude montrant l'inhibition de la spermatogénèse par augmentation de la température corporelle des hommes au-dessus de 37°C ; ils utilisent pour cela une cabine de fièvre chauffée à 43°C<sup>42</sup>. Par la suite cette inhibition sera reproduite et précisée par d'autres études interventionnelles utilisant une application de chaleur en regard du scrotum (bain d'eau chaude, résistance électrique)<sup>43,44</sup>. Des études observationnelles ou interventionnelles montrent également l'effet délétère sur la spermatogénèse d'une exposition répétée à la chaleur élevée environnementale (exposition professionnelle à la chaleur<sup>45-47</sup>, sauna<sup>48-50</sup> ou locale (couverture chauffante, ordinateur portable)<sup>51,52</sup>. Par ailleurs la fièvre<sup>53,54</sup> et certaines pathologies spécifiques du testicule associées à une élévation de température testiculaire (cryptorchidie, varicocèle) peuvent aussi contribuer à altérer la spermatogénèse<sup>25,55-58</sup>.

Un autre principe observé chez l'animal puis chez l'homme, est la réversibilité de l'effet inhibiteur de la spermatogénèse à l'arrêt de l'exposition à une élévation de température testiculaire<sup>43,44,48</sup>. En effet les hommes exposés dans ces études récupèrent une spermatogénèse normale après l'arrêt de l'exposition ; notons que pour les élévations de température testiculaire supérieures à 37°C les expositions sont de courte durée (inférieure à 15 jours). Certains auteurs introduisent alors l'idée d'une possible technique de contraception masculine efficace, réversible, et sans danger, médiée par une élévation répétée de la température testiculaire : la contraception masculine thermique (CMT)<sup>44</sup>.

Deux grands modèles expérimentaux se distinguent dans les études de 1960 à nos jours : ceux induisant une élévation de la température testiculaire (ETT) de forte intensité (supérieure à celle du corps, 38 à 42°C) et ceux induisant une ETT de faible intensité (inférieure à celle du corps, <37°C). Le modèle avec ETT de forte intensité nécessite un

apport de chaleur par une source externe ; les durées quotidiennes étudiées sont de courte durée (moins d'une heure par jour)<sup>43,44,48,59,60</sup>. Pour obtenir une ETT de faible intensité, ne dépassant pas 37°C, le modèle interventionnel utilise le corps comme seule source de chaleur. Les dispositifs ont alors pour rôle de modifier la thermorégulation physiologique des testicules par différents mécanismes. Outre le fait que l'ETT de forte intensité nécessite un équipement plus complexe que celle à faible intensité, certains effets secondaires locaux connus tels que la sudation induite (avec augmentation du risque de mycose cutanée), ainsi que de potentiels effets délétères irréversibles sur le tissu testiculaire, la rend peu acceptable en l'état actuel des connaissances.

Le modèle interventionnel d'ETT à faible intensité a intéressé pour sa part plusieurs scientifiques dans le monde, dont en France le Docteur Roger Mieuxet, andrologue au CHU de Toulouse, qui étudie et prescrit depuis plusieurs décennies une CMT pour les couples le désirant<sup>61,62</sup>. Devant l'absence de document de synthèse récent sur ce sujet spécifique lors d'une recherche initiale et en sachant que cette méthode était déjà utilisée par certains couples, j'ai souhaité réaliser, sous la direction de Roger Mieuxet, une revue systématique de la littérature des études ayant analysé les effets d'une élévation de la température testiculaire de faible intensité sur la spermatogenèse chez l'homme dans une perspective contraceptive. Les questionnements sous-jacents que nous souhaitons aborder sont :

- Quelles sont les différentes méthodes étudiées d'ETT de faible intensité ?
- Quelle est l'efficacité d'inhibition de la spermatogenèse de ces différentes méthodes ?
- Quelle est l'efficacité contraceptive pendant l'exposition ?
- Quelle est la réversibilité des différents effets à l'arrêt de l'exposition ?
- Quelle est l'innocuité pendant et après l'exposition ?

## MATERIEL ET METHODES

---

Nous avons effectué une revue systématique de la littérature des études interventionnelles utilisant une élévation modérée de la température testiculaire (inférieure à celle du corps) dans un but d'inhibition de la spermatogenèse voire dans un but contraceptif, ainsi que la réversibilité des effets et l'innocuité de l'intervention.

Nous avons suivi les critères PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis)<sup>63,64</sup> recommandés pour la réalisation des revues systématiques de littérature.

### **A) Sources d'information et équation de recherche**

La première source d'information utilisée était la base de données internationale MedLine via son moteur de recherche PubMed. Les mots clés utilisés étaient issus du Medical Subject Heading (MeSH).

L'équation de recherche utilisée était la suivante :

*(((hot temperature[MeSH Terms]) OR heat[MeSH Terms]) OR Body Temperature[MeSH Terms])) AND (((male contraception[MeSH Terms]) OR contraceptive devices, male[MeSH Terms]) OR Male Fertility[MeSH Terms]) OR spermatogenesis[MeSH Terms])*

La deuxième source d'information était la lecture des références bibliographiques des articles inclus. Les articles de ces références ont été obtenus à l'aide du moteur de recherche Google Scholar. Des références connues des auteurs pouvaient être ajoutées si elles n'avaient pas déjà été identifiées.

Tous les titres sélectionnés ont été triés et référencés avec le logiciel ZOTERO.

### **B) Critères d'éligibilité et d'exclusion**

Les critères d'éligibilité des articles étaient :

- Population : humains de sexe masculin, en bonne santé et en âge de procréer,
- Intervention : augmentation de la température testiculaire, sans dépasser la température physiologique du corps humain, soit au maximum 37,0°C,
- Critères de jugement (au moins un) : mesure de l'effet inhibiteur sur la spermatogenèse, de l'efficacité contraceptive, de la réversibilité des effets et de l'innocuité,

- Date de publication : pas de limite d'ancienneté définie et articles publiés jusqu'au 4 février 2020 (date de la dernière recherche PubMed),
- Type d'article : rapport d'étude interventionnelle originale,
- Langue : anglais.

Les critères d'exclusion des articles étaient :

→ Type d'article :

- Etude observationnelle,
- Revue systématique ou narrative de littérature,
- Commentaire d'article original ou lettre à l'éditeur,
- Communication écrite de congrès.

→ Population d'étude :

- Non humaine,
- Sexe féminin,
- Sujet avec pathologie andrologique (ex : varicocèle, cryptorchidie, infertilité) ou pathologie générale,
- Sujet non en âge de procréer.

→ Intervention :

- Induisant systématiquement une augmentation de température testiculaire ou scrotale supérieure à la température corporelle (37°C),
- Induisant une diminution de la température testiculaire ou scrotale,
- Induisant une modification de la température environnementale ou du corps entier (dont la fièvre).

→ Critère de jugement : Absence d'évaluation de la spermatogenèse.

### **C) Sélection des articles**

Nous avons effectué une première sélection sur titre des références de PubMed en suivant les critères d'éligibilité.

À partir de cette première sélection, nous avons appliqué les critères d'exclusion au résumé puis à l'article en texte intégral. Un article était exclu dès l'identification d'un critère d'exclusion, sans lecture du texte intégral si le critère d'exclusion était identifié avec

certitude dans le résumé. En cas de doute ou d'absence de critère d'exclusion dans le résumé, l'article en texte intégral était analysé.

La même procédure a été appliquée aux listes des références bibliographiques issues des articles inclus.

L'exclusion et l'inclusion de chaque article ont été discutées par l'investigateur principal et le co-investigateur (directeur de thèse).

#### **D) Extraction des données**

Un formulaire d'extraction sous forme de tableau a été utilisé pour extraire les données de chaque étude incluse avec : Nom du premier auteur, année de publication, pays, type d'étude, population, taille d'échantillon, protocole interventionnel, mesure de la température scrotale ou testiculaire, modalités d'évaluation de l'inhibition de la spermatogenèse, modalités d'évaluation de l'efficacité contraceptive, principaux résultats sur la spermatogenèse et sur l'efficacité contraceptive, réversibilité (de l'inhibition de la spermatogenèse), effets indésirables, limites et biais de l'étude.

Les données extraites par l'investigateur principal ont été discutées et argumentées avec le co-investigateur (directeur de thèse).

#### **E) Analyse de la qualité des études**

Chaque étude a fait l'objet d'une analyse de sa qualité en identifiant ses limites et ses biais. Aucune échelle standardisée n'a été identifiée comme pertinente pour analyser la qualité des études interventionnelles avec ou sans contrôle historique.

#### **F) Source de financement**

Aucun financement n'a été perçu pour la réalisation de cette revue.

# RESULTATS

---

## A) Sélection des articles

L'équation de recherche utilisée dans PubMed a permis d'identifier 84 références sur 668 références par la lecture du titre. Cinquante et une références supplémentaires ont été identifiées notamment par la lecture des références bibliographiques des articles inclus. Après lecture du résumé et si nécessaire de l'article complet, 119 références présentaient au moins un critère d'exclusion et ont donc été exclues (voir **Tableau 1**). Deux références ont également été exclues dans un second temps. Il s'agissait de deux essais croisés évaluant l'effet du port de sous-vêtement lâche ou serré sur la spermatogenèse<sup>65,66</sup> à la lumière d'une étude précédente rapportant une élévation de la température scrotale lors du port de sous-vêtements serrés<sup>67</sup>. Dans les deux études exclues, les sous-vêtements n'étaient pas portés dans un but contraceptif mais dans celui d'évaluer le port d'un certain type de sous-vêtement comme facteur de risque d'infertilité. Ainsi nous avons considéré que le modèle interventionnel de ces études n'était pas pertinent pour cette revue.

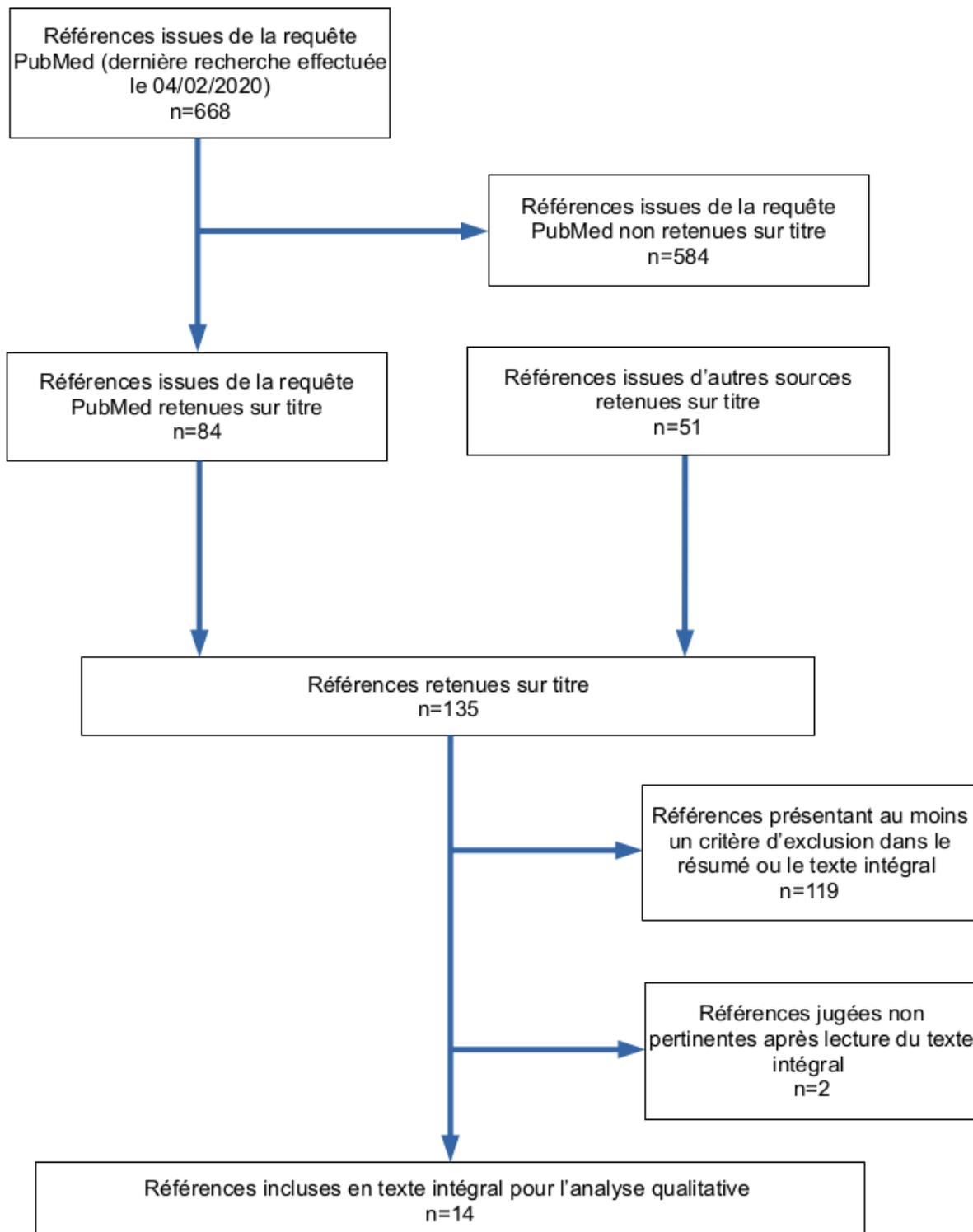
Le détail des références exclues classées par source d'information et par motif d'exclusion est présenté dans les **Annexes n°1** et **n°2**.

**Tableau 1** : Répartition des articles exclus par critère d'exclusion après lecture du résumé ou du texte intégral

Critère d'exclusion	Nombre d'articles
Etude observationnelle et/ou épidémiologique	15
Commentaire ou lettre à l'éditeur à propos d'un article original	3
Article narratif	31
Article de revue de littérature	9
Population non humaine	10
Pathologie associée	16
Modification de la température environnementale	11
Augmentation de la température scrotale ou testiculaire supérieure à 37°C	13
Abaissement de la température scrotale ou testiculaire	2
Absence d'évaluation de la spermatogenèse	2
Référence hors-sujet	2
Référence non trouvée (absence de résumé ou d'article disponible)	5

Au total quatorze articles ont été inclus pour l'analyse qualitative. Le processus de sélection est résumé dans le diagramme de flux (voir **Figure 1**).

**Figure 1** : Diagramme de flux pour revue systématique de la littérature sur une méthode de contraception masculine par augmentation de la température scrotale ou testiculaire inférieure à la température corporelle.



## **B) Description des articles sélectionnés**

### **1) Caractéristiques générales**

Les quatorze articles inclus ont été publiés entre 1965 et décembre 2019.

Ces articles rapportent : 12 essais cliniques avec contrôle historique (valeurs contrôles établies sur les mêmes hommes avant intervention) ; 2 études consistant à faire des analyses complémentaires sur des échantillons de sperme recueillis lors d'une étude précédente (celle de **Ahmad et al 2012**<sup>74</sup>).

Les populations d'étude sont des hommes en âge de procréer et en bonne santé, allant de 5 à 28 individus par étude. Les hommes avaient tous des spermogrammes de départ normaux.

Ces études ont été réalisées en France (7 articles), États-Unis (4 articles), Égypte (2 articles) et Indonésie (1 article).

Les articles ont tous été publiés dans des revues médicales avec comité de lecture. Les spécialités représentées par ces revues sont la médecine de la reproduction (5 articles), l'andrologie (4 articles), la gynécologie (2 articles), la contraception (2 articles). Un article a été publié dans une revue généraliste.

Le **Tableau 2** décrit pour les quatorze articles : le premier auteur, l'année de publication, le pays d'étude, le journal de publication, la conception de l'étude, le protocole d'augmentation de la température testiculaire et la modification des températures scrotales ou testiculaires lorsque celles-ci ont été mesurées.

**Tableau 2 : Etudes incluses dans l'analyse qualitative (1/2)**  
**Conception/Protocole/Modification thermique**

<b>Auteur</b> <b>Année de publication</b> <b>Pays</b> <b>Journal de publication</b>	<b>Conception de l'étude</b> <b>Populations</b>	<b>Protocole d'augmentation de la température testiculaire</b>	<b>Modification des températures scrotales ou testiculaires</b>
<b>Rock et al</b> <sup>68</sup> <i>(1965)</i> Etats-Unis American Journal of Obstetrics & Gynecology	Essai clinique non randomisé, contrôle historique Sujets sains euspermiqes entre 18 et 35 ans, N=7	Port en quasi-continu d'un sous-vêtement thermiquement isolant (plusieurs modèles en coton, nylon, toile ciré et papier tissu) pendant 6 semaines consécutives et jusqu'à 14 semaines pour un sujet	Augmentation moyenne de la température intrascrotale de 1°C lors du port
<b>Robinson et al</b> <sup>69</sup> <i>(1967)</i> Etats-Unis Obstetrics and Gynecology	Essai clinique non randomisé, contrôle historique Sujets sains euspermiqes entre 19 et 43 ans, N=10	Port d'un sous-vêtement thermiquement isolant (une couche de toile cirée fine associée à plusieurs couches de papier tissu) durant les heures d'éveil pendant 6 à 11 semaines consécutives	Augmentation moyenne de la température intrascrotale de 0,8°C après 30 min de port
<b>French et al</b> <sup>79</sup> <i>(1973)</i> Etats-Unis Andrologie	Essai clinique non randomisé, contrôle historique Sujets sains euspermiqes entre 18 et 35 ans, N=5	Auto-augmentation de la température scrotale par une technique de biofeedback 15 ou 30 min par jour pendant 5 jours consécutifs	Augmentation de la température scrotale de 0,5°C à 4,0°C en fonction des sujets et des jours. Un sujet n'a pu augmenter la température scrotale qu'à partir du 3ème jour
<b>Mieusset et al</b> <sup>70</sup> <i>(1985)</i> France Fertility and Sterility	Essai clinique non randomisé, contrôle historique Sujets sains euspermiqes entre 23 et 31 ans, N=14	Elévation des testicules en position suprascrotale par un dispositif en coton durant les heures d'éveil et pendant 7 à 12 mois consécutifs	Non mesurée
<b>Mieusset et al</b> <sup>71</sup> <i>(Janvier 1987)</i> France Fertility and Sterility	Essai clinique non randomisé, contrôle historique Sujets sains euspermiqes entre 25 et 35 ans, population identique à l'étude de <b>Mieusset et al</b> de 1985 <sup>70</sup> avec 5 sujets supplémentaires, N=19	Elévation des testicules en position suprascrotale par un dispositif en coton durant les heures d'éveil et pendant 6 à 24 mois consécutifs	Non mesurée
<b>Mieusset et al</b> <sup>72</sup> <i>(Août 1987)</i> France International Journal of Andrology	Essai clinique non randomisé, contrôle historique Sujets sains euspermiqes entre 27 et 35 ans, population identique à l'étude de <b>Mieusset et al</b> de 1985 <sup>70</sup> avec 5 sujets supplémentaires, N=19	Elévation des testicules en position suprascrotale par un dispositif en coton (2 modèles) 15 heures par jour +/-1h pendant 7 à 49 mois consécutifs	Non mesurée
<b>Shafik</b> <sup>75</sup> <i>(1991)</i> Egypte Advances in Contraceptive Delivery Systems	Essai clinique non randomisé, contrôle historique Sujets sains euspermiqes, en couple, ayant déjà eu 5 à 8 enfants, entre 36 et 43 ans, N=28	Elévation des testicules en position suprascrotale soit chirurgicalement par suture des testicules (N=15), soit par le port d'un sous-vêtement suspensoir adapté 24 heures par jour (N=13), pendant 12 mois consécutifs	Augmentation moyenne de la température testiculaire de 1,8°C lors de la suspension testiculaire (deux techniques confondues)

**Tableau 2 : Etudes incluses dans l'analyse qualitative (2/2)**  
**Conception/Protocole/Modification thermique**

<b>Auteur</b> <b>Année de publication</b> <b>Pays</b> <b>Journal de publication</b>	<b>Conception de l'étude</b> <b>Populations</b>	<b>Protocole d'augmentation de la température testiculaire</b>	<b>Modification des températures</b> <b>scrotales ou testiculaires</b>
<b>Shafik</b> <sup>76</sup> (1992) Egypte  Contraception	Essai clinique non randomisé, contrôle historique Sujets sains euspermiqes en couple ayant déjà eu 3 à 7 enfants, entre 32 et 47 ans, N=14	Elévation des testicules en position suprascrotales par un dispositif en polyester 24 heures par jour pendant 12 mois consécutifs	Augmentation moyenne de la température scrotale de 1,8°C lors du port du dispositif
<b>Mieusset et al</b> <sup>73</sup> (1994) France  International Journal of Andrology	Essai clinique non randomisé, contrôle historique Sujets sains euspermiqes, entre 23 et 34 ans, N=9	Elévation des testicules en position suprascrotales par un dispositif en coton 15 heures par jour (+/-1h) pendant 6 à 24 mois consécutifs Deux modèles de dispositif similaires à ceux de <b>Mieusset et al (août 1987)</b> <sup>72</sup>	Non mesurée
<b>Moeloek</b> <sup>77</sup> (1995) Indonésie  Medical Journal of Indonesia	Essai clinique non randomisé, contrôle historique Sujets sains euspermiqes, entre 21 et 45 ans, N=10	Elévation des testicules en position suprascrotales par un dispositif en polyester 24 heures par jour pendant 6 mois consécutifs,  <i>Serait similaire à celui utilisé par <b>Shafik (1992)</b></i> <sup>76</sup>	Non mesurée
<b>Wang et al</b> <sup>78</sup> (1997) Etats-Unis  Fertility and Sterility	Essai clinique non randomisé, contrôle historique Sujets sains euspermiqes, entre 23 et 44 ans, N=21	Elévation des testicules en position suprascrotales par un dispositif en polyester (3 modèles : simple couche de polyester, double couche de polyester, ou simple couche de polyester avec une couche d'aluminium), en moyenne plus de 23 heures par jour, pendant 52 semaines consécutives, sauf le groupe 3 dont l'exposition s'arrête entre 24 et 32 semaines	Augmentation significative de la température scrotale de 0.8 à 1°C pendant le port des dispositifs (P<0.001) sans précision pour chaque type de dispositif
<b>Ahmad et al</b> <sup>74</sup> (2012) France  Fertility and Sterility	Essai clinique non randomisé, contrôle historique Sujets sains euspermiqes, pères d'au moins un enfant, entre 25 et 35 ans, N=5	Elévation des testicules en position suprascrotales par un dispositif en coton 15 heures par jour (+/-1h), durant 120 jours consécutifs  <i>Dispositif issu du prototype utilisé par <b>Mieusset et al (1994)</b></i> <sup>73</sup>	Non mesurée
<b>Abdelhamid et al</b> <sup>85</sup> (Juin 2019) France  Reproductive Biology	Utilisation d'échantillons de sperme congelé lors de l'étude de <b>Ahmad et al (2012)</b> <sup>74</sup> , N=5, (groupe témoin d'hommes fertiles pour analyse spécifique)	Idem <b>Ahmad et al (2012)</b> <sup>74</sup>	Sans objet
<b>Abdelhamid et al</b> <sup>83</sup> (Décembre 2019) France  Translational Andrology and Urology	Utilisation d'échantillons de sperme préparé et stocké lors de l'étude de <b>Ahmad et al (2012)</b> <sup>74</sup> , N=5, (groupe témoin d'hommes fertiles pour analyse spécifique)	Idem <b>Ahmad et al (2012)</b> <sup>74</sup>	Sans objet

## 2) Moyens d'intervention

Nous pouvons classer les études en quatre groupes selon le moyen d'intervention visant à augmenter la température testiculaire :

- Isolation thermique du scrotum,
- Surélévation des testicules par dispositif externe sans polyester ou par chirurgie,
- Surélévation des testicules par dispositif externe avec polyester,
- Autre technique.

**Rock et al (1965)**<sup>68</sup> expérimentent plusieurs dispositifs d'isolation thermique du scrotum. Les premiers modèles sont des boxers en coton et nylon ou coton ordinaire avec l'ajout de matières isolantes sur la partie antérieure composées de plastique et papier tissu ("paper tissue"). Secondairement ils utilisent un dispositif sportif avec une poche antérieure dans laquelle est insérée la pièce isolante composée de deux couches de toile cirée, d'une couche de plastique et d'une couche de papier tissu. Deux ans après **Robinson et al (1967)**<sup>69</sup> utilisent un dispositif assez similaire avec de meilleures performances isolantes. Ils utilisent un dispositif de sport de type coquille où la partie protectrice dure est remplacée par une pièce isolante composée d'une couche de toile cirée fine associée à plusieurs couches de papier tissu.

Dans les études publiées en 1985<sup>70</sup> et janvier 1987<sup>71</sup>, **Mieusset et al** expérimentent un premier dispositif permettant une augmentation de la température des testicules par leur surélévation en position suprascrotale. Le dispositif en coton, issu d'un sous-vêtement de sport ajusté, est modifié avec la création d'un orifice sur l'avant permettant à l'homme d'extérioriser le pénis et la peau du scrotum. La mise en place du dispositif induit le déplacement des testicules vers le haut et leur placement à la partie supérieure de la racine du pénis à l'abouchement du canal inguinal (position suprascrotale). Tous les volontaires ont réussi à placer les testicules dans cette position de façon durable tous les jours pendant les heures d'éveil.

Dans l'étude publiée en août 1987<sup>72</sup>, **Mieusset et al** utilisent deux modèles de dispositif. Le modèle n°1 est celui décrit dans les deux études précédentes. Cependant, du fait de l'élasticité du tissu, les testicules ont tendance à redescendre de la position

suprascrotale au cours de la journée. Ainsi, à l'initiative de certains volontaires, un anneau de matériau souple encerclant l'orifice du dispositif est ajouté, permettant un meilleur maintien des testicules (modèle n°2). Ces deux dispositifs sont utilisés dans l'étude publiée en 1994<sup>73</sup>. **Ahmad et al**, dans leur étude publiée en 2012<sup>74</sup> (et dont R. Mieusset est co-auteur) utilisent également ce dispositif qui a vraisemblablement bénéficié d'améliorations en termes de confort et de qualité du maintien des testicules, R. Mieusset ayant poursuivi le développement de cette technique sur les 20 années séparant ces études. Les améliorations apportées au dispositif ne sont pas détaillées par les auteurs.

En parallèle, **Shafik** dans son étude publiée en 1991<sup>75</sup> expérimente la surélévation des testicules en position suprascrotale soit par méthode chirurgicale soit par dispositif externe :

→ La méthode chirurgicale consiste à soulever manuellement les testicules dans la poche inguinale (entre le muscle oblique externe et la couche profonde de l'aponévrose superficielle), puis à les fixer dans cette position par 2 à 3 points de suture entre la peau et les tuniques du testicule. L'intervention est réalisée sous anesthésie locale sans ouverture cutanée. L'homme porte un suspensoir des testicules pendant la phase de cicatrisation suivant l'intervention, puis les points de sutures sont retirés après 2 semaines.

→ Le dispositif externe est constitué d'un tissu non extensible bien ajusté au scrotum, contenant deux compartiments, chacun ayant une balle en tissu remplie de coton fixée au fond. La taille de ces balles est approximativement similaire à celle du testicule. L'enveloppe en tissu et les balles sont fabriquées sur mesure pour s'adapter à l'anatomie de chaque individu. Par effet mécanique, les testicules sont ainsi repoussés vers le haut dans la poche inguinale. Pendant la période de port du dispositif (1 an) l'emplacement correct des testicules est vérifié tous les 15 jours.

Seul **Shafik**<sup>75</sup> utilise une méthode chirurgicale de suspension des testicules, et les résultats sont donnés de façon globale sans distinction entre groupe "chirurgical" et groupe "dispositif externe". On ne peut donc pas classer la méthode chirurgicale dans un groupe d'intervention distinct.

En 1992 **Shafik** publie une étude expérimentant un autre dispositif de surélévation testiculaire cette fois en polyester (polyéthylène téréphtalate)<sup>76</sup>. Il s'agit d'un suspensoir en tissu adapté à chaque individu, englobant le scrotum, laissant le pénis à découvert, et

fixée à la taille par une ceinture. La ceinture est attachée de telle sorte que le dispositif élève les testicules vers l'abdomen.

**Moeloek**, dans son étude publiée en 1995<sup>77</sup>, utilise une écharpe scrotale également en polyester, laissant le pénis à découvert. Sans décrire spécifiquement le dispositif, l'auteur renvoie à l'article de **Shafik (1992)**<sup>76</sup>, nous laissant supposer qu'il s'agit du même dispositif.

**Wang et al**, dans leur étude publiée en 1997<sup>78</sup>, expérimentent un dispositif en polyester, issu d'un sous-vêtement de sport modifié ("Athletic support, Bike Athletic Company, Knoxville, TN"), permettant une élévation des testicules vers l'abdomen. Les dispositifs sont ajustés à chaque individu. Du matériau isolant thermique est ajouté à l'avant du dispositif avec 3 groupes distincts : simple couche de polyester (groupe 1), simple couche de polyester imprégné en aluminium (groupe 2) et double couche de polyester (groupe 3). Les auteurs ne donnent pas plus de précision sur le mécanisme de surélévation testiculaire. Ce dispositif est par ailleurs le seul à associer une surélévation des testicules et une isolation thermique du scrotum.

Une étude reste à distinguer du fait de la particularité de son intervention. Dans l'étude de **French et al** publiée en 1973<sup>79</sup>, l'augmentation de température scrotale est obtenue par une technique de biofeedback autogène. Il s'agit d'une augmentation de la température d'une zone du corps induite par le patient lui-même grâce à une technique de méditation (méthode de Jacobson) et à un capteur thermique cutané qui indique à l'homme la température de cette zone en temps réel. Après un entraînement de 4 semaines pour augmenter la température de la paume de la main d'au moins 3°C, les hommes induisent une augmentation similaire de la température scrotale. Le capteur thermique est placé à la surface ventrale médiane du scrotum. Ces séances sont de 30 minutes par jour pour quatre hommes, et 15 minutes par jour pour le cinquième homme, pendant 5 jours au total. Ce modèle expérimental est tout à fait atypique, mais l'objectivation de l'augmentation de température, associé à une étude précise de la spermatogenèse avant et après intervention en fait une étude informative pour cette revue de littérature.

Le **Tableau 3** regroupe les études en fonction de leur moyen d'intervention respectif, et précise la modification moyenne de température scrotale ou testiculaire lorsqu'elle a été mesurée. La raison pour laquelle nous distinguons les dispositifs sans ou

avec polyester est liée à un possible effet secondaire de la matière polyester que nous aborderons dans la Discussion.

**Tableau 3** : Les différents moyens d'intervention utilisés pour augmenter la température testiculaire ; modification de température mesurée

Moyen d'intervention	Etudes	Modification moyenne de température
Isolation thermique du scrotum par dispositif sans polyester	<b>Rock et al (1965)</b> <sup>68</sup>	+1,0°C (température intrascrotale)
	<b>Robinson et al (1967)</b> <sup>69</sup>	+0,8°C (température intrascrotale)
Localisation suprascrotale des testicules par dispositif sans polyester ou par chirurgie	<b>Mieusset et al (1985)</b> <sup>70</sup>	*
	<b>Mieusset et al (janvier 1987)</b> <sup>71</sup>	*
	<b>Mieusset et al (août 1987)</b> <sup>72</sup>	*
	<b>Shafik (1991)</b> <sup>75</sup>	+1,8°C (température testiculaire)
	<b>Mieusset et al (1994)</b> <sup>73</sup>	*
	<b>Ahmad et al (2012)</b> <sup>74</sup>	*
	<b>Abdelhamid et al (Juin 2019)</b> <sup>85</sup>	*
	<b>Abdelhamid et al (Décembre 2019)</b> <sup>83</sup>	*
Localisation suprascrotale des testicules par dispositif en polyester	<b>Shafik (1992)</b> <sup>76</sup>	+1,8°C (température cutanée scrotale)
	<b>Moeloek (1995)</b> <sup>77</sup>	*
	<b>Wang et al (1997)</b> <sup>78</sup>	+ 0,8 à +1,0°C (température cutanée scrotale)
Technique de biofeedback	<b>French et al (1973)</b> <sup>79</sup>	+0,5°C à +4,0°C en fonction des sujets <sup>†</sup> (température cutanée scrotale)

\* Température non mesurée

† Modification moyenne de température calculée pour chaque sujet par la formule  $[(T^{J^1}+T^{J^2}+T^{J^3}+T^{J^4}+T^{J^5})/5] - T^{J^0}$  ; avec T = température et J = Jour

Six études ont réalisé des mesures de température de la région testiculaire, trois méthodes différentes sont utilisées. Dans les études de **Rock et Robinson**<sup>68,69</sup>, la température est mesurée en intrascrotale par l'insertion d'une aiguille en regard du pôle supérieur du testicule (sans rentrer dans le tissu testiculaire), un capteur thermique souple est inséré dans l'aiguille puis l'aiguille est retirée et le capteur fixé à la peau par du ruban adhésif. Dans l'étude de **Shafik** publiée en 1991<sup>75</sup> le capteur thermique est inséré à l'intérieur du tissu testiculaire à l'aide d'une aiguille. Pour les autres études (**Shafik 1992**<sup>76</sup>, **Wang et al 1997**<sup>78</sup>, **French et al 1973**<sup>79</sup>) il s'agit de méthodes non-invasives par capteur thermique placé au contact de la peau du scrotum en regard du testicule.

### 3) Critères de jugement

Les quatorze études analysées s'intéressent toutes à l'effet d'une augmentation de température testiculaire sur la spermatogenèse, soit en termes d'efficacité dans son inhibition, de réversibilité de l'inhibition à l'arrêt de l'exposition ou en termes d'effets secondaires. L'étude de l'efficacité contraceptive et sa réversibilité est faite par trois études. Deux études se distinguent par l'analyse spécifique de l'intervention sur la qualité

des gamètes (avant, pendant et après l'intervention). Le **Tableau 4** présente pour chaque étude les effets étudiés.

**Tableau 4** : Effets étudiés pour chaque étude incluse d'une augmentation de la température testiculaire inférieure à la température corporelle  
 ✓ *Etudié*    ✗ *Non étudié (ou non mentionné dans l'article)*

Effets étudiés Études	Effet d'une élévation modérée de la température testiculaire		Reversibilité à l'arrêt de l'exposition		Innocuité	
	Inhibition de la spermatogenèse	Efficacité contraceptive	Réversibilité de l'inhibition de la spermatogenèse	Réversibilité de l'efficacité contraceptive	Pour l'homme	Pour la qualité des gamètes
Rock et al (1965) <sup>68</sup>	✓	✗	✓	✗	✓	✗
Robinson et al (1967) <sup>69</sup>	✓	✗	✓	✗	✓	✗
French et al (1973) <sup>79</sup>	✓	✗	✓	✗	✗	✗
Mieusset et al (1985) <sup>70</sup>	✓	✗	✓	✗	✗	✗
Mieusset et al (janvier 1987) <sup>71</sup>	✓	✗	✓	✗	✓	✗
Mieusset et al (août 1987) <sup>72</sup>	✓	✗	✓	✗	✓	✗
Shafik (1991) <sup>75</sup>	✓	✓	✓	✓	✓	✗
Shafik (1992) <sup>76</sup>	✓	✓	✓	✓	✓	✗
Mieusset et al (1994) <sup>73</sup>	✓	✓	✓	✓	✓	✗
Moeloek (1995) <sup>77</sup>	✓	✗	✗	✗	✓	✗
Wang et al (1997) <sup>78</sup>	✓	✗	✗	✗	✓	✗
Ahmad et al (2012) <sup>74</sup>	✓	✗	✓	✗	✓	✓
Abdelhamid et al (juin 2019) <sup>85</sup>	✗	✗	✗	✗	✗	✓
Abdelhamid et al (décembre 2019) <sup>83</sup>	✓	✗	✓	✗	✗	✗

L'exploration de la spermatogenèse chez l'homme se fait essentiellement par l'analyse de sperme (ou spermogramme) avec plusieurs paramètres observés. Le premier paramètre rapporté est le nombre de spermatozoïdes. Il est exprimé soit en concentration de spermatozoïdes par millilitre de sperme, soit en nombre total de spermatozoïdes par éjaculat. Le deuxième paramètre, rapporté par dix des quatorze études, est le pourcentage de spermatozoïdes mobiles ; cette mobilité des spermatozoïdes est parfois exprimée sous d'autres formes (pourcentage de mobilité à la première heure, concentration de spermatozoïdes mobiles, concentration de spermatozoïdes mobiles

progressifs, nombre de spermatozoïdes mobiles par éjaculat). Huit études fournissent également une analyse de la morphologie des spermatozoïdes.

Les paramètres du spermogramme sont rapportés aux normes définies par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Les normes utilisées par les auteurs dans notre sélection d'étude sont celles publiées en 1992<sup>80</sup> puis en 1999<sup>81</sup>, la majorité des études étant antérieure à 2010, année de la dernière mise à jour des normes OMS<sup>82</sup>. Une notion d'ailleurs fréquemment utilisée pour décrire l'altération de la spermatogenèse est l'oligozoospermie, définie par l'OMS en 1992<sup>80</sup> et 1999<sup>81</sup> comme une concentration de spermatozoïdes inférieure à 20 millions/mL (seuil diminué à 15 millions/mL en 2010<sup>82</sup>). Une autre notion utilisée est l'asthénozoospermie, signifiant une diminution du pourcentage de spermatozoïdes mobiles, qui peut être caractérisée par les différents paramètres de mobilité que nous avons cités plus haut.

## **C) Détails des résultats**

### **1) Inhibition de la spermatogenèse**

#### **a) Efficacité d'inhibition de la spermatogenèse**

L'inhibition de la spermatogenèse par une augmentation de la température testiculaire restant inférieure à celle du corps est étudiée dans treize des quatorze articles inclus (voir **Tableau 4**). La capacité à induire et à maintenir cette inhibition est un pré-requis indispensable avant de pouvoir parler d'une efficacité contraceptive chez l'homme.

Le nombre d'analyse par homme avant intervention est de 2 à 5 en fonction des études. Certaines études ne précisent pas le nombre d'analyse par homme en pré-intervention. Les recueils de sperme sont effectués durant la période d'exposition à intervalle variable en fonction des études. Les résultats des analyses de sperme recueilli en per-intervention sont comparés à ceux du sperme recueilli avant l'intervention chez les mêmes hommes pour les douze études avec contrôle historique. **Shafik** intègre également dans ses études de 1991<sup>75</sup> et 1992<sup>76</sup> une étude histologique de la spermatogenèse par biopsie testiculaire au 6ème et 12ème mois d'exposition.

**Abdelhamid et al** (décembre 2019)<sup>83</sup> utilisent des échantillons de sperme recueilli et préparé sur lame lors de l'étude de **Ahmad et al** (2012)<sup>74</sup> avec pour objectif l'analyse morphologique des spermatozoïdes.

#### i. Quantité et mobilité des spermatozoïdes

Nous détaillons dans le **Tableau 5** les résultats des paramètres de nombre et de mobilité des spermatozoïdes. Les études sont regroupées en fonction des moyens d'intervention utilisés pour élever la température testiculaire (comme rapporté dans le **Tableau 3**) puis par ordre chronologique de leur publication. Nous rapportons les résultats aux valeurs pré-exposition (VPE) en pourcentage arrondi à l'unité.

Les premiers à avoir publié une inhibition de la spermatogenèse par une augmentation de faible intensité de la température testiculaire chez l'homme (isolation thermique du scrotum) sont **Rock** et **Robinson** dans leurs études de 1965<sup>68</sup> et 1967<sup>69</sup>. Ils observent une diminution significative de la concentration de spermatozoïdes à partir de 3 semaines d'isolation thermique. Ils mentionnent déjà une voie de recherche pour une potentielle technique de contraception masculine par augmentation de la température testiculaire.

Dans les études suivantes on observe une efficacité d'inhibition de la spermatogenèse sensiblement plus grande. Toutes les études, utilisant une technique de surélévation des testicules en position suprascrotale, sauf une, atteignent une concentration moyenne de spermatozoïdes inférieure à 20 millions/mL (oligozoospermie selon la définition OMS de 1992<sup>80</sup>). La durée totale d'exposition pour atteindre cette oligozoospermie est variable en fonction des études et du type de dispositif. Par exemple dans l'étude de **Mieusset et al** (août 1987)<sup>72</sup> l'oligozoospermie est atteinte à 8 mois de port quotidien pour le modèle n°1 contre 4 mois pour le modèle n°2. Comme vu précédemment la seule différence entre les deux modèles est l'ajout d'un anneau en regard de l'orifice permettant un meilleur maintien des testicules en position suprascrotale. L'étude de **Ahmad et al** (2012)<sup>74</sup> montre une oligozoospermie (inférieure à 20 millions/mL) à 34 jours de port quotidien du dispositif.

Les dispositifs en polyester portés en continu n'induisent également pas la même inhibition de spermatogenèse en fonction des études. **Shafik** (1992)<sup>76</sup> atteint une azoospermie bien établie (sur 3 spermogrammes consécutifs) en moyenne en 140 jours

de port quotidien du dispositif. **Moeloek (1995)**<sup>77</sup> observe une concentration de spermatozoïdes en moyenne de 15,1 millions/mL après 147 jours de port (tous les hommes atteignent l'oligozoospermie, avec concentration inférieure à 10 millions/mL pour 3 hommes sur 10 et inférieure à 5 millions/mL pour un homme ; aucun n'est azoosperme).

**French et al (1973)**<sup>79</sup> induisent une diminution de la concentration de spermatozoïdes atteignant le seuil de l'oligozoospermie pour les 5 hommes, et une azoospermie pour 2 hommes. L'article ne présente pas d'analyse statistique des résultats. Nous avons calculé les concentrations moyennes au 7ème et 9ème jour, les résultats sont rapportés dans le **Tableau 5**.

En ce qui concerne la mobilité des spermatozoïdes, seules les études de **Moeloek (1995)**<sup>77</sup> et **Wang et al (1997)**<sup>78</sup> ne montrent pas de différence significative du pourcentage de spermatozoïdes mobiles. Les six autres études, qui utilisent un dispositif de surélévation testiculaire en position suprascrotale sans polyester, montrent une baisse significative de la mobilité des spermatozoïdes par différents indicateurs (pourcentage de spermatozoïdes mobiles ou mobiles progressifs ou mobiles à la 1ère heure, concentration de spermatozoïdes mobiles et nombre de spermatozoïdes mobiles par éjaculat). **Shafik (1992)**<sup>76</sup> ne fournit pas de donnée de mobilité.

**Wang et al (1997)**<sup>78</sup> est la seule étude qui ne montre aucune modification significative de la quantité et de la mobilité des spermatozoïdes. Cette discordance dans les résultats sera abordée dans la discussion.

**Tableau 5 : Efficacité de l'effet inhibiteur de la spermatogenèse par élévation de la température testiculaire inférieure à celle du corps (1/2)**

Auteur Année de publication Méthode d'élévation de la température testiculaire (ETT) Nombre d'hommes	Durée quotidienne d'exposition à l'ETT	Durée totale d'exposition à l'ETT	Périodicité des spermogrammes avant // pendant l'exposition à l'ETT	Efficacité de l'inhibition de la spermatogenèse	
				Quantité de spermatozoïdes (spz)	Mobilité des spermatozoïdes
<b>Isolation thermique du scrotum par dispositif sans polyester</b>					
<b>Rock et al (1965)<sup>68</sup></b> Plusieurs modèles utilisés composés de coton, nylon, toile cirée et papier tissu (n=7)	Jour et nuit (durée exacte non précisée)	6 semaines (14 semaines pour un sujet)	Au moins 2 analyses par homme effectuées lors d'une étude précédente // <b>1 fois par semaine</b>	Diminution de la <b>concentration de spermatozoïdes (CDS)</b> à partir de 3 semaines de port quotidien <b>CDS minimales entre 5 et 9 semaines : 5 à 25 x 10<sup>6</sup>/mL</b> <b>Valeurs pré-intervention (VPE) non précisées</b>	Non précisée
<b>Robinson et al (1967)<sup>69</sup></b> Dispositif en toile cirée et papier tissu (n=10)	Pendant les heures d'éveil (durée exacte non précisée)	6 à 11 semaines	Nombre d'analyse non précisé // <b>1 fois par semaine</b>	Diminution du <b>nombre total de spz/éjaculat</b> à partir de 3 semaines de port quotidien Minimum à 7 semaines : <b>21% de VPE</b> <b>Nombre total de spz/éjaculat : 85,7 x 10<sup>6</sup> spz<sup>1</sup></b> <b>CDS : 27,6 x 10<sup>6</sup>/mL<sup>1</sup></b> <i><sup>1</sup>Les valeurs absolues ne sont pas précisées par les auteurs, elles sont calculées à titre indicatif à partir des données fournies</i>	Non précisée
<b>Localisation suprascrotales des testicules sans utilisation de polyester</b>					
<b>Mieusset et al (1985)<sup>70</sup></b> Sous-vêtement spécifique en coton (n=14)	Pendant les heures d'éveil (durée exacte non précisée)	7 à 12 mois	2 analyses par homme, durée entre recueils non précisée // <b>1 fois par mois</b>	Baisse significative (P < 0,05) des paramètres suivants à partir de 2 mois Les données présentées sont les <b>extrêmes des valeurs moyennes observées entre 7 et 13 mois</b> et comparées aux VPE <b>CDS entre 3 et 10 x 10<sup>6</sup>/mL (oligozoospermie*)</b> soit <b>baisse de 85% à 95%</b> <b>Nombre total de spz/éjaculat</b> entre 12 et 34 x 10 <sup>6</sup> soit <b>baisse de 84% à 95%</b> <b>Azoospermie<sup>†</sup></b> pour un homme entre 7 et 8 mois	<b>Pourcentage de spermatozoïdes (PDS) mobiles à la 1ère heure</b> entre 21% et 34% soit <b>baisse de 50% à 69%</b> <b>CDS mobiles</b> entre 1 et 3 x 10 <sup>6</sup> /mL soit <b>baisse de 94% à 98%</b> <b>Nombre total de spz mobiles/éjaculat</b> entre 4 et 12 x 10 <sup>6</sup> soit <b>baisse de 92% à 98%</b>
<b>Mieusset et al (janvier 1987)<sup>71</sup></b> Sous-vêtement spécifique en coton (n=19)	15 heures par jour	6 à 24 mois	3 analyses par homme à intervalle de 2 mois // <b>tous les 2 mois</b>	Baisse des paramètres suivants à partir de 2 mois Les données présentées sont les <b>extrêmes des valeurs moyennes observées entre 4 et 24 mois</b> et comparées aux VPE <b>CDS entre 5 et 18 x 10<sup>6</sup>/mL (oligozoospermie*)</b> soit <b>baisse de 80% à 90%</b> <b>Azoospermie<sup>†</sup></b> pour le même homme que <b>Mieusset et al (1985)</b>	<b>PDS mobiles progressifs</b> entre 18 et 36% (asthénozoospermie <sup>†</sup> ) soit <b>baisse de 46% à 73%</b>
<b>Mieusset et al (août 1987)<sup>72</sup></b> Sous-vêtement spécifique en coton (2 modèles) (n=19)	15 heures par jour	6 à 24 mois	3 analyses par homme à intervalle de 3 semaines // <b>toutes les 6 semaines</b>	<b>Modèle n°1</b> (n=13) Oligozoospermie* à partir de 8 mois <b>De 8 à 24 mois : CDS entre 6,6 et 16 x 10<sup>6</sup>/mL</b> soit <b>baisse de 82 à 93%</b> par rapport à la VPE	<b>De 4 mois à 24 mois : PDS mobiles progressifs</b> entre 22 et 44% (asthénozoospermie <sup>†</sup> ) soit <b>baisse de 31 à 66%</b> par rapport à la VPE
				<b>Modèle n°2</b> (n=6) Oligozoospermie* à partir de 4 mois <b>De 4 à 24 mois : CDS entre 0,3 et 3,3 x 10<sup>6</sup>/mL</b> soit <b>baisse de 96% à 99%</b> par rapport à la VPE <b>Azoospermie<sup>†</sup></b> pour le même homme que <b>Mieusset et al 1985</b>	<b>De 4 mois à 24 mois : PDS mobiles progressifs</b> entre 5 et 18% (asthénozoospermie <sup>†</sup> ) soit <b>baisse de 73 à 93%</b> par rapport à la VPE
<b>Shafik (1991)<sup>75</sup></b> Chirurgie (n=15) Dispositif externe en coton (n=13)	24 heures pas jour	12 mois	Nombre d'analyse non précisé // <b>1 fois par mois</b>	<b>Pour 100% des hommes</b> { CDS individuelle < 20 x 10 <sup>6</sup> /mL (oligozoospermie*) à partir de 3 mois CDS individuelle < 10 x 10 <sup>6</sup> /mL à partir de 6 mois } <b>Pour 68% des hommes</b> { <b>Azoospermie<sup>†</sup></b> à 12 mois }	Diminution du <b>PDS mobiles</b> avec asthénospermie <sup>†</sup> { <b>28% à 3 mois</b> (extrêmes : 22 à 36%) soit < <b>40%</b> de VPE <b>11% à 12 mois</b> (extrêmes : 8 à 18%) soit < <b>16%</b> de VPE <b>VPE &gt; 70%</b> }
<b>Mieusset et al (1994)<sup>73</sup></b> Sous-vêtement spécifique en coton (2 modèles) (n=9)	15 heures par jour	7 à 49 mois	Nombre d'analyse non précisé // <b>1 fois par mois</b>	<b>Modèle n°1</b> (n=3) CDS mobiles < 1 x 10 <sup>6</sup> /mL pour 41% des spermogrammes CDS mobiles (moyenne +/- SEM) = <b>1,86 +/- 0,27 x 10<sup>6</sup>/mL</b> à partir de <b>11 mois</b> (utilisation contraceptive)	
				<b>Modèle n°2</b> (n=6) CDS mobiles < 1 x 10 <sup>6</sup> /mL pour 86% des spermogrammes CDS mobiles (moyenne +/- SEM) = <b>0,12 +/- 0,03 x 10<sup>6</sup>/mL</b> à partir de <b>3,5 mois</b> (utilisation contraceptive) Azoospermie <sup>†</sup> pour 11,3% des spermogrammes	
<b>Ahmad et al (2012)<sup>74</sup></b> Sous-vêtement spécifique en coton (n=5)	15 heures par jour	120 jours (4,2 mois)	3 analyses par homme à intervalle de 15 à 25 jours // <b>8 analyses par homme à intervalle de 5 à 28 jours</b> <i>Périodicité des spermogrammes basée sur les phases de la spermatogenèse</i>	Diminution significative de la <b>CDS</b> (+/- SEM ; P<0,05) <b>34 jours =&gt; 15 (+/- 3,1) x 10<sup>6</sup>/mL</b> soit <b>baisse de 81%</b> par rapport à la VPE <b>45 jours =&gt; 2,8 (+/- 1,0) x 10<sup>6</sup>/mL</b> soit <b>baisse de 96%</b> par rapport à la VPE <b>Entre 73 jours et 120 jours =&gt; 0,4 (+/- 0,2) à 0,4 (+/- 0,4) x 10<sup>6</sup>/mL</b> soit <b>baisse &gt; 99%</b> par rapport à la VPE <b>Azoospermie<sup>†</sup></b> pour un homme à <b>95 jours</b> et un autre à <b>120 jours</b>	Diminution significative du <b>PDS mobiles</b> (+/- SEM ; P<0,05) <b>20 jours =&gt; 31% (+/-2,9)</b> soit <b>baisse de 34%</b> par rapport à la VPE <b>95 jours =&gt; 7,6% (+/-5,8)</b> soit <b>baisse de 84%</b> par rapport à la VPE

**Tableau 5 : Efficacité de l'effet inhibiteur de la spermatogenèse par élévation de la température testiculaire inférieure à celle du corps (2/2)**

Auteur Année de publication Méthode d'élévation de la température testiculaire (ETT) Nombre d'hommes	Durée quotidienne d'exposition à l'ETT	Durée totale d'exposition à l'ETT	Périodicité des spermogrammes avant // pendant l'exposition à l'ETT	Efficacité de l'inhibition de la spermatogenèse	
				Quantité de spermatozoïdes (spz)	Mobilité des spermatozoïdes
<b>Localisation suprascrotales des testicules avec utilisation de polyester</b>					
<b>Shafik (1992)<sup>76</sup></b> <i>Sous-vêtement spécifique en polyester</i> (n=14)	24 heures pas jour	12 mois	2 analyses par homme à intervalle de 2 semaines // <b>2 fois par mois</b>	A partir de <b>3 mois</b> : CDS individuelle < 10 x 10 <sup>6</sup> /mL pour <b>100%</b> des hommes <b>Azoospermie<sup>†</sup></b> sur <b>3 spermogrammes consécutifs</b> en moyenne à <b>139,6 +/- 20,8 jours</b> de port quotidien (extrêmes : 120 à 160 jours), persistante jusqu'à l'arrêt de l'exposition	Non précisée
<b>Moeloek (1995)<sup>77</sup></b> <i>Sous-vêtement spécifique en polyester</i> (n=10)	24 heures pas jour	6 mois	2 analyses par homme à intervalle de 2 semaines // <b>toutes les 3 semaines</b>	Baisse significative de la CDS (+/- déviation standard ; P<0,05) <b>21 semaines =&gt; 15,10 (+/- 4,04) x 10<sup>6</sup>/mL</b> soit <b>baisse de 81%</b> par rapport à la VPE <b>24 semaines =&gt; 13,31 (+/- 4,7) x 10<sup>6</sup>/mL</b> soit <b>baisse de 84%</b> par rapport à la VPE Aucune azoospermie <sup>‡</sup>	Pas de différence significative du PDS mobiles (P>0,05)
<b>Wang et al (1997)<sup>78</sup></b> <i>Sous-vêtement spécifique en polyester (3 modèles)</i> (n=21, 7 hommes par groupe)	> 23 heures par jour	6 à 13 mois	4 analyses par homme à intervalle de 2 semaines // <b>1 fois par mois</b>	<b>Diminution non significative</b> de la CDS (données non précisées)	<b>Pas de différence</b> significative de la <b>mobilité des spz</b> (données non précisées ; paramètre utilisé pour l'étude de mobilité non précisé)
<b>Technique autre</b>					
<b>French et al (1973)<sup>79</sup></b> Technique de biofeedback autogène (n=5)	15 ou 30 min par jour	5 jours	5 analyses par homme à intervalle de 2 semaines // <b>tous les 2 à 35 jours de J7 à J107</b>  J1 : 1er jour d'exposition	CDS { J7 : 17 x 10 <sup>6</sup> /mL soit <b>baisse de 73%</b> par rapport à la VPE J9 : 12,6 x 10 <sup>6</sup> /mL soit <b>baisse de 80%</b> par rapport à la VPE <b>Azoospermie<sup>‡</sup></b> à J9 et J14 pour sujets C et E respectivement <b>Oligozoospermie* persistante</b> jusqu'à J23 et J42 pour sujets D et E respectivement	Non précisée

\* Oligozoospermie : Définie par l'OMS en 1992 comme une concentration de spermatozoïdes < 20 x 10<sup>6</sup>/mL  
† Asthénozoospermie : Définie par l'OMS en 1992 comme une proportion de spermatozoïdes mobiles progressifs inférieure à 50%  
‡ Azoospermie : Absence de spermatozoïdes  
VPE : Valeur pré-exposition CDS : concentration de spermatozoïdes PDS : Pourcentage de spermatozoïdes  
Les durées indiquées sont toutes des durées d'exposition  
Les valeurs des spermogrammes sont toutes des moyennes sauf mention contraire de valeur individuelle

Etude avec CDS moyenne la plus basse rapportée > 20 x 10 <sup>6</sup> /mL	Etude avec CDS moyenne la plus basse rapportée < 20 x 10 <sup>6</sup> /mL	Etude avec utilisation contraceptive du dispositif ou CDS moyenne la plus basse rapportée < 1 x 10 <sup>6</sup> /mL
---	---	---

## ii. Morphologie des spermatozoïdes

L'évaluation de la morphologie des spermatozoïdes pendant les phases d'intervention est rapportée par neuf études sur quatorze. Les résultats ci-dessous sont présentés en suivant la chronologie de publication des études. Nous avons calculé les pourcentages rapportés aux valeurs pré-exposition (VPE) à partir des données fournies dans les articles ; ils sont arrondis à l'unité. À l'exception de **Mieusset et al (janvier 1987)**<sup>71</sup> et **Abdelhamid et al (décembre 2019)**<sup>83</sup>, les auteurs ne détaillent pas le type d'anomalie de forme des spermatozoïdes.

**Rock et al (1965)**<sup>68</sup> observent un haut degré de dyspermie chez l'unique homme exposé à une isolation thermique du scrotum pendant 14 semaines. La morphologie des spermatozoïdes chez les hommes exposés 6 semaines est inchangée. Les données chiffrées ne sont pas fournies par les auteurs.

**Mieusset et al (1985)**<sup>70</sup> observent une diminution progressive et significative du pourcentage de spermatozoïdes de forme normale, les moyennes de ce pourcentage (+/- déviation standard) sont :

- à 2 mois : 66% (+/- 14) soit 89% de la valeur pré-exposition (VPE) avec  $p < 0,05$ ,
- à 12 mois : La moyenne devient minimale à 47% (+/- 10) soit 66% de la VPE avec  $p < 0,001$ .

**Mieusset et al (janvier 1987)**<sup>71</sup> rapportent une augmentation significative du pourcentage de spermatozoïdes de formes anormales ( $p < 0,05$ ) à partir de 2 mois de port quotidien. Il s'agit principalement d'anomalies de la tête et de la pièce intermédiaire des spermatozoïdes. Les moyennes de ce pourcentage (+/- écart type) sont :

- à 2 mois 

{	→ Anomalies de tête : 20,6% (+/-3,4) soit 151% de la VPE
	→ Anomalies de la pièce intermédiaire : 14% (+/-1,6) soit 147% de la VPE
  
- à 24 mois 

{	→ Anomalies de tête : 37% (+/-7,6) soit 272% de la VPE
	→ Anomalies de la pièce intermédiaire : 15,2% (+/-2,8) soit 160% de la VPE

**Mieusset et al (août 1987)<sup>72</sup>** montrent également une augmentation significative du pourcentage de spermatozoïdes de formes anormales à partir de 2 mois de port quotidien. Cette augmentation est plus marquée avec le modèle n°2 qu'avec le modèle n°1, les moyennes de ce pourcentage (+/- écart type) sont :

- à 2 mois {
  - Modèle n°1 : 32% (+/-11,5) soit 119% de la VPE
  - Modèle n°2 : 48% (+/-19) soit 175% de la VPE
  
- à 10 mois {
  - Modèle n°1 : 45% (+/-11) soit 167% de la VPE
  - Modèle n°2 : 68% (+/-5) soit 247% de la VPE

**Shafik (1991)<sup>75</sup>** indique que le pourcentage de spermatozoïdes de formes anormales commence à augmenter à partir de la 4ème semaine. La norme de départ est fixée par l'auteur comme inférieure à 40%. Les moyennes de ce pourcentage (+/- déviation standard) sont :

- à la fin du 3ème mois : 73% (+/- 5%) soit une valeur supérieure à 183% de la VPE,
- à la fin du 12ème mois : 88% (+/- 7%) soit une valeur supérieure à 220% de la VPE.

**Moeloeck (1995)<sup>77</sup>** observe une diminution progressive et significative ( $p < 0,05$ ) du pourcentage moyen de spermatozoïdes de forme normale (+/- déviation standard) est :

- à 3 semaines : 48,0% (+/-16,49) soit 83% de la VPE,
- à 24 semaines : 18,8% (+/-5,58) soit 32% de la VPE.

**Wang et al (1997)<sup>78</sup>** n'observent pas de modification significative du pourcentage de spermatozoïdes de forme normale lors du port du dispositif. Les données ne sont pas fournies par les auteurs.

**Abdelhamid et al**, dans leur étude publiée en décembre 2019<sup>83</sup>, effectuent une analyse de la morphologie des spermatozoïdes sur des échantillons de sperme recueillis lors de l'étude de **Ahmad et al (2012)<sup>74</sup>**. La proportion de chaque type d'anomalie morphologique et l'index du nombre moyen d'anomalies par spermatozoïdes anormaux

(Index d'Anomalies Multiples ou IAM) sont comparés aux données d'un groupe témoin de 27 hommes féconds. **Abdelhamid et al**<sup>83</sup> rapportent une baisse significative du pourcentage de spermatozoïdes de forme normale d'environ cinq fois la valeur du groupe témoin, à partir de 34 jours d'exposition et jusqu'à la fin de l'exposition. L'IAM est également plus élevé à partir de 20 jours d'exposition. Les types d'anomalie significativement plus élevés sont : tête amincie, tête petite et ronde, région acrosomale anormale, flagelle court, flagelle de forme irrégulière, flagelle enroulé et flagelles multiples.

### iii. Histologie testiculaire

**Shafik** effectue des biopsies testiculaires pour chacun des hommes participant à ses études publiées en 1991<sup>75</sup> et 1992<sup>76</sup>. Pour celle de 1991 les biopsies sont faites avant, à 6 mois et à 12 mois d'exposition ; pour celle de 1992 elles sont faites uniquement après 6 mois. D'autres biopsies sont prélevées en post-exposition, nous détaillerons leurs résultats dans la partie sur la réversibilité de l'effet d'inhibition de la spermatogenèse.

Les biopsies à 6 mois montrent une dégénérescence importante des cellules germinales avec une réduction du nombre de spermatogonies et de spermatocytes tapissant les tubules séminifères. Les résultats sont comparables entre les deux études. Après 12 mois d'exposition, le centre des tubules est rempli de cellules germinales desquamées. Le tissu interstitiel est œdématié, les cellules de Leydig apparaissent normales. L'auteur précise que ces changements sont plus importants avec la technique de suspension par dispositif externe que par la technique chirurgicale.

#### b) Réversibilité de l'effet inhibiteur de la spermatogenèse

Onze études rapportent le suivi de la spermatogenèse après l'arrêt de l'exposition (voir **Tableau 4**). Les durées de suivi vont de 12 semaines à 18 mois. Pour rappel, le cycle de la spermatogenèse étant en moyenne de 74 jours et la traversée épидidymaire des spermatozoïdes nouvellement produits de 12 jours, le délai total de production d'un spermatozoïde avant de se trouver dans le sperme est de 86 jours (soit 3 mois).

Les données de réversibilité sur la quantité, la mobilité et la morphologie des spermatozoïdes sont présentées dans le **Tableau 6**. Nous rapportons les résultats aux valeurs pré-exposition (VPE) en pourcentage arrondi à l'unité.

Précisons que l'arrêt de l'exposition pour la technique chirurgicale de **Shafik (1991)**<sup>75</sup> consiste en une incision scrotale sous anesthésie locale pour libérer les testicules de leur position suprascrotale.

### **i. Quantité de spermatozoïdes**

Dix études rapportent des données sur la quantité de spermatozoïdes en post-exposition. On observe un retour aux VPE pour toutes les études qui les présentent. **Shafik (1991)**<sup>75</sup> ne précise pas la VPE mais la concentration de spermatozoïdes pour chaque homme atteint des valeurs supérieures à 40 millions/mL, donc supérieures au seuil normal OMS de 1992 de 20 millions/mL. Pour plusieurs études il existe même un rebond avec des valeurs post-exposition supérieures aux valeurs de départ (**Robinson et al 1967**<sup>69</sup>, **Mieusset et al 1985**<sup>70</sup> et **1994**<sup>73</sup>). Il semble difficile d'établir une durée moyenne de récupération, les modalités d'évaluation de spermatogenèse, les durées quotidiennes d'ETT, et la durée journalière totale d'exposition à l'ETT étant trop hétérogènes en fonction des études.

L'étude de **Mieusset et al (1994)**<sup>73</sup> a comme particularité de présenter des concentrations de spermatozoïdes mobiles, apportant une information sur la réversibilité à la fois du nombre et de la mobilité des spermatozoïdes.

### **ii. Mobilité des spermatozoïdes**

Les données de mobilité sont précisées dans cinq études. Toutes montrent une réversibilité complète de la diminution de la mobilité des spermatozoïdes par rapport aux VPE moyennes. Nous observons cependant qu'un homme de l'étude de **Mieusset et al (août 1987)**<sup>72</sup> conserve un pourcentage de spermatozoïdes mobiles progressifs plus bas à 12 mois comparé à sa VPE ; n'étant plus suivi après 12 mois nous ne savons pas si la récupération à la VPE a été totale pour cet homme. D'autre part ne connaissant pas les valeurs absolues des paramètres des spermogrammes en post-exposition, nous ne pouvons dire si les valeurs de cet homme en fin de suivi étaient dans les normes OMS.

### **iii. Morphologie des spermatozoïdes**

Cinq études rapportent des données de morphologie en post-exposition. Il apparaît que les pourcentages de spermatozoïdes anormaux (tous types confondus) sont réversibles dans des délais très variables (73 jours à 18 mois), variabilité liée en partie aux

références utilisées pour parler de réversibilité. En effet **Mieusset et al** (1985, janvier et août 1987)<sup>70-72</sup> rapportent leurs données par rapport aux VPE, **Shafik** (1991)<sup>75</sup> par rapport à une norme définie ; **Abdelhamid et al** (décembre 2019)<sup>83</sup> comparent leurs données à un groupe témoin de 27 hommes.

Il apparaît que la réversibilité par rapport aux VPE n'est pas totale dans toutes les études. L'étude spécifique des types d'anomalies par **Mieusset et al** (janvier 1987)<sup>71</sup> met en évidence la persistance d'un pourcentage d'anomalie de la tête des spermatozoïdes significativement plus élevé jusqu'à la fin du suivi (18 mois). Les auteurs précisent que cette augmentation persistante de formes anormales serait trop faible pour modifier la fertilité des hommes. Dans leur étude d'août 1987<sup>72</sup> ils mettent également en évidence un pourcentage de spermatozoïdes de formes anormales plus élevé à 18 mois (environ 110% de la VPE ; valeurs exactes non précisées).

#### **iv. Histologie testiculaire**

Les biopsies testiculaires effectuées par **Shafik** (1991)<sup>75</sup> à 12 mois après l'arrêt de l'exposition (soit 4 cycles de spermatogenèse) montrent des tubules séminifères identiques aux tubules des biopsies de départ.

**Tableau 6** : Réversibilité de l'inhibition de la spermatogenèse suite à élévation de la température testiculaire inférieure à celle du corps (1/2)

Auteur Année de publication Méthode d'élévation de la température testiculaire (ETT) Nombre d'hommes	Durée totale d'exposition à l'ETT	Périodicité des spermogrammes et durée de suivi après l'arrêt de l'ETT	Réversibilité de l'inhibition de la spermatogenèse* après l'arrêt de l'exposition		
			Quantité de spermatozoïdes	Mobilité des spermatozoïdes	Morphologie des spermatozoïdes
<b>Isolation thermique du scrotum par dispositif sans polyester</b>					
<i>Suivi pour 100% des hommes</i>					
<b>Rock et al (1965)<sup>68</sup></b> Plusieurs modèles utilisés composés de coton, nylon, toile cirée et papier tissu (n=7)	6 semaines (14 semaines pour un sujet)	1 fois par semaine jusqu'à <b>12 semaines</b>	Oligozoospermie <sup>1</sup> persistante 3 à 8 semaines après l'arrêt de l'exposition Retour aux <b>valeurs pré-exposition (VPE)</b> de la <b>concentration de spermatozoïdes (CDS)</b> après maximum <b>12 semaines</b> <sup>1</sup> Seuil d'oligozoospermie utilisé non précisé	Non précisée	Non précisée
<i>Suivi pour 100% des hommes jusqu'à 5 semaines puis 7 à 4 hommes jusqu'à 14 semaines</i>					
<b>Robinson et al (1967)<sup>69</sup></b> Dispositif en toile cirée et papier tissu (n=10)	6 à 11 semaines	1 fois par semaine jusqu'à <b>14 semaines</b>	À 4 semaines : <b>nombre total de spz/éjaculat</b> à 72,6% de la VPE soit 285,3 x 10 <sup>6</sup> spz <sup>2</sup> , CDS moyenne à 92 x 10 <sup>6</sup> /mL <sup>2</sup> À <b>10 semaines</b> : <b>157,4% de la VPE</b> soit 618,6 x 10 <sup>6</sup> spz <sup>2</sup> , CDS 126,2 x 10 <sup>6</sup> /mL <sup>2</sup> À <b>11 semaines</b> : <b>225,3% de la VPE</b> Récupération de la <b>VPE pour 100% des hommes</b> au maximum après <b>11 semaines</b> <sup>2</sup> Les valeurs absolues n'ont pas été indiquées par les auteurs, elles ont été calculées à titre indicatif à partir des données fournies	Non précisée	Non précisée
<b>Localisation suprascrotale des testicules sans utilisation de polyester</b>					
<i>Suivi pour 10 hommes sur 14, 4 hommes ont poursuivi le port du dispositif</i>					
<b>Mieusset et al (1985)<sup>70</sup></b> Sous-vêtement spécifique en coton (n=14)	7 à 12 mois	1 fois par mois jusqu'à <b>12 mois</b>	<b>CDS à partir de 2 mois</b> : entre <b>40 et 119 x 10<sup>6</sup>/mL</b> soit <b>60% à 158,7% de la VPE</b> Sujet azoosperme : normalisation CDS en 7 semaines	<b>Pourcentage de spermatozoïdes (PDS) mobiles à la 1ère heure</b> à partir du <b>5ème mois</b> : entre 60% et 70% soit <b>86% à 100% de la VPE</b>	Retour aux <b>VPE du PDS de forme normale</b> à partir du <b>6ème mois</b> : entre 67% et 77% soit <b>89% à 103% de la VPE</b>
<i>Suivi pour 13 hommes sur 19, 2 perdus de vue, 4 hommes ont poursuivi le port du dispositif</i>					
<b>Mieusset et al (janvier 1987)<sup>71</sup></b> Sous-vêtement spécifique en coton (n=19)	6 à 24 mois	Tous les 2 mois jusqu'à <b>18 mois</b>	Non précisée	Non précisée	Diminution progressive du <b>PDS de formes anormales</b> À <b>18 mois</b> : → Proportion d'anomalie de la <b>partie moyenne de la queue</b> : 7,8% soit <b>82% de la VPE</b> → Proportion d'anomalies de la <b>tête</b> : 20,5% soit <b>149% de la VPE</b>
<b>Modèle n°1 – Suivi pour 10 hommes sur 13 ; 2 perdus de vue ; 1 homme a poursuivi le port du dispositif</b>					
<b>Mieusset et al (août 1987)<sup>72</sup></b> Sous-vêtement spécifique en coton (2 modèles) (n=19)	6 à 24 mois	Toutes les 6 semaines jusqu'à <b>18 mois</b>	<b>CDS à 100% de VPE en 6 à 8 mois</b>	<b>PDS progressivement mobiles à 100% de VPE à partir de 6 mois</b>	Diminution progressive du <b>PDS de formes anormales</b> Reste légèrement supérieur à <b>18 mois</b> : environ <b>110% de la VPE</b> valeurs exactes non précisées
<b>Modèle n°2 – Suivi pour 3 hommes sur 6 ; 3 hommes ont poursuivi le port du dispositif</b>					
			CDS individuelle des 3 hommes entre moyenne et limite inférieure des valeurs obtenues avec le modèle n°1 Sujet azoosperme : <b>CDS à 135% de la VPE</b> à 4 mois	Pour 2 hommes : <b>PDS progressivement mobiles individuel à 100% de la VPE</b> à partir de <b>6 mois</b> Pour le 3ème : récupération plus lente, <b>environ 65% de la VPE à 12 mois</b>	Valeurs pour chaque homme comprises entre les valeurs extrêmes des hommes du modèle n°1

**Tableau 6 : Réversibilité de l'inhibition de la spermatogenèse suite à élévation de la température testiculaire inférieure à celle du corps (2/2)**

Auteur Année de publication Méthode d'élévation de la température testiculaire (ETT) Nombre d'hommes	Durée totale d'exposition à l'ETT	Périodicité des spermogrammes et durée de suivi après l'arrêt de l'ETT	Réversibilité de l'inhibition de la spermatogenèse* après l'arrêt de l'exposition		
			Quantité de spermatozoïdes	Mobilité des spermatozoïdes	Morphologie des spermatozoïdes
<b>Localisation suprascrotales des testicules sans utilisation de polyester</b>					
Shafik (1991) <sup>75</sup> Chirurgie (n=15) Dispositif externe en coton (n=13)	12 mois	1 fois par mois jusqu'à 12 mois	Suivi pour 100% des hommes		
			CDS au 6ème mois - entre 40 et 60 x 10 <sup>6</sup> /mL pour 20 hommes - supérieure à 60 x 10 <sup>6</sup> /mL pour 8 hommes CDS stables jusqu'à la fin du suivi	Retour aux VPE du PDS mobiles après 3 à 9 mois pour 100% des hommes 3 mois pour 18 hommes 6 mois pour 8 hommes 9 mois pour 2 hommes	Normalisation du PDS de formes anormales au 6ème mois pour 100% des hommes  Norme du PDS de formes anormales définie par l'auteur comme inférieure à 40%
Mieusset et al (1994) <sup>73</sup> Sous-vêtement spécifique en coton (2 modèles) (n=9)	7 à 49 mois	1 fois par mois jusqu'à 18 mois	Modèle n°1 – Suivi pour 100% des hommes (n=3)		
			CDS mobiles (+/- SEM) - 51,2 (+/- 39,5) x 10 <sup>6</sup> /mL entre 0 et 6 mois soit 102% de la VPE - 98,7 (+/- 39,7) x 10 <sup>6</sup> /mL entre 7 et 18 mois soit 197% de la VPE	Non précisée	
			Modèle n°2 – Suivi pour 4 hommes sur 6 ; 1 perdu de vue, 1 homme a poursuivi le port du dispositif		
			CDS mobiles (+/- SEM) - 26,5 (+/- 19) x 10 <sup>6</sup> /mL entre 0 et 6 mois soit 66% de la VPE - 36,3 +/- 19,4 x 10 <sup>6</sup> /mL entre 7 et 18 mois soit 90% de la VPE	Non précisée	
Ahmad et al (2012) <sup>74</sup> Sous-vêtement spécifique en coton (n=5)	120 jours (4,2 mois)	8 analyses par homme tous les 5 à 28 jours jusqu'à 95 jours et à 180 jours  Périodicité des spermogrammes basée sur les phases de la spermatogenèse	Suivi pour 100% des hommes		
			Retour de la CDS (+/- SEM) à la VPE 86 +/- 23,1 x 10 <sup>6</sup> /mL soit 110% de la VPE à 73 jours 70 +/- 17,1 x 10 <sup>6</sup> /mL soit 90% de la VPE à 95 jours 59 +/- 19,2 x 10 <sup>6</sup> /mL soit 76% de la VPE à 180 jours	Retour du PDS mobiles progressifs (+/- SEM) à la VPE 41 +/- 4,8% soit 87% de la VPE à 73 jours 49 +/- 7,8% soit 104% de la VPE à 95 jours 45 +/- 5% soit 96% de la VPE à 180 jours	Voir article Abdelhamid et al (décembre 2019)
Abdelhamid et al (décembre 2019) <sup>83</sup> Idem Ahmad et al (2012) <sup>74</sup>	Idem Ahmad et al (2012) <sup>74</sup>	Analyse complémentaire d'échantillons de sperme recueillis et préparés lors de l'étude de Ahmad et al en 2012 <sup>74</sup>	Voir article Ahmad et al (2012) <sup>74</sup>	Voir article Ahmad et al (2012) <sup>74</sup>	Retour du PDS de forme normale et de l'IAM aux valeurs du groupe contrôle à partir de 73 jours  IAM : Index d'Anomalies Multiples

<b>Localisation suprascrotales des testicules avec utilisation de polyester</b>					
Shafik (1992) <sup>76</sup> Sous-vêtement spécifique en polyester (n=14)	12 mois	2 fois par mois jusqu'à 6 mois	Suivi pour 100% des hommes		
			Retour de la CDS individuelle pour 100% des hommes aux VPE En moyenne après 156,6 +/- 14,8 jours soit environ 5,5 mois	Non précisée	Non précisée

<b>Technique autre</b>					
French et al (1973) <sup>79</sup> Technique de biofeedback autogène (n=5)	5 jours	Tous les 2 à 35 jours jusqu'à J107  J1 : 1er jour d'exposition	Suivi pour 100% des hommes		
			Normalisation† de la CDS individuelle (x 10 <sup>6</sup> /mL) pour 100% des hommes avec valeurs minimales et maximales (versus VPE moyenne individuelle) - à partir de J21 pour le sujet A : entre 40 et 53 (vs 76) - à partir de J14 pour le sujet B : entre 30 et 69 (vs 47) - à partir de J28 pour le sujet C : entre 65 et 78 (vs 82) - à partir de J42 pour le sujet D : entre 21 et 47 (vs 57) - à partir de J65 pour le sujet E : entre 31 et 40 (vs 56)	Non précisée	Non précisée

\* Le cycle de la spermatogenèse étant en moyenne de 74 jours et la traversée épидидymaire des spermatozoïdes nouvellement produits de 12 jours, soit un total de 86 jours, les spermogrammes d'étude de la réversibilité sont donc pertinents environ à partir de 3 mois sans exposition thermique

† Concentration de spermatozoïdes normale si supérieure à 20 x 10<sup>6</sup>/mL (Norme OMS 1992 et 1999)  
VPE : Valeur pré-exposition CDS : concentration de spermatozoïdes PDS : Pourcentage de spermatozoïdes  
Les durées indiquées sont toutes des durées après l'arrêt de l'exposition  
Les valeurs des spermogrammes sont toutes des moyennes sauf mention contraire de valeur individuelle

Etude avec CDS moyenne la plus basse rapportée > 20 x 10 <sup>6</sup> /mL	Etude avec CDS moyenne la plus basse rapportée < 20 x 10 <sup>6</sup> /mL	Etude avec utilisation contraceptive du dispositif ou CDS moyenne la plus basse rapportée < 1 x 10 <sup>6</sup> /mL
---	---	---

## 2) Effet contraceptif

### a) Efficacité contraceptive

L'efficacité contraceptive n'est évaluée que par trois des quatorze études de cette revue. La méthode d'ETT est exclusivement la surélévation des testicules en position suprascrotale. Les résultats de l'efficacité contraceptive sont détaillés dans le **Tableau 7**.

L'analyse de l'efficacité contraceptive consiste à observer le nombre de grossesse rapporté à la durée totale d'utilisation du dispositif comme seul moyen contraceptif des couples. Comme décrit précédemment, l'inhibition de la spermatogenèse nécessaire à une utilisation contraceptive n'est pas immédiate. Cela nécessite le port quotidien du dispositif par les hommes, avec une durée quotidienne variable en fonction des protocoles expérimentaux (24 heures par jour pour **Shafik, 1991<sup>75</sup> et 1992<sup>76</sup>**, 15 heures par jour pour **Mieusset et al, 1994<sup>73</sup>**), et un nombre variable de jours consécutifs d'utilisation pour chaque individu avant d'obtenir une inhibition de spermatogenèse suffisante. Les auteurs définissent pour cela un seuil contraceptif à atteindre, à partir duquel ils estiment qu'une utilisation contraceptive peut débuter. A noter qu'au moment de ces études aucun consensus n'existe pour définir un seuil contraceptif, la conférence de consensus sur l'évaluation des méthodes de contraception masculine hormonale étant parue en 2007<sup>84</sup>. Par conséquent le seuil contraceptif défini est différent pour chacune des trois études. En 1991<sup>75</sup>, **Shafik** utilise comme seuil contraceptif une durée d'utilisation de 3 mois consécutifs de son dispositif indépendamment des spermogrammes. En 1992<sup>76</sup> il définit comme seuil contraceptif une concentration de spermatozoïdes nulle (azoospermie) sur 3 spermogrammes consécutifs. Enfin **Mieusset et al (1994)<sup>73</sup>** définissent leur seuil contraceptif comme l'obtention d'une concentration de spermatozoïdes mobiles inférieure à 1 million/mL sur 2 spermogrammes consécutifs. Pour information, la conférence de consensus de 2007 définit le seuil contraceptif comme une concentration de spermatozoïdes inférieure à 1 million/mL<sup>84</sup>.

**Tableau 7** : Efficacité contraceptive des techniques de contraception par élévation suprascrotales des testicules

Auteur (Année de publication) Méthode d'élévation de la température testiculaire (ETT)	Populations	Durée quotidienne d'exposition à l'ETT	Modalités d'évaluation de l'efficacité contraceptive	Durée de la phase inhibitrice pour atteindre le seuil contraceptif Moyenne (extrêmes)	Durée d'exposition à la grossesse Moyenne (extrêmes)	Efficacité contraceptive
Shafik (1991) <sup>75</sup>  Chirurgie (n=15)  Dispositif externe en coton (n=13)	28 couples ayant déjà eu 5 à 8 enfants, et 2 à 5 interruptions de grossesse	24 heures pas jour	Rapports sexuels autorisés à partir de 3 mois de suspension sans utilisation d'autre moyen contraceptif, avec test de grossesse mensuel Rapports sexuels interdits avant 3 mois	Durée de 3 mois pour tous les hommes indépendamment du spermogramme	9 mois	Aucune grossesse en 252 mois d'exposition  Indice de Pearl (IP) * = 0%  Nombre de mois d'exposition = 9 mois par couple x 28 couples
Shafik (1992) <sup>76</sup>  Sous-vêtement spécifique en polyester (n=14)	14 couples ayant déjà eu 3 à 7 enfants, et 2 à 6 interruptions volontaires de grossesse (IVG) Partenaires féminins de 31,3 +/- 3,8 ans d'âge moyen, avec cycles réguliers et absence de maladie inflammatoire pelvienne.	24 heures pas jour	Utilisation contraceptive exclusive du dispositif après azoospermie sur 3 spermogrammes consécutifs avec intervalle de 2 semaines Une contraception hormonale chez la femme était requise avant	Utilisation contraceptive en moyenne à partir de 139,6 +/- 20,8 jours de port quotidien (soit environ 5 mois)	225 jours (205-245 jours)	Aucune grossesse en 104 mois d'exposition  IP * = 0%  Nombre de mois d'exposition = 3150 jours = 225 jours par couple x 14 couples
Mieusset et al (1994) <sup>73</sup>  Sous-vêtements spécifiques en coton 2 modèles (n=9)	9 couples dont 3 ayant eu au moins un enfant, 5 ayant fait une IVG, et un dont la partenaire était nulligeste sans antécédent gynécologique et avec des cycles d'ovulation dans la norme Partenaires féminins entre 22 et 34 ans	15 heures par jour	Utilisation contraceptive exclusive du dispositif après concentration de spermatozoïdes mobiles inférieure à 1 x 10 <sup>6</sup> /mL sur 2 spermogrammes consécutifs avec intervalle de 3 semaines Une autre méthode contraceptive était requise avant	Modèle n°1 (n=3) 11 mois (7 à 15 mois)  Modèle n° 2 (n=6) 3,5 mois (2 à 9 mois)	13,3 mois (5 à 27 mois)  19,4 mois (5 à 47 mois)	1 grossesse en 40 mois d'exposition IP * = 30%  Aucune grossesse en 116 mois d'exposition IP * = 0%  1 grossesse en 156 mois d'exposition IP * = 7,7%

\*Indice de Pearl (IP) =  $\frac{\text{Nombre de grossesse}}{\text{Nombre de mois d'exposition}} \times 1200$

En concordance avec ce que l'on observe pour l'inhibition de la spermatogenèse, le modèle n°2 utilisé par **Mieusset et al (1994)**<sup>73</sup> permet une utilisation contraceptive plus précoce que le modèle n°1. La grossesse survenue dans cette étude est liée à un arrêt de port du dispositif d'une durée de 7 semaines de la 42ème à la 48ème semaine d'exposition. La fécondation a eu lieu entre la 65ème à la 66ème semaine d'exposition, soit 23 semaines après le début de l'arrêt du port. On note une augmentation associée des concentrations de spermatozoïdes mobiles entre les recueils effectués aux 61ème et 63ème semaines qui étaient respectivement de 0,04 et 0,7 million/mL, et les recueils des 68ème et 71ème semaines où elles étaient respectivement de 19,3 et 10,4 millions/mL soit bien supérieures au seuil contraceptif défini par les auteurs (concentration inférieure à 1 million/mL).

En combinant les trois études, la durée d'exposition à la grossesse est de 512 mois pour un total de 51 couples, ce qui nous permet de calculer un indice de Pearl (IP) à 2,34 grossesses pour 100 couples sur 12 mois.

#### **b) Réversibilité de l'effet contraceptif**

Sur l'ensemble des études incluses dans cette revue de littérature, aucun auteur ne mentionne de trouble de la fertilité après l'arrêt de l'exposition. Les trois études ayant démontré une efficacité contraceptive montrent que cette dernière est bien réversible. En effet une grossesse a été obtenue chez 100% des couples qui en désiraient une. Les couples en désir de grossesse représentaient environ 50% des couples inclus au total pour les trois études (27 couples sur 51). Le **Tableau 8** détaille les résultats en rapport.

De plus il est utile de mentionner de nouveau la grossesse survenue dans l'étude de **Mieusset et al** de 1994<sup>73</sup> suite à un arrêt de port du dispositif pendant 7 semaines, soulignant un retour rapide de fertilité.

**Tableau 8** : Réversibilité de l'effet contraceptif des techniques de contraception par élévation suprascrotales des testicules

Auteur (Année de publication) Méthode d'élévation de la température testiculaire (ETT)	Populations	Durée quotidienne d'exposition à l'ETT	Durée d'exposition à la grossesse Moyenne (extrêmes)	Réversibilité de l'effet contraceptif
<p><b>Shafik (1991)<sup>75</sup></b></p> <p>Chirurgie (n=15)</p> <p>Dispositif externe en coton (n=13)</p>	<p><b>28 couples</b> ayant déjà eu <b>5 à 8 enfants</b>, et <b>2 à 5 interruptions de grossesse</b></p>	<p>24 heures pas jour</p>	<p><b>9 mois</b></p>	<p>19 couples (67%) avaient un désir de grossesse, 100% ont obtenu une grossesse en <b>4 à 14 mois</b> après l'arrêt de l'exposition (1/3 en 4 à 6 mois, 2/3 en 7 à 14 mois)</p>
<p><b>Shafik (1992)<sup>76</sup></b></p> <p>Sous-vêtement spécifique en polyester</p>	<p><b>14 couples</b> ayant déjà eu <b>3 à 7 enfants</b>, et <b>2 à 6 interruptions volontaires de grossesse (IVG)</b></p> <p>Partenaires féminins de 31,3 +/- 3,8 ans d'âge moyen, avec cycles réguliers et absence de maladie inflammatoire pelvienne</p>	<p>24 heures pas jour</p>	<p><b>225 jours</b> (205-245 jours)</p>	<p>5 couples (36%) avaient un désir de grossesse, 100% ont réussi dont 4 naissances normales et 1 fausse couche spontanée</p>
<p><b>Mieusset et al (1994)<sup>73</sup></b></p> <p>Sous-vêtements spécifiques en coton (Modèle n°1 n=3 ; Modèle n°2 n=6)</p>	<p><b>9 couples</b> dont <b>3 ayant eu au moins un enfant, 5 ayant fait une IVG, et un dont la partenaire était nulligeste</b> sans antécédent gynécologique et avec des cycles d'ovulation dans la norme</p> <p>Partenaires féminins entre 22 et 34 ans</p>	<p>15 heures par jour</p>	<p><b>13,3 mois</b> (5 à 27 mois)</p> <p><b>19,4 mois</b> (5 à 47 mois)</p>	<p><b>Modèle n°1</b> : Une grossesse est survenue <b>2 mois</b> après l'arrêt de l'exposition, les deux autres hommes ont obtenu une grossesse <b>au moment désiré</b> à 2 et 3 ans respectivement de l'exposition</p> <p><b>Modèle n°2</b> : Aucun couple de ce groupe n'avait un désir de grossesse au moment de l'écriture de l'article</p>

### 3) Innocuité

Nous détaillons les données d'innocuité en trois catégories. Les deux premières concernent les effets secondaires généraux et locaux qui sont observés chez les volontaires ayant participé aux études. La troisième catégorie concerne l'innocuité sur le matériel génétique des spermatozoïdes.

**French et al (1973)<sup>79</sup>** ne donnent pas d'information sur l'innocuité de leur intervention. L'étude de **Abdelhamid et al (décembre 2019)<sup>83</sup>** n'a pas d'objectif en rapport avec l'innocuité de la technique.

#### a) Innocuité pour l'homme sur le plan général

##### i. Libido et sexualité

**Rock et al (1965)<sup>68</sup>** interrogent trois hommes sur les sept inclus, pour lesquels aucune modification sur leur libido ou leur sexualité n'est rapportée. Pour **Robinson et al (1967)<sup>69</sup>** qui interrogent tous les hommes inclus, 50% des hommes rapportent un changement mineur de leur libido par augmentation ou par diminution, sans précision sur le type de changement. Les volontaires de l'étude de **Mieusset et al (1994)<sup>73</sup>** et **Moeloeck (1995)<sup>77</sup>** ne rapportent aucune modification de libido. Les méthodes d'évaluation de la libido et de la sexualité ne sont pas précisées.

##### ii. Hormones plasmatiques

**Shafik** dans ses études de 1991<sup>75</sup> et 1992<sup>76</sup>, fait des dosages hormonaux plasmatiques (testostérone, prolactine, FSH, LH) avant, pendant et après l'exposition. Pour celle de 1991<sup>75</sup>, une diminution significative de la testostérone et une augmentation significative de la prolactine sont observées à trois et douze mois de suspension testiculaire ( $p < 0,001$ ). Ces taux sont cependant restés dans la norme et sont revenus au niveau de départ à trois et douze mois après l'arrêt de l'exposition. Pour celle de 1992<sup>76</sup>, aucune modification des taux de testostérone ou de prolactine n'est observée. Les taux de LH et FSH sont restés inchangés pour les deux études.

### iii. Autres

**Moeloek (1995)**<sup>77</sup> n'observe aucune modification du poids des hommes et des paramètres d'exams sanguins réalisés (NFS plaquettes, SGOT, SGPT, urée, créatinine) pendant la période de port du dispositif.

#### b) Innocuité pour l'homme sur le plan local

##### i. Lésions cutanées

Certains hommes de **Robinson et al (1967)**<sup>69</sup> rapportent de légères irritations locales lors des mois chauds de l'année, aucun autre inconfort ou effet secondaire local n'est rapporté.

**Wang et al (1997)**<sup>78</sup> observent un cas de mycose cutanée du scrotum associée au port du dispositif, chez un homme qui avait un antécédent de mycose cutanée. Cela a été résolutif après un traitement antifongique local sans interruption du port du dispositif.

##### ii. Confort du dispositif

Aucun inconfort ou effet secondaire local n'est rapporté par **Mieusset et al** dans les études de janvier 1987<sup>71</sup>, août 1987<sup>72</sup> et 1994<sup>73</sup>, ni par **Ahmad et al (2012)**<sup>74</sup>.

**Shafik (1991)**<sup>75</sup> observe des douleurs testiculaires pendant les quelques jours suivant la suspension testiculaire par techniques chirurgicale, rapidement résolutifs. Il n'observe aucun inconfort ni douleur liés au port du dispositif externe. Aucune gêne lors des rapports sexuels n'est observée.

##### iii. Volume testiculaire

La surveillance du volume testiculaire, effectuée par **Shafik**<sup>75,76</sup> dans ses deux études, montre une baisse significative du volume testiculaire sur la période de suspension testiculaire :

→ étude de 1991<sup>75</sup> : baisse du volume testiculaire en moyenne de 20% au 6ème mois et 37% au 12ème mois d'exposition ; récupération en moyenne à 94% de la valeur de départ à 12 mois sans exposition,

→ étude de 1992<sup>76</sup> : baisse du volume testiculaire en moyenne de 16%, retour à la valeur de départ en moyenne à 98 jours sans exposition.

#### **iv. Volume de sperme**

En ce qui concerne le volume d'éjaculat, cinq études précisent qu'il n'y a eu aucune modification significative pendant ou après exposition. Seul l'étude de **Mieusset et al (1985)**<sup>70</sup> rapporte une baisse significative du volume d'éjaculat au 4ème mois d'exposition, il n'y a pas de différence significative pendant les autres périodes d'exposition ou après l'arrêt de l'exposition.

#### **c) Innocuité pour la qualité du noyau des spermatozoïdes**

L'intégrité de l'ADN présent dans le noyau du spermatozoïde est essentielle pour le développement embryonnaire normal en cas de fécondation. Les études de **Ahmad et al (2012)**<sup>74</sup> et **Abdelhamid et al (juin 2019)**<sup>85</sup> analysent différents indicateurs de cette intégrité de l'ADN. Pour rappel les deux études utilisent des échantillons de sperme, préalablement congelés pour la seconde étude, issus des mêmes hommes.

**Ahmad et al (2012)**<sup>74</sup> étudient deux indicateurs qui sont le DFI (DNA Fragmentation Index) et le HDS (High DNA Stainability index). Ils montrent une augmentation significative de ces deux indicateurs avec un maximum à 45 jours pour le DFI et 73 jours pour le HDS. Ils ne peuvent être déterminés par la suite du fait d'un nombre de spermatozoïdes trop faible. Après 45 jours d'arrêt de l'exposition, les deux index sont augmentés de façon non significative. Ils rejoignent leur niveau de base à partir de 73 jours et restent stables jusqu'à la fin du suivi (180 jours).

**Abdelhamid et al (juin 2019)**<sup>85</sup> s'intéressent à un autre marqueur de l'intégrité de l'ADN qu'est le nombre d'anomalie chromosomique ou aneuploïdie dans les prélèvements de sperme. L'analyse s'est faite sur l'observation des chromosomes X, Y et 18 des spermatozoïdes par technique FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) sur des recueils faits à 0 et 34 jours d'exposition, et 45 et 180 jours après l'arrêt de l'exposition. Les résultats sont comparés à un groupe témoin de 27 hommes féconds ; environ 5200 cellules sont analysées par homme. Ils montrent l'absence de différence du pourcentage d'aneuploïdie à 0 et 34 jours d'exposition. Comme pour l'étude précédente, l'analyse FISH ne peut être effectuée après 34 jours en l'absence d'un nombre suffisant de cellules.

Après l'arrêt de l'exposition, l'analyse est possible à partir de 45 jours et montre une augmentation significative du pourcentage moyen d'aneuploïdie (1er quartile - 3ème quartile) : 1,93% (1,62-2,19) contre 0,65% (0,46-0,81) dans le groupe témoin ( $p=0,002$ ). Les types d'aneuploïdie prédominantes sont la disomie (un chromosome supplémentaire) et la nullisomie (l'absence de chromosome) des chromosomes sexuels. Cent quatre-vingts jours après l'arrêt de l'exposition (soit 6 mois ou 2 cycles de spermatogenèse) le pourcentage moyen d'aneuploïdie n'est pas différent de celui du groupe témoin.

#### **D) Limites et biais des études**

La principale limite commune à toutes les études de cette revue, est le petit effectif d'hommes et de couples. Une autre limite que l'on peut évoquer est l'absence de groupe témoin avec randomisation, l'essai contrôlé randomisé restant le gold standard des études interventionnelles. Cependant cette approche ne semble pas adaptée pour l'étude des méthodes contraceptives qu'elles soient féminines ou masculines. *A fortiori* l'absence de méthode de contraception masculine efficace alternative ne permet pas d'avoir une intervention éthiquement acceptable pour le groupe témoin. Enfin certaines études ont des limites et des biais propres que nous détaillons par ordre chronologique de publication.

**Rock et al (1965)**<sup>68</sup> ne fournissent pas les données des spermogrammes avant intervention ce qui nous empêche de comparer des résultats au contrôle historique. Également, le type de dispositif évolue au cours de l'étude avec une utilisation variable des matériaux le constituant, et donc une fluctuation possible de la température testiculaire.

Dans l'étude de **Robinson et al (1967)**<sup>69</sup>, seulement huit hommes sur les dix inclus constituent les valeurs de départ, pour une raison non précisée. D'autre part, l'étude de réversibilité débutant avec 100% des hommes inclus, diminue à sept puis quatre hommes entre la 6ème et la 14ème semaine. Les auteurs ne précisent pas pour quel motif certains hommes sont suivis moins longtemps (voir **Tableau 6**).

L'étude de **French et al (1973)**<sup>79</sup> a comme principale limite une intervention peu reproductible à l'origine d'une variation de température scrotale aléatoire en fonction des hommes et des jours. Les résultats sont par conséquent difficilement interprétables. Par

ailleurs la survenue chez un homme d'un épisode fébrile (facteur connu d'altération de la spermatogenèse) a contraint les auteurs à ne pas utiliser certaines analyses de sperme de cet homme, diminuant l'effectif déjà faible.

Pour les études de **Mieusset et al** (1985 ; janvier 1987 ; août 1987)<sup>70,71,72</sup> le principal biais se trouve dans l'analyse de réversibilité qui ne se fait pas sur la totalité des effectifs de départ (dix hommes sur quatorze pour la première étude, treize hommes sur dix-neuf pour la deuxième et troisième étude dont deux perdus de vue ; voir **Tableau 7**).

La principale limite de l'étude de **Shafik** (1991)<sup>75</sup> est l'absence de résultats par groupe d'intervention (chirurgie ou dispositif externe).

**Wang et al** (1997)<sup>78</sup> ne fournissent pas les données pour chacun des trois types de dispositif utilisés, à part sous la forme de graphiques peu lisibles. Par ailleurs la durée d'exposition est réduite à 24-32 semaines au lieu de 52 semaines pour le groupe 3 (double couche de polyester) sans raison précisée.

Dans les deux études de **Abdelhamid et al**<sup>83,85</sup> les effectifs sont faibles avec 5 hommes pour chacune. De plus, dans l'étude de juin 2019 les analyses n'ont pas pu être effectuées à J0 et 45 jours après exposition pour un homme du fait de problèmes techniques, diminuant encore l'effectif d'étude. Les causes exactes ne sont pas précisées.

## DISCUSSION

---

### **A) Résultats principaux et implications**

Notre méthode de revue de la littérature a permis d'identifier et d'analyser quatorze études interventionnelles s'intéressant à la contraception masculine thermique (CMT) par une élévation de faible intensité de la température testiculaire (inférieure à la température du corps). Ces études publiées entre 1965 et 2019 apportent des réponses contributives en ce qui concerne l'inhibition de la spermatogenèse et l'efficacité contraceptive d'une élévation de température testiculaire (ETT) de faible intensité, ainsi que sur sa réversibilité et son innocuité.

Les méthodes pour induire l'ETT varient en fonction des études. Dans les deux premières les dispositifs sont des isolants thermiques du scrotum, l'empêchant de jouer correctement son rôle d'échangeur de chaleur et induisant ainsi une augmentation de température intrascrotale de 0,8 à 1,0°C<sup>68,69</sup>. Les études suivantes ont utilisé des dispositifs maintenant les testicules en position suprascrotale, où la température est d'environ 2°C de plus que la température de la cavité scrotale. Il s'agit du type de dispositif le plus représenté dans la littérature (11 articles). Le matériau des dispositifs varie en fonction des équipes de recherche, certains sont en coton, d'autres en polyester. Un auteur a également utilisé la chirurgie comme technique de suspension<sup>75</sup>. Certaines études ont mesuré l'élévation de température scrotale comme allant de 0,8 à 1,8°C en moyenne. Soulignons que les dispositifs de chaque étude ont été élaborés par les équipes de recherche, souvent en modifiant et adaptant des sous-vêtements du commerce. Les dispositifs sont donc comparables dans leur logique globale de fonctionnement (maintenir les testicules en position suprascrotale), mais les spécificités de conception et de fabrication des dispositifs propres à chaque équipe de recherche est probablement source de disparité interventionnelle entre les études ; autrement dit il est probable que tous les dispositifs avec localisation suprascrotale des testicules n'induisent pas exactement la même ETT et ne permettent pas la même stabilité de l'ETT en cas de mauvais maintien testiculaire tout au long de la journée. De plus, les durées quotidiennes de port des dispositifs sont variables en fonction des études (15 ou 24 heures par jour). **French et al**<sup>79</sup> ont expérimenté quant à eux une ETT par une technique inédite de biofeedback autogène,

avec une élévation de température scrotale de 0,5 à 4,0°C en fonction des individus, pendant 15 ou 30 minutes par jour sur une courte période (5 jours). Cette technique n'a pas été reproduite dans d'autres études.

L'effet recherché par l'ETT quotidienne en premier lieu est l'inhibition de la spermatogenèse, mesurée par les paramètres du spermogramme. Il s'agit d'une diminution de la quantité et de la mobilité des spermatozoïdes ainsi que d'une modification de leur morphologie avec augmentation de la proportion de formes anormales. Dans la majorité des études, on observe des modifications significatives des paramètres du spermogramme après des délais de l'ordre de 1 à 3 mois d'exposition. Les résultats restent cependant hétérogènes aussi bien sur les délais de modifications des paramètres que sur l'amplitude de leurs modifications. Cela peut être expliqué, comme mentionné précédemment, par les différences entre les dispositifs utilisés ainsi que par les durées d'exposition quotidiennes différentes selon les études. De plus, les données fournies par les auteurs ne sont pas toujours comparables, il s'agit parfois de durée moyenne pour atteindre un seuil, ou de moyenne d'une variable sur une période, ou encore d'une proportion de spermogrammes atteignant un seuil défini sur une période. Deux études se distinguent par leurs résultats très différents : **French et al (1973)**<sup>79</sup> rapportent une diminution de la concentration moyenne des spermatozoïdes précoce dès le 7ème jour, et **Wang et al (1997)**<sup>78</sup> sont les seuls à n'objectiver aucune modification des spermogrammes tout au long de l'exposition (5 à 12 mois).

Les résultats de **Wang et al**<sup>78</sup> sont particulièrement discordants et étonnants, d'autant que la méthode expérimentale décrite est très proche de celles de **Shafik (1992)**<sup>76</sup> et **Moeloek (1995)**<sup>77</sup>, à savoir le port quasi-continu (plus de 23 heures par jour) d'un dispositif en polyester de surélévation testiculaire en position suprascrotale. Pour rappel **Shafik**<sup>76</sup> induit une azoospermie chez 100 % des hommes et **Moeloek**<sup>77</sup> une oligozoospermie chez 100 % des hommes. Même **Rock et Robinson** dans leurs études publiées en 1965<sup>68</sup> et 1967<sup>69</sup> induisent une inhibition partielle de la spermatogenèse par simple isolation thermique du scrotum, ce que font aussi **Wang et al**<sup>78</sup> en ajoutant une partie isolante thermique sur leur dispositif. Les auteurs émettent quatre hypothèses pour expliquer leurs résultats discordants :

- L'augmentation de température scrotale de 1°C serait insuffisante pour affecter la spermatogenèse,

- L'observance des hommes à porter le dispositif 24 heures par jour aurait été mauvaise,
- La conception des supports serait différente des autres études,
- Les valeurs de départ des paramètres du sperme, auxquelles sont comparées les valeurs durant l'intervention, seraient plus exactes dans leur étude du fait d'un plus grand nombre d'échantillons de sperme par sujet. Ils réduiraient ainsi le risque d'erreur statistique liée aux fluctuations inter-individuelles et intra-individuelles des paramètres du sperme.

Malheureusement ces hypothèses ne sont étayées par aucune preuve scientifique. Les résultats par groupe d'intervention ne sont pas précisés exceptés sous la forme de graphiques peu lisibles (Figure 2 de l'article<sup>78</sup>), aucune données chiffrées des paramètres du sperme ne sont fournies. Il est cependant intéressant de remarquer, en étudiant le graphique présentant l'évolution de la concentration de spermatozoïdes tout au long de l'étude (graphique en haut à droite de la Figure 2 de l'article<sup>78</sup>), que la concentration de spermatozoïdes à 32 semaines de port dans le groupe n°2 (dispositif avec simple couche de polyester imprégnée en aluminium) semble plus faible d'environ 50 % au niveau de départ ; les auteurs n'en font pas mention. La réduction de la durée totale d'exposition à 24-32 semaines au lieu de 52 semaines dans le groupe n°3 (dispositif avec double couche de polyester) est un autre point étonnant pour lequel aucune explication n'est donnée. Les résultats discordants de cette étude sont donc difficiles à expliquer. Cependant deux problématiques plus générales ressortent des hypothèses évoquées : 1) la problématique liée à l'ETT suffisante et constante que doit apporter le dispositif de CMT : l'efficacité croissante entre les deux modèles de dispositif des études de **Mieusset et al** (août 1987, 1994)<sup>72,73</sup> et celui de **Ahmad et al** (2012)<sup>74</sup>, qui sont trois versions successives évolutives du même prototype, confortent l'idée que plus les testicules sont maintenus de façon stable dans leur position suprascrotale avec donc une ETT constante, plus l'inhibition de la spermatogenèse est induite rapidement et maintenue dans le temps pour garantir l'efficacité contraceptive recherchée. A l'inverse, un dispositif qui ne surélèverait pas assez et/ou qui maintiendrait de façon aléatoire les testicules dans leur position suprascrotale induirait une inhibition de la spermatogenèse insuffisante ou inconstante, ne permettant plus de garantir une efficacité contraceptive acceptable ; 2) la problématique liée à l'observance et à la bonne utilisation de la technique de CMT par les hommes : l'efficacité

d'inhibition de la spermatogenèse se basant sur une action volontaire quotidienne sur une longue période, est conditionnée par sa bonne utilisation. Cette notion est bien connue des contraceptions féminines hormonales nécessitant une action volontaire répétée (par exemple prendre un comprimé tous les jours à heure fixe), et qui se traduit pas une différence majeure d'efficacité contraceptive entre l'utilisation dite « parfaite » (conditions expérimentales) et l'utilisation dite « typique » (conditions en vie réelle).

Dans un deuxième temps, la réversibilité de l'inhibition de la spermatogenèse à l'arrêt de l'ETT a été évaluée par toutes les études exceptée celle de **Moeloeck (1995)**<sup>77</sup>. Il s'agit d'un prérequis indispensable avant de pouvoir aborder la question de l'efficacité contraceptive. Cette réversibilité est objectivée par toutes les études qui l'ont évaluée. La récupération dans des délais variables est complète pour la quantité des spermatozoïdes et quasi-systématique pour leur mobilité (un homme de l'étude de **Mieusset et al**, août 1987<sup>72</sup> n'a pas récupéré une valeur similaire à celle de départ après 12 mois sans exposition) ; pour certaines études il a pu persister des anomalies de morphologie en comparaison aux valeurs de départs, tout en se situant dans les normes contemporaines à la publication de l'article (normes OMS variables dans le temps). Cette nuance pose la question de la réversibilité acceptable pour une contraception masculine, et sur quel référentiel, l'objectif étant de pouvoir garantir des paramètres spermatiques normaux à l'homme à l'arrêt de l'exposition. La variabilité des paramètres du spermogramme pour un même individu au cours du temps est une donnée physiologique, complexifiant l'objectif d'une réversibilité avec un retour des paramètres à ceux de départ. La conférence de consensus de 2007 sur la contraception masculine hormonale recommande un retour à des valeurs de spermogramme dans la norme, et en particulier une concentration de spermatozoïdes supérieure à 20 millions/mL<sup>84</sup>. Nous pensons que cet objectif est adapté à une utilisation pour la contraception thermique. Notons que le seuil de la norme OMS de la concentration de spermatozoïdes a été diminuée à 15 millions/mL en 2010<sup>82</sup>. En ce qui concerne la mobilité et la morphologie des spermatozoïdes, étant modifiées par l'intervention et source d'infertilité au même titre que la quantité de spermatozoïdes, nous considérons que leur retour à des valeurs dans les normes OMS est également indispensable.

L'étape suivante a été l'analyse de l'efficacité contraceptive pour laquelle à ce jour trois études ont publié des données. Les auteurs ont défini des seuils contraceptifs à atteindre pour permettre l'utilisation contraceptive de leurs dispositifs respectifs, différents pour chaque étude. Comme nous l'avons vu précédemment, l'effet inhibiteur de la spermatogenèse n'étant pas immédiat, une exposition quotidienne pendant 2 à 15 mois en fonction des hommes, des techniques et des seuils contraceptifs définis a été nécessaire. Pour **Mieusset et al (1994)**<sup>73</sup> soulignons la différence de délai pour atteindre le seuil contraceptif entre le modèle n°1 (11 mois) et le modèle n°2 (3,5 mois). Cela vient renforcer l'idée énoncée plus haut qu'un dispositif qui maintient les testicules de façon stable dans leur position suprascrotale induit une inhibition de la spermatogenèse plus rapide. Les trois études ont montré que l'utilisation de l'ETT par des volontaires comme seul moyen contraceptif du couple pendant plusieurs mois, voire plusieurs années (durée maximale d'utilisation de 3 ans et 11 mois) est efficace. La seule grossesse survenue est liée à une rupture de port du dispositif pendant 7 semaines (**Mieusset et al, 1994**<sup>73</sup>) qui n'est donc pas un échec de contraception en tant que tel mais bien un mauvais usage de la technique. En comptant cette unique grossesse pour les trois études, l'indice de Pearl (IP) est de 2,34 grossesses pour 100 femmes sur 12 mois, calculé sur un total de 512 mois d'exposition à la grossesse. L'IP est comparable à celui des contraceptifs oraux féminins en utilisation typique qui est de l'ordre de 5,5 %<sup>6</sup>.

Le suivi des hommes à l'arrêt de l'exposition a montré, en concordance avec la réversibilité d'inhibition de la spermatogenèse, une réversibilité de l'effet contraceptif. Elle semble être satisfaisante puisque tous les couples en désir de grossesse, qui représentaient environ 50% de l'effectif total des trois études<sup>73,75,76</sup>, ont réussi à en obtenir une. Les délais d'obtention d'une grossesse, quand précisés, sont de 2 à 14 mois après l'arrêt de port des dispositifs. L'unique grossesse survenue pendant la phase d'étude contraceptive apporte une information supplémentaire, indiquant que même après une inhibition satisfaisante de la spermatogenèse pour une utilisation contraceptive, un arrêt de port du dispositif induit un retour de fertilité chez l'homme. Cette donnée est rassurante du point de vue de la réversibilité, mais souligne de nouveau l'importance de l'observance et de la bonne utilisation de la technique de contraception.

L'innocuité de l'ETT quotidienne de faible intensité est évaluée par deux approches : la survenue d'effets indésirables chez l'homme exposé et la qualité des gamètes pendant et après exposition. Les effets indésirables sont recueillis

essentiellement sous forme déclarative. Aucun effet indésirable grave n'est rapporté. La tolérance semble bonne avec l'absence d'abandon d'étude ou d'arrêt de port des dispositifs pour cause d'inconfort, de douleurs ou autre cause médicale. Toutefois notons que ces données ne sont vraies que pour les faibles effectifs rapportés dans ces études. Un arrêt de port a été décidé par principe de précaution pour un homme azoosperme dans les premières études de **Mieusset et al**<sup>70-72</sup>, les données sur la réversibilité étant trop pauvres au moment de ces études. **Shafik**<sup>75,76</sup> a montré par la suite une bonne réversibilité de l'inhibition de la spermatogenèse chez les hommes azoospermes à l'arrêt de l'exposition. Quelques rares effets secondaires locaux bénins à type de mycose ou d'irritations cutanées sont survenus. Une légère diminution de la taille des testicules a été objectivée sans conséquence négative, et totalement résolutive à l'arrêt de l'exposition. La libido et la sexualité des hommes ne semblent pas avoir subi de modification majeure. Dans une étude publiée en 1996 sur 50 hommes volontaires<sup>86</sup>, Shafik a montré une augmentation d'incidence des troubles érectiles chez les hommes portant des sous-vêtements en polyester en comparaison à ceux portant des sous-vêtements en coton ou en laine ; son hypothèse est que le champs électro-magnétique créé par le frottement du polyester sur la peau altère le fonctionnement normal des corps érectiles du pénis. En conséquence, et même si aucune dysfonction érectile n'a été rapportée dans les études utilisant un dispositif en polyester (**Shafik**<sup>76</sup>, **Moeloek**<sup>77</sup> et **Wang et al**<sup>78</sup>), il semble pertinent d'éviter le polyester pour la fabrication des dispositifs de CMT.

L'innocuité pour la qualité des gamètes est une notion introduite par les études les plus récentes de cette revue. L'amélioration des techniques de biologie moléculaire et génétique a permis l'analyse du matériel génétique contenu dans le noyau des spermatozoïdes, dont l'intégrité est indispensable à la fécondation et au développement de l'embryon. Deux études se sont intéressées à la qualité des gamètes par analyses des marqueurs de fragmentation de l'ADN (**Ahmad et al, 2012**)<sup>74</sup>, et de la fréquence de certaines anomalies chromosomiques que sont les aneuploïdies sur les chromosomes X, Y et 18 (**Abdelhamid et al, juin 2019**)<sup>85</sup>. Elles montrent une augmentation significative des anomalies de condensation de l'ADN et d'aneuploïdie pendant la phase d'exposition et pendant la phase initiale de post-exposition. Ces altérations des gamètes peuvent être à l'origine d'échec de fécondation, de fausse couche ou d'anomalie de l'embryon. Le taux d'aneuploïdie se normalise après 180 jours, soit environ deux cycles de spermatogenèse. Les marqueurs de fragmentation de l'ADN sont revenus à des niveaux identiques au

groupe contrôle 73 jours après l'arrêt de l'exposition. À notre connaissance aucune évaluation de la qualité de l'ADN des spermatozoïdes dans le cadre d'une contraception thermique ou hormonale sur une longue durée n'a été faite ; il n'y a pas eu d'utilisation contraceptive du dispositif dans ces études et la durée d'exposition était relativement courte (120 jours).

## **B) Limites de ce travail**

La pertinence de ce travail de revue a été conforté en premier lieu, après interrogation des bases PROSPERO et COCHRANE, par l'absence de revue systématique de la littérature passée ou en cours sur ce sujet. Par ailleurs la demande croissante de contraception masculine efficace de la part de grand public<sup>11,19</sup> rend ce travail de synthèse utile à l'avancement des connaissances sur ce sujet, et permet de communiquer davantage aussi bien pour de potentiels futurs usagers que pour de futurs prescripteurs. La méthodologie de type revue systématique a l'avantage de permettre une recherche plus exhaustive et de limiter le risque de biais comparé à une revue dite narrative, et donc d'en accroître le niveau de preuve. Cependant ce travail présente plusieurs biais que nous avons essayé d'identifier en suivant les recommandations de la grille PRISMA, d'abord dans un but de rigueur scientifique et de transparence, et d'autre part dans une volonté d'améliorer notre méthodologie pour de futurs travaux de revue systématique. Les 27 items de la grille PRISMA sont présentés dans l'**Annexe n°3** avec la page correspondante pour chaque item validé (18 items) ; les items non validés apparaissent sans numéro de page (9 items).

Premièrement il existe un possible biais de sélection liée à l'utilisation de la base de données Medline comme principale source d'information. Même si cette base de données apporte une reproductibilité de la recherche par son équation, une part importante des études publiées n'y est pas référencée. L'utilisation d'une deuxième base de données avec recherche standardisée aurait permis de limiter ce biais. Deuxièmement, nous pouvons évoquer un biais de publication lié au choix de n'inclure que des études publiées, excluant la littérature grise comme des données communiquées en congrès ou dans le cadre de travaux de thèse non publiées. Troisièmement, le manque de moyens humains pour effectuer ce travail a empêché une sélection et une extraction des données de façon indépendante par au moins deux investigateurs. Enfin, l'absence d'identification d'un outil

standardisé pour évaluer la qualité des études a pu induire l'omission de certains biais intrinsèques à chacune des études.

En ce qui concerne les biais et limites des études elles-mêmes, nous avons observé une hétérogénéité des interventions et des protocoles expérimentaux, ce qui limite la possibilité de généralisation des résultats. Les faibles effectifs sont un autre frein à la généralisation des résultats, nous ne connaissons pas les effets peu fréquents qui ne seraient visibles que sur de plus grands effectifs. En outre, les faibles échantillons d'hommes à l'étude ne permettent pas la représentativité d'une population cible. Les études de type essai clinique avec contrôle historique, largement majoritaires dans notre sélection, n'apportent pas un niveau de preuve scientifique maximale, à l'instar des essais de type contrôlé randomisé qui apportent un très fort niveau de preuve. Cependant, l'absence de contraception masculine efficace alternative ne permet pas la constitution d'un groupe témoin ; l'utilisation du préservatif ou du retrait serait non acceptable sur le plan éthique du fait de leur faible efficacité contraceptive. D'autre part, nous savons que l'efficacité contraceptive est liée à la bonne observance et à la bonne utilisation de la méthode, et le choix éclairé d'utiliser une contraception plutôt qu'une autre est un déterminant dans son observance<sup>87</sup>, choix que ne permet pas les essais de type contrôlé randomisé.

## CONCLUSION

---

Les données actuelles de la littérature donnent des arguments solides permettant d'avancer que la contraception masculine thermique par une ETT de faible intensité peut être utilisée comme moyen contraceptif efficace et réversible. Toutefois, la réalisation d'études de plus grande ampleur est nécessaire afin de confirmer ces données sur une plus grande population de couples. En suivant les recommandations éditées par la conférence de consensus sur la contraception masculine hormonale<sup>84</sup>, l'étape suivante serait l'évaluation de l'efficacité contraceptive par deux études indépendantes non comparatives en ouvert avec suivi de 200 couples par étude sur une durée de 1 an (étude de phase III). L'innocuité quant à elle devrait être étudiée à plus grande échelle (300 à 600 hommes par étude) toujours selon les recommandations du consensus de 2007, puis au long cours dans une logique de veille sanitaire.

L'intérêt croissant pour le partage de la charge contraceptive et le développement de méthodes de contraceptions masculines de longue durée efficaces, accessibles, avec le minimum d'effets secondaires, suggèrent que la CMT a toute sa place dans notre société. Une étude observationnelle française publiée en 2018 a montré que 29 % des jeunes pères interrogés étaient intéressés par la CMT après information sur la technique, méconnue pour 97 % d'entre eux<sup>88</sup>. Cette étude a également montré que 40 % des jeunes médecins généralistes interrogés seraient prêts à prescrire ce type de contraception si elle était disponible et après une formation adaptée. En revanche, aucune étude d'acceptabilité n'a encore été réalisée à notre connaissance, étude qui apporterait des informations utiles à la diffusion et à l'accessibilité pour le plus grand nombre.

Dans le même temps, une autre étape indispensable au développement d'une CMT et à la réalisation d'études à plus grande échelle, est l'industrialisation puis la commercialisation d'un dispositif adapté à la morphologie des individus. Le polyester étant à risque de provoquer des troubles de la sexualité chez l'homme, il semble prudent d'éviter son utilisation<sup>86</sup>. Par ailleurs la méthode chirurgicale de suspension testiculaire présente un risque inhérent à tout geste chirurgical qui rend sa balance bénéfice-risque plus défavorable que l'utilisation d'un dispositif externe. Le protocole d'utilisation de 15 heures par jour semble également suffisant puisqu'il a montré son efficacité et qu'il est

moins contraignant qu'un port de 24 heures par jour. La certification du modèle de CMT comme dispositif médical d'une part, et son remboursement sur prescription par la Sécurité Sociale d'autre part, sont deux autres étapes importantes pour le développement de ce mode de contraception sur le territoire français.

Enfin, l'existence d'une méthode de contraception masculine de longue durée comme la CMT sous-entend l'existence d'un réseau de professionnels de santé formé à la prescription et au suivi des utilisateurs. L'andrologie, spécialité quasi-exclusivement hospitalière, bien qu'étant la spécialité la plus légitime en ce qui concerne la contraception masculine, ne permettrait pas une offre de soins suffisante pour permettre un accès au plus grand nombre<sup>89</sup>. Un relais auprès de professionnels de santé de soins primaires semble indispensable. Les médecins généralistes et sages-femmes, déjà très impliqués dans le suivi des femmes et des couples au quotidien, auraient toute leur place dans ce nouveau rôle de conseiller et prescripteur de contraception masculine. L'établissement d'un dialogue entre professionnels de soins primaires et andrologues, essentiel à une utilisation sereine de ce nouvel outil contraceptif, apporterait plus largement une formidable opportunité de développement des compétences pour ce qui reste un parent pauvre de la médecine générale : la prévention et la prise en charge des pathologies spécifiques de l'homme.

## BIBLIOGRAPHIE

---

1. De Irala J, Osorio A, Carlos S, Lopez-del Burgo C. Choice of birth control methods among European women and the role of partners and providers. *Contraception*. 2011;84(6):558-64.
2. Ross J, Hardee K. Use of male methods of contraception worldwide. *J Biosoc Sci*. 2017;49(5):648-63.
3. Le Guen M, Ventola C, Bohet A, Moreau C, Bajos N. Men's contraceptive practices in France: evidence of male involvement in family planning. *Contraception*. 2015;92(1):46-54.
4. Kost K, Singh S, Vaughan B, Trussell J, Bankole A. Estimates of contraceptive failure from the 2002 National Survey of Family Growth. *Contraception*. 2008;77(1):10-21.
5. Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception*. 2011;83(5):397-404.
6. Polis CB, Bradley SEK, Bankole A, Onda T, Croft T, Singh S. Typical-use contraceptive failure rates in 43 countries with Demographic and Health Survey data: summary of a detailed report. *Contraception*. 2016;1(94):11-7.
7. Sundaram A, Vaughan B, Kost K, Bankole A, Finer L, Singh S, et al. Contraceptive Failure in the United States: Estimates from the 2006-2010 National Survey of Family Growth: contraceptive failure rates in the U.S. *Perspect Sex Reprod Health*. 2017;49(1):7-16.
8. Herrel LA, Goodman M, Goldstein M, Hsiao W. Outcomes of Microsurgical Vasovasostomy for Vasectomy Reversal: A Meta-analysis and Systematic Review. *Urology*. 2015;85(4):819-25.
9. Van Dongen J, Tekle FB, van Roijen JH. Pregnancy rate after vasectomy reversal in a contemporary series: influence of smoking, semen quality and post-surgical use of assisted reproductive techniques. *BJU Int*. 2012;110(4):562-7.
10. Antill JK, Cotton S, Tindale S. Egalitarian or traditional: Correlates of the perception of an ideal marriage. *Aust J Psychol*. 1983;35(2):245-57.
11. Heinemann K, Saad F, Wiesemes M, White S, Heinemann L. Attitudes toward male fertility control: results of a multinational survey on four continents. *Hum Reprod*. 2005;20(2):549-56.
12. Eberhardt J, Van Wersch A, Meikle N. Attitudes towards the male contraceptive pill in men and women in casual and stable sexual relationships. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2009;35(3):161-5.
13. Glasier AF, Anakwe R, Everington D, Martin CW, Spuy Z van der, Cheng L, et al. Would women trust their partners to use a male pill? *Hum Reprod*. 2000;15(3):646-9.
14. Cheung E, Free C. Factors influencing young women's decision making regarding hormonal contraceptives: a qualitative study. *Contraception*. 2005;71(6):426-31.
15. Bajos N, Leridon H, Goulard H, Oustry P, Job-Spira N. Contraception: from accessibility to efficiency. *Hum Reprod*. 2003;18(5):994-9.

16. Vilain A, Rey S. 216 700 interruptions volontaires de grossesse en 2017 [Internet]. 2018. Disponible sur: <http://www.epsilon.insee.fr/jspui/bitstream/1/82235/1/er1081.pdf>
17. Moreau C, Trussell J, Rodriguez G, Bajos N, Bouyer J. Contraceptive failure rates in France: results from a population-based survey. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2007;22(9):2422-7.
18. Desjeux C. Histoire de la contraception masculine [L'expérience de l'Association pour la recherche et le développement de la contraception masculine (1979-1986)]. *Rev Polit Soc Fam*. 2010;100(1):110-4.
19. Glasier A. Acceptability of contraception for men: a review. *Contraception*. 2010;82(5):453-6.
20. Grimes DA, Lopez LM, Gallo MF, Halpern V, Nanda K, Schulz KF. Steroid hormones for contraception in men. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(3):CD004316.
21. Soufir J-C. Hormonal, chemical and thermal inhibition of spermatogenesis: contribution of French teams to international data with the aim of developing male contraception in France. *Basic Clin Androl*. 2017;1(27):1-16.
22. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia in normal men. *The Lancet*. 1990;336(8721):955-9.
23. Griffin PD, Aribarg A, Gui-yuan Z, Jian C, Guo-zhu L, Anderson RA, et al. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia and oligozoospermia in normal men. *Fertil Steril*. 1996;65(4):821-9.
24. Gu Y, Liang X, Wu W, Liu M, Song S, Cheng L, et al. Multicenter Contraceptive Efficacy Trial of Injectable Testosterone Undecanoate in Chinese Men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(6):1910-5.
25. Kitayama T. [Study on testicular temperature in men]. *Hinyokika Kiyo*. 1965;11(6):435-65.
26. Mieusset R, Bujan L. Testicular heating and its possible contributions to male infertility: a review. *Int J Androl*. 1995;18(4):169-84.
27. Griffiths J. The Structural Changes in the Testicle of the Dog when it is Replaced within the Abdominal Cavity. *J Anat Physiol*. 1893;27(Pt 4):482.1-500.
28. Meistrich ML, Eng VWS, Loir M. Temperature Effects on the Kinetics of Spermatogenesis in the Mouse. *Cell Prolif*. 1973;6(4):379-93.
29. Hand JW, Walker H, Hornsey S, Field SB. Effects of Hyperthermia on the Mouse Testis and Its Response to X-rays, as Assayed by Weight Loss. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med*. 1979;35(6):521-8.
30. Reid BO, Mason KA, Withers HR, West J. Effects of hyperthermia and radiation on mouse testis stem cells. *Cancer Res*. 1981;41(11 Pt 1):4453-7.
31. Fahim MS, Fahim Z, Der R, Hall DG, Harman J. Heat in male contraception (hot water 60 degrees C, infrared, microwave, and ultrasound). *Contraception*. 1975;11(5):549-62.
32. Jones TM, Anderson W, Fang VS, Landau RL, Rosenfield RL. Experimental cryptorchidism in adult male rats: Histological and hormonal sequelae. *Anat Rec*. 1977;189(1):1-27.

33. Lue YH, Hikim AP, Swerdloff RS, Im P, Taing KS, Bui T, et al. Single exposure to heat induces stage-specific germ cell apoptosis in rats: role of intratesticular testosterone on stage specificity. *Endocrinology*. 1999;140(4):1709-17.
34. Plöen L. An electron microscope study of the immediate effects on spermatogenesis of a short-time experimental cryptorchidism in the rabbit. *Virchows Arch B Cell Pathol*. 1972;10(4):293-309.
35. Plöen L. A light microscope study of the immediate and delayed effects on rabbit spermatogenesis following experimental cryptorchidism for twenty-four hours. *Virchows Arch B Cell Pathol*. 1973;14(2):185-96.
36. Glover TD. Some effects of scrotal insulation on the semen of rams. *Proc Soc Study Fertil*. 1955;7:66-75.
37. Lunstra DD, Schanbacher BD. Testicular Function and Leydig Cell Ultrastructure in Long-Term Bilaterally Cryptorchid Rams. *Biol Reprod*. 1988;38(1):211-20.
38. Mieusset R, Quintana Casares P, Sanchez Partida LG, Sowerbutts SF, Zupp JL, Sutchell BP. Effects of heating the testes and epididymides of rams by scrotal insulation on fertility and embryonic mortality in ewes inseminated with frozen semen. *J Reprod Fertil*. 1992;94(2):337-43.
39. Friedman R, Scott M, Heath SE, Hughes JP, Daels PF, Tran TQ. The effects of increase testicular temperature on spermatogenesis in the stallion. *J Reprod Fertil Suppl*. 1991;44:127-34.
40. Malmgren L. Experimentally Induced Testicular Alterations in Boars: Sperm Morphology Changes in Mature and Peripubertal Boars. *J Vet Med Ser A*. 1989;36(1-10):411-20.
41. Malmgren L. Experimentally induced testicular alterations in boars: hormonal changes in mature and peripubertal boars. *Acta Vet Scand*. 1990;31(1):97-107.
42. Macleod J, Hotchkiss RS. The effect of hyperpyrexia upon spermatozoa counts in men. *Endocrinology*. 1941;28(5):780-4.
43. Watanabe A. The effect of heat on the human spermatogenesis. *Kyushu J Med Sci*. 1959;10(101):17.
44. Robinson D, Rock J, Menkin MF. Control of human spermatogenesis by induced changes of intrascrotal temperature. *JAMA*. 1968;204(4):290-7.
45. Bonde JP. Semen quality in welders exposed to radiant heat. *Occup Environ Med*. 1992;49(1):5-10.
46. Figa-Talamanca I, Dell'Orco V, Pupi A, Dondero F, Gandini L, Lenzi A, et al. Fertility and semen quality of workers exposed to high temperatures in the ceramics industry. *Reprod Toxicol Elmsford N*. 1992;6(6):517-23.
47. Thonneau P, Ducot B, Bujan L, Mieusset R, Spira A. Effect of male occupational heat exposure on time to pregnancy. *Int J Androl*. 1997;20(5):274-8.
48. Procopé BJ. Effect of repeated increase of body temperature on human sperm cells. *Int J Fertil*. 1965;10(4):333-9.
49. Brown-woodman PDC, Post EJ, Gass GC, White IG. The Effect of a Single Sauna Exposure on Spermatozoa. *Arch Androl*. 1984;12(1):9-15.

50. Saikhun J, Kitiyanant Y, Vanadurongwan V, Pavasuthipaisit K. Effects of sauna on sperm movement characteristics of normal men measured by computer-assisted sperm analysis. *Int J Androl*. 1998;21(6):358-63.
51. Laven JSE, Haverkorn MJ, Bots RSGM. Influence of occupation and living habits on semen quality in men (scrotal insulation and semen quality). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1988;29(2):137-41.
52. Sheynkin Y, Jung M, Yoo P, Schulsinger D, Komaroff E. Increase in scrotal temperature in laptop computer users. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2005;20(2):452-5.
53. Evenson DP, Jost LK, Corzett M, Balhorn R. Characteristics of Human Sperm Chromatin Structure Following an Episode of Influenza and High Fever: A Case Study. *J Androl*. 2000;8.
54. Sergerie M, Mieusset R, Croute F, Daudin M, Bujan L. High risk of temporary alteration of semen parameters after recent acute febrile illness. *Fertil Steril*. 2007;88(4):970.e1-970.e7.
55. Young D. The influences of varicocele on human spermatogenesis. *Br J Urol*. 1956;28(4):426-7.
56. Zorigniotti AW. Testis temperature, infertility, and the varicocele paradox. *Urology*. 1980;16(1):7-10.
57. Mieusset R, Fouda PJ, Vaysse P, Guitard J, Moscovici J, Juskiewenski S. Increase in testicular temperature in case of cryptorchidism in boys. *Fertil Steril*. 1993;59(6):1319-21.
58. Mieusset R, Bujan L, Massat G, Mansat A, Pontonnier F. Clinical and biological characteristics of infertile men with a history of cryptorchidism. *Hum Reprod Oxf Engl*. 1995;10(3):613-9.
59. Rao M, Zhao X-L, Yang J, Hu S-F, Lei H, Xia W, et al. Effect of transient scrotal hyperthermia on sperm parameters, seminal plasma biochemical markers, and oxidative stress in men. *Asian J Androl*. 2015;17(4):668-75.
60. Zhang M-H, Zhai L-P, Fang Z-Y, Li A-N, Qiu Y, Liu Y-X. Impact of a mild scrotal heating on sperm chromosomal abnormality, acrosin activity and seminal alpha-glucosidase in human fertile males. *Andrologia*. 2018;50(4):e12985.
61. Toulouse. Contraception masculine : l'avenir est dans le slip... chauffant [Internet]. *ladepeche.fr*. Disponible sur: <https://www.ladepeche.fr/article/2018/01/12/2720155-contraception-l-avenir-est-dans-le-slip.html>
62. <http://www.contraceptionmasculine.fr/contacts/>
63. Gedda M. Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses. *Kinésithérapie Rev*. 2015;15(157):39-44.
64. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLOS Med*. 2009;6(7):e1000097.
65. Sanger WG, Friman PC. Fit of underwear and male spermatogenesis: A pilot investigation. *Reprod Toxicol*. 1990;4(3):229-32.

66. Tiemessen CJ, Evers JH, Bots RGM. Tight-fitting underwear and sperm quality. *The Lancet*. 1996;347(9018):1844-5.
67. Brindley GS. Deep Scrotal Temperature and the Effect on it of Clothing, Air Temperature, Activity, Posture and Paraplegia. *Br J Urol*. 1982;54(1):49-55.
68. Rock J, Robinson D. Effect of induced intrascrotal hyperthermia on testicular function in man. *Am J Obstet Gynecol*. 1965;93(6):793-801.
69. Robinson D, Rock J. Intrascrotal hyperthermia induced by scrotal insulation: effect on spermatogenesis. *Obstet Gynecol*. 1967;29(2):217-23.
70. Mieusset R, Grandjean H, Mansat A, Pontonnier F. Inhibiting effect of artificial cryptorchidism on spermatogenesis. *Fertil Steril*. 1985;43(4):589-94.
71. Mieusset R, Bujan L, Mansat A, Pontonnier F, Grandjean H. Effects of artificial cryptorchidism on sperm morphology. *Fertil Steril*. 1987;47(1):150-5.
72. Mieusset R, Bujan L, Mansat A, Pontonnier F, Grandjean H. Hyperthermia and human spermatogenesis: enhancement of the inhibitory effect obtained by « artificial cryptorchidism ». *Int J Androl*. 1987;10(4):571-80.
73. Mieusset R, Bujan L. The potential of mild testicular heating as a safe, effective and reversible contraceptive method for men. *Int J Androl*. 1994;17(4):186-91.
74. Ahmad G, Moinard N, Esquerré-Lamare C, Mieusset R, Bujan L. Mild induced testicular and epididymal hyperthermia alters sperm chromatin integrity in men. *Fertil Steril*. 2012;97(3):546-53.
75. Shafik A. Testicular suspension as a method of male contraception: technique and results. *Adv Contracept Deliv Syst CDS*. 1991;7(3-4):269-79.
76. Shafik A. Contraceptive efficacy of polyester-induced azoospermia in normal men. *Contraception*. 1992;45(5):439-51.
77. Moeloek NH. Polyester sling scrotal cover induces oligozoospermia in normal Indonesian men. *Med J Indones*. 1995;4(4):225-30.
78. Wang C, McDonald V, Leung A, Superlano L, Berman N, Hull L, et al. Effect of increased scrotal temperature on sperm production in normal men. *Fertil Steril*. 1997;68(2):334-9.
79. French DJ, Leeb CS, Fahrion SL, Law OT, Jecht EW. Self-induced scrotal hyperthermia in man followed by decrease in sperm output. A preliminary report. *Andrologie*. 1973;5(4):311-6.
80. World Health Organisation. WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-cervical Mucus Interaction. 3rd edition. Cambridge: Cambridge University Press; 1992.

81. World Health Organisation. WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction. 4th edition. Cambridge: Cambridge University Press; 1999. 150 p.
82. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th edition. Geneva: World Health Organization; 2010. 271 p.
83. Abdelhamid MHM, Walschaerts M, Ahmad G, Mieusset R, Bujan L, Hamdi S. Mild experimental increase in testis and epididymis temperature in men: effects on sperm morphology according to spermatogenesis stages. *Transl Androl Urol*. 2019;8(6):651-65.
84. Aaltonen P, Amory JK, Anderson RA, Behre HM, Bialy G, Blithe D, et al. 10th Summit Meeting Consensus: Recommendations for Regulatory Approval for Hormonal Male Contraception. *J Androl*. 2007;28(3):362-3.
85. Abdelhamid MHM, Esquerre-Lamare C, Walschaerts M, Ahmad G, Mieusset R, Hamdi S, et al. Experimental mild increase in testicular temperature has drastic, but reversible, effect on sperm aneuploidy in men: A pilot study. *Reprod Biol*. 2019;19(2):189-94.
86. Shafik A. Effect of Different Types of Textiles on Male Sexual Activity. *Arch Androl*. 1996;37(2):111-5.
87. Gray AL, Smit JA, Manzini N, Beksinska M. Systematic review of contraceptive medicines: does choice make a difference. *Reprod Heal HIV Res Unit*. 2006;
88. Amouroux M, Mieusset R, Desbriere R, Opinel P, Karsenty G, Paci M, et al. Are men ready to use thermal male contraception? Acceptability in two French populations: New fathers and new providers. *PLoS One*. 2018;13(5):e0195824.
89. Ventola C. « Où est mon andrologue ? » : le tabou masculin en santé sexuelle et reproductive. 2011;202.

**Annexe n°1 : Liste des 76 références issues de la recherche PubMed avec au moins un critère d'exclusion**

**I. Exclusion sur le type d'article ou d'étude : n=36**

**A) Etude observationnelle et/ou épidémiologique : n=5**

1. Jung A, Hofstotter J-P, Schuppe H-C, Schill W-B. Relationship between sleeping posture and fluctuations in nocturnal scrotal temperature. *Reprod Toxicol.* 2003;17(4):433-8.
2. Sheynkin Y, Jung M, Yoo P, Schulsinger D, Komaroff E. Increase in scrotal temperature in laptop computer users. *Hum Reprod.* 2005;20(2):452-5.
3. Jung A, Leonhardt F, Schill W-B, Schuppe H-C. Influence of the type of undertrousers and physical activity on scrotal temperature. *Hum Reprod.* 2005;20(4):1022-7.
4. Mieusset R, Bengoudifa B, Bujan L. Effect of posture and clothing on scrotal temperature in fertile men. *J Androl.* 2007;28(1):170-5.
5. Amouroux M, Mieusset R, Desbriere R, Opinel P, Karsenty G, Paci M, et al. Are men ready to use thermal male contraception? Acceptability in two French populations: New fathers and new providers. *PLoS One.* 2018;13(5):e0195824.

**B) Commentaire ou lettre à l'éditeur à propos d'un article original : n=3**

1. Sulzberger MB. Letter: The tilt of the kilt. *JAMA.* 1974;228(9):1097.
2. Zorgniotti AW. Role of temperature in regulation of spermatogenesis. *Fertil Steril.* 1988;50(4):677-8.
3. Palleti HJ. Comments on « The process of spermatogenesis liberates significant heat and the scrotum has a role in body thermoregulation ». *Med Hypotheses.* 2008;70(3):699-700.

**C) Article narratif : n=20**

1. Glover TD, Young DH. Temperature and the production of spermatozoa. *Fertil Steril.* 1963;14:441-50.
2. Prasad MR, Rajalakshmi M. Recent advances in the control of male reproductive functions. *Int Rev Physiol.* 1977;13:153-99.
3. Verstoppen GR, Steeno OP. Varicocele and the pathogenesis of the associated subfertility. A review of the various theories. III: Theories concerning the deleterious effects of varicocele on fertility. *Andrologia.* 1978;10(2):85-102.
4. Snyder PJ. Fewer sperm in the summer--it's not the heat, it's... *N Engl J Med.* 1990;323(1):54-6.

5. Mieusset R, Bujan L, Mansat A, Grandjean H, Pontonnier F. Heat induced inhibition of spermatogenesis in man. *Adv Exp Med Biol.* 1991;286:233-7.
6. Lissner E. New nonhormonal contraceptive methods for men. *Chang Men.* Summer-Fall 1992;24-5.
7. Thompson ST. Preventable causes of male infertility. *World J Urol.* 1993;11(2):111-9.
8. Bedford JM. The status and the state of the human epididymis. *Hum Reprod.* 1994;9(11):2187-99.
9. Lahdetie J. Occupation- and exposure-related studies on human sperm. *J Occup Environ Med.* 1995;37(8):922-30.
10. Setchell BP. The Parkes Lecture. Heat and the testis. *J Reprod Fertil.* 1998;114(2):179-94.
11. Hughes PI. How vulnerable is the developing testis to the external environment? *Arch Dis Child.* 2000;83(4):281-2.
12. Shafik A. Advances in male contraception. *Arch Androl.* 2000;45(3):155-67.
13. Sheiner EK, Sheiner E, Hammel RD, Potashnik G, Carel R. Effect of occupational exposures on male fertility: literature review. *Ind Health.* 2003;41(2):55-62.
14. Skandhan KP, Rajahariprasad A. The process of spermatogenesis liberates significant heat and the scrotum has a role in body thermoregulation. *Med Hypotheses.* 2007;68(2):303-7.
15. Ivell R. Lifestyle impact and the biology of the human scrotum. *Reprod Biol Endocrinol.* 2007;5:15.
16. Jung A, Schuppe H-C. Influence of genital heat stress on semen quality in humans. *Andrologia.* 2007;39(6):203-15.
17. Kompanje EJO. « Real men wear kilts ». The anecdotal evidence that wearing a Scottish kilt has influence on reproductive potential: how much is true? *Scott Med J.* 2013;58(1):e1-5.
18. Barazani Y, Katz BF, Nagler HM, Stember DS. Lifestyle, environment, and male reproductive health. *Urol Clin North Am.* 2014;41(1):55-66.
19. Bedford JM. Human spermatozoa and temperature: the elephant in the room. *Biol Reprod.* 2015;93(4):97.
20. Sewak R, Teng B, Learman LA, Hennekens CH. Male contraception: Prospects for sound and ultrasound. *Med Hypotheses.* 2017;107:1-4.

#### **D) Article de revue de littérature : n=8**

1. Henderson J, Baker HW, Hanna PJ. Occupation-related male infertility: a review. *Clin Reprod Fertil.* 1986;4(2):87-106.
2. Kandeel FR, Swerdloff RS. Role of temperature in regulation of spermatogenesis and the use of heating as a method for contraception. *Fertil Steril.* 1988;49(1):1-23.
3. Spira A. Epidemiologic aspects of the relationship between temperature and male reproduction. *Adv Exp Med Biol.* 1991;286:49-56.
4. Mieusset R, Bujan L. Testicular heating and its possible contributions to male infertility: a review. *Int J Androl.* 1995;18(4):169-84.
5. Bujan L, Mieusset R. [Temperature and male fertility]. *Contracept Fertil Sex.* 1996;24(6):429-38.
6. Durairajanayagam D, Agarwal A, Ong C. Causes, effects and molecular mechanisms of testicular heat stress. *Reprod Biomed Online.* 2015;30(1):14-27.
7. Soufir J-C. Hormonal, chemical and thermal inhibition of spermatogenesis: contribution of French teams to international data with the aim of developing male contraception in France. *Basic and Clinical Andrology.* 2017;1(27):1-16.
8. Fang Z-Y, Xiao W, Chen S-R, Zhang M-H, Qiu Y, Liu Y-X. Biologic response of sperm and seminal plasma to transient testicular heating. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2019;24:1401-25.

#### **II. Exclusion sur la population d'étude : n=16**

##### **A) Population non humaine : n=4**

1. Amma RM, Kutty KM. A study on the inhibition of spermatogenesis. *Indian J Physiol Pharmacol.* 1970;14(3):155-64.
2. Lebovitz RM, Johnson L, Samson WK. Effects of pulse-modulated microwave radiation and conventional heating on sperm production. *J Appl Physiol (1985).* 1987;62(1):245-52.
3. Kong WH, Zheng G, LU JN, Tso JK. Temperature dependent expression of cdc2 and cyclin B1 in spermatogenic cells during spermatogenesis. *Cell Res.* 2000;10(4):289-302.
4. Tenorio BM, Ferreira Filho MBA, Jimenez GC, de Moraes RN, Peixoto CA, Nogueira R de A, et al. Extremely low-frequency magnetic fields can impair spermatogenesis recovery after reversible testicular damage induced by heat. *Electromagn Biol Med.* 2014;33(2):139-46.

##### **B) Pathologie associée : n=12**

1. Zorigniotti AW, Macleod J. Studies in temperature, human semen quality, and varicocele. *Fertil Steril.* 1973;24(11):854-63.
2. Lazarus BA, Zorigniotti AW. Thermoregulation of the human testis. *Fertil Steril.* 1975;26(8):757-9.
3. Zorigniotti AW. Testis temperature, infertility, and the varicocele paradox. *Urology.* 1980;16(1):7-10.
4. Artifeksov SB, Ryzhakov ID, Mozhzhukhin VB. [Role of the temperature factor in the pathogenesis of subfertility in varicocele]. *Urol Nefrol (Mosk).* 1986;(5):45-7.
5. Mieusset R, Bujan L, Mondinat C, Mansat A, Pontonnier F, Grandjean H. Association of scrotal hyperthermia with impaired spermatogenesis in infertile men. *Fertil Steril.* 1987;48(6):1006-11.
6. Gentile DP, Cockett AT. Varicocelectomy: effect on fertility. *Adv Exp Med Biol.* 1991;286:289-93.
7. Mieusset R, Bujan L, Massat G, Mansat A, Pontonnier F. Clinical and biological characteristics of infertile men with a history of cryptorchidism. *Hum Reprod.* 1995;10(3):613-9.
8. Perez y Perez F. [Male sterility. Preconditioning factors]. *An R Acad Nac Med (Madr).* 1997;114(1):105-26; discussion 126-127.
9. Siterman S, Eltes F, Schechter L, Maimon Y, Lederman H, Bartoov B. Success of acupuncture treatment in patients with initially low sperm output is associated with a decrease in scrotal skin temperature. *Asian J Androl.* 2009;11(2):200-8.
10. Shiraishi K, Takihara H, Naito K. Testicular volume, scrotal temperature, and oxidative stress in fertile men with left varicocele. *Fertil Steril.* 2009;91(4 Suppl):1388-91.
11. Garolla A, Torino M, Miola P, Caretta N, Pizzol D, Menegazzo M, et al. Twenty-four-hour monitoring of scrotal temperature in obese men and men with a varicocele as a mirror of spermatogenic function. *Hum Reprod.* 2015;30(5):1006-13.
12. Kathrins M. Historical investigations into varicocele pathophysiology and sperm migration. *Fertil Steril.* 2018;109(1):75-6.

### **III. Exclusion sur le type d'intervention dans l'étude : n=18**

#### **A) Modification de la température environnementale : n=8**

1. McConnell TR, Sinning WE. Exercise and temperature effects on human sperm production and testosterone levels. *Med Sci Sports Exerc.* 1984;16(1):51-5.
2. Levine RJ. Male fertility in hot environment. *JAMA.* 1984;252(23):3250-1.

3. Seiver DA. Trend and variation in the seasonality of U.S. fertility, 1947-1976. *Demography*. 1985;22(1):89-100.
4. Figa-Talamanca I, Dell'Orco V, Pupi A, Dondero F, Gandini L, Lenzi A, et al. Fertility and semen quality of workers exposed to high temperatures in the ceramics industry. *Reprod Toxicol*. 1992;6(6):517-23.
5. Mur JM, Wild P, Rapp R, Vautrin JP, Coulon JP. Demographic evaluation of the fertility of aluminium industry workers: influence of exposure to heat and static magnetic fields. *Hum Reprod*. 1998;13(7):2016-9.
6. Dada R, Gupta NP, Kucheria K. Spermatogenic arrest in men with testicular hyperthermia. *Teratog Carcinog Mutagen*. 2003;Suppl 1:235-43.
7. Song G-S, Seo JT. Relationship between ambient temperature and heat flux in the scrotal skin. *Int J Androl*. 2009;32(4):288-94.
8. Momen MN, Ananian FB, Fahmy IM, Mostafa T. Effect of high environmental temperature on semen parameters among fertile men. *Fertil Steril*. 2010;93(6):1884-6.

**B) Augmentation de la température scrotale ou testiculaire supérieure à 37°C : n=8**

1. Robinson D, Rock J, Menkin MF. Control of human spermatogenesis by induced changes of intrascrotal temperature. *JAMA*. 1968;204(4):290-7.
2. Fahim MS, Fahim Z, Der R, Hall DG, Harman J. Heat in male contraception (hot water 60 degrees C, infrared, microwave, and ultrasound). *Contraception*. 1975;11(5):549-62.
3. Song G-S, Seo JT. Changes in the scrotal temperature of subjects in a sedentary posture over a heated floor. *Int J Androl*. 2006;29(4):446-57.
4. Wang C, Cui Y-G, Wang X-H, Jia Y, Sinha Hikim A, Lue Y-H, et al. transient scrotal hyperthermia and levonorgestrel enhance testosterone-induced spermatogenesis suppression in men through increased germ cell apoptosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(8):3292-304.
5. Zhu H, Cui Y, Xie J, Chen L, Chen X, Guo X, et al. Proteomic analysis of testis biopsies in men treated with transient scrotal hyperthermia reveals the potential targets for contraceptive development. *Proteomics*. 2010;10(19):3480-93.
6. Kanter M, Aktas C, Erboga M. Heat stress decreases testicular germ cell proliferation and increases apoptosis in short term: an immunohistochemical and ultrastructural study. *Toxicol Ind Health*. 2013;29(2):99-113.
7. Garolla A, Torino M, Sartini B, Cosci I, Patassini C, Carraro U, et al. Seminal and molecular evidence that sauna exposure affects human spermatogenesis. *Hum Reprod*. 2013;28(4):877-85.

8. Rao M, Zhao X-L, Yang J, Hu S-F, Lei H, Xia W, et al. Effect of transient scrotal hyperthermia on sperm parameters, seminal plasma biochemical markers, and oxidative stress in men. *Asian J Androl*. 2015;17(4):668-75.

### **C) Abaissement de la température scrotale ou testiculaire : n=2**

1. Jung A, Eberl M, Schill WB. Improvement of semen quality by nocturnal scrotal cooling and moderate behavioural change to reduce genital heat stress in men with oligoasthenoteratozoospermia. *Reproduction*. 2001;121(4):595-603.

2. Osman MW, Nikolopoulos L, Haoula Z, Kannamannadiar J, Atiomo W. A study of the effect of the FertilMate Scrotum Cooling Patch on male fertility. SCOP trial (scrotal cooling patch) - study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2012;13:47.

### **IV. Hors sujets ou références non trouvées : n=6**

#### **A) Références hors sujets : n=2**

1. Darmady EM, Hughes KE, Jones J, Tuke W. Sterilisation by conducted heat. *Lancet*. 1958;2(7050):769-70.

2. Philippe HJ, Jamin O, Martin MT. [Natural methods of contraception]. *Rev Infirm*. 1992;42(9):58-60.

#### **B) Références non trouvées (absence de résumé ou d'article) : n=4**

1. Hopkins SJ. Sterilization by heat. *Manuf Chem Aerosol News*. 1949;20(2):56-61.

2. Trabucco A, Bottini EB. [Effect of radiant heat on spermatogenesis]. *Rev Argent Urol*. 1953;22(1-3):19-22.

3. Posner A. Sterilization by heat. *Eye Ear Nose Throat Mon*. 1955;34(11):750-1.

4. Hot seats, laptops, and sperm. *Harv Mens Health Watch*. 2010;14(6):6.

**Annexe n°2 : Liste des 43 références issues d'autres sources avec au moins un critère d'exclusion identifié dans le résumé ou le texte intégral**

**I. Exclusion sur le type d'article ou d'étude : n=22**

**A) Etude observationnelle et/ou épidémiologique : n=10**

1. Newman Herbert F., Wilhelm Seymour F. Testicular Temperature in Man1. Journal of Urology. 1950;63(2):349-52.
2. Freund M. Interrelationships among the characteristics of human semen and factors affecting semen-specimen quality. Reproduction. 1962;4(2):143-59.
3. Brindley GS. Deep Scrotal Temperature and the Effect on it of Clothing, Air Temperature, Activity, Posture and Paraplegia. British Journal of Urology. 1982;54(1):49-55.
4. Candas V, Becmeur F, Bothorel B, Hoefft A. Qualitative assessment of thermal and evaporative adjustments of human scrotal skin in response to heat stress. Int J Androl. 1993;16(2):137-42.
5. Hjollund NHI, Bonde JPE, Jensen TK, Olsen J. Diurnal scrotal skin temperature and semen quality. International Journal of Andrology. 2000;23(5):309-18.
6. Bujan L, Daudin M, Charlet J-P, Thonneau P, Mieusset R. Increase in scrotal temperature in car drivers. Human Reproduction. 2000;15(6):1355-7.
7. Auger J, Eustache F, Andersen AG, Irvine DS, Jørgensen N, Skakkebaek NE, et al. Sperm morphological defects related to environment, lifestyle and medical history of 1001 male partners of pregnant women from four European cities. Hum Reprod. 2001;16(12):2710-7.
8. Hjollund NHI, Storgaard L, Ernst E, Bonde JP, Olsen J. Impact of diurnal scrotal temperature on semen quality. Reproductive Toxicology. 2002;16(3):215-21.
9. Hjollund NHI, Storgaard L, Ernst E, Bonde JP, Olsen J. The relation between daily activities and scrotal temperature. Reproductive Toxicology. 2002;16(3):209-14.
10. Sheikh N, Amiri I, Farimani M, Najafi R& H. Correlation between sperm parameters and sperm DNA fragmentation in fertile and infertile men. International Journal of Reproductive BioMedicine. 2008;6(1):13-8.

**B) Commentaire ou lettre à l'éditeur à propos d'un article original : n=0**

**C) Article narratif : n=11**

1. Badenoch AW. Descent of Testis in Relation to Temperature. Br Med J. 1945;2(4426):601-3.

2. Macleod J. Effect of Chickenpox and of Pneumonia on Semen Quality. *Fertility and Sterility*. 1951;2(6):523-33.
3. Waites GMH. Temperature regulation and the testis. *The Testis*. 1976;1:241-79.
4. Bedford JM. Effects of elevated temperature on the epididymis and testis: experimental studies. *Adv Exp Med Biol*. 1991;286:19-32.
5. Waites GMH. Male fertility regulation: The challenges for the year 2000. *Br Med Bull*. 1993;49(1):210-21.
6. Setchell BP. Possible physiological bases for contraceptive techniques in the male. *Hum Reprod*. 1994;9(6):1081-7.
7. Shafik A. Three new methods for male contraception. *Asian J Androl*. 1999;1(4):161-7.
8. Anderson RA, Baird DT. Male Contraception. *Endocr Rev*. 2002;23(6):735-62.
9. Paul C, Melton DW, Saunders PTK. Do heat stress and deficits in DNA repair pathways have a negative impact on male fertility? *Mol Hum Reprod*. 2008;14(1):1-8.
10. Viejo-Borbolla A. Temperature control of spermatogenesis and prospect of male contraception. *Frontiers in Bioscience*. 2010;S2(2):730-55.
11. Auger J. Assessing human sperm morphology: top models, underdogs or biometrics? *Asian Journal of Andrology*. 2010;12(1):36-46.

#### **D) Article de revue de littérature : n=1**

1. Liu Y, Li X. Molecular basis of cryptorchidism-induced infertility. *Sci China Life Sci*. 2010;53(11):1274-83.

## **II. Exclusion sur la population d'étude : n=10**

#### **A) Population non humaine : n=6**

1. Fukui N. On a hitherto unknown action of heat ray on testicles. *Japan Medical World*. 1923;3(2).
2. Moore CR. Heat application and testicular degeneration; the function of the scrotum. *Am J Anat*. 1924;34:337.
3. Steinberger E, Dixon WJ. Some Observations on the Effect of Heat on the Testicular Germinal Epithelium. *Fertility and Sterility*. 1959;10(6):578-95.
4. Bergh A, Damber J-E. Local regulation of Leydig cells by the seminiferous tubules. Effect of short-term cryptorchidism. *International Journal of Andrology*. 1984;7(5):409-18.
5. Shafik A. Effect of different types of textiles on sexual activity. Experimental study. *Eur Urol*. 1993;24(3):375-80.

6. Yadav SK, Pandey A, Kumar L, Devi A, Kushwaha B, Vishvkarma R, et al. The thermo-sensitive gene expression signatures of spermatogenesis. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2018;16(1).

#### **B) Pathologie associée : n=4**

1. Kitayama T. [Study on testicular temperature in men]. *Hinyokika Kyo*. 1965;11(6):435-65.

2. French DJ, Leeb CS, Jecht EW. Reduction in Sperm Output by Febrile Attacks of Familial Mediterranean Fever: A Case Report. *Fertility and Sterility*. 1973;24(6):490-3.

3. Evenson DP, Jost LK, Corzett M, Balhorn R. Characteristics of Human Sperm Chromatin Structure Following an Episode of Influenza and High Fever: A Case Study. *Journal of Andrology*. 2000;8.

4. Andrade-Rocha FT. Temporary Impairment of Semen Quality Following Recent Acute Fever. *Ann Clin Lab Sci*. 2013;43(1):94-7.

### **III. Exclusion sur le type d'intervention dans l'étude : n=8**

#### **A) Modification de la température environnementale : n=3**

1. Macleod J, Hotchkiss RS. The effect of hyperpyrexia upon spermatozoa counts in men. *Endocrinology*. 1941;28(5):780-4.

2. Procopé BJ. Effect of repeated increase of body temperature on human sperm cells. *Int J Fertil*. 1965;10(4):333-9.

3. Bonde JP. Semen quality in welders exposed to radiant heat. *Occupational and Environmental Medicine*. 1992;49(1):5-10.

#### **B) Augmentation de la température scrotale ou testiculaire supérieure à 37°C : n=5**

1. Watanabe A. The effect of heat on the human spermatogenesis. *Kyushu J Med Sci*. 1959;10(101):17.

2. Jung A, Strauss P, Lindner H-J, Schuppe H-C. Influence of heating car seats on scrotal temperature. *Fertility and Sterility*. 2008;90(2):335-9.

3. Rao M, Xia W, Yang J, Hu L-X, Hu S-F, Lei H, et al. Transient scrotal hyperthermia affects human sperm DNA integrity, sperm apoptosis, and sperm protein expression. *Andrology*. 2016;4(6):1054-63.

4. Zhang M-H, Zhai L-P, Fang Z-Y, Li A-N, Qiu Y, Liu Y-X. Impact of a mild scrotal heating on sperm chromosomal abnormality, acrosin activity and seminal alpha-glucosidase in human fertile males. *Andrologia*. 2018;50(4):e12985.

5. Zhang M-H, Zhai L-P, Fang Z-Y, Li A-N, Xiao W, Qiu Y. Effect of scrotal heating on sperm quality, seminal biochemical substances, and reproductive hormones in human fertile men. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2018;119(12):10228-38.

**C) Abaissement de la température scrotale ou testiculaire : n=0**

**IV. Critère de jugement : Absence d'évaluation de la spermatogenèse : n=2**

1. Shafik A, Ibrahim IH, El-sayed EM. Effect of Different Types of Textile Fabric on Spermatogenesis: Electrostatic Potentials Generated on the Surface of the Human Scrotum by Wearing Different Types of Fabric. *Archives of Andrology*. 1992;29(2):147-50.

2. Shafik A. Effect of Different Types of Textiles on Male Sexual Activity. *Archives of Andrology*. 1996;37(2):111-5.

**V. Hors sujets ou références non trouvées : n=1**

**A) Références hors sujets : n=0**

**B) Référence non trouvée (absence de résumé et d'article) : n=1**

1. Kapadia RM, Phadke AM. Scrotal suspenders and subfertility. *J Fam Welf*. 1955;2:27.

### Annexe n°3 : Grille PRISMA 2009 pour la thèse “Contraception masculine thermique : revue systématique de la littérature” (1/2)

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	1
<b>ABSTRACT</b>			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	76
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	8
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	12
<b>METHODS</b>			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	13
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	13
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	13
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	14
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	15
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	15
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., $I^2$ ) for each meta-analysis.	

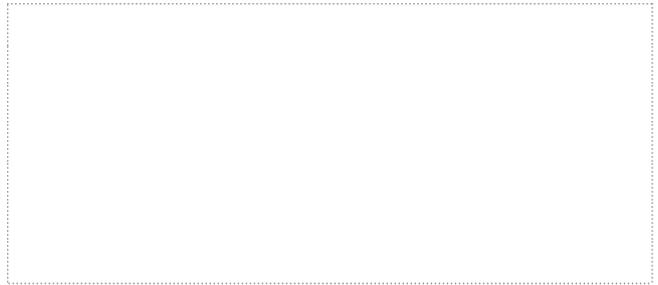
## Annexe n°3 : Grille PRISMA 2009 pour la thèse “Contraception masculine thermique : revue systématique de la littérature” (2/2)

Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	
<b>RESULTS</b>			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	16
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	19
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	45
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	21
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	
<b>DISCUSSION</b>			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	47
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	53
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	55
<b>FUNDING</b>			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	15

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit: [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org).

**Vu, le Président du Jury,**



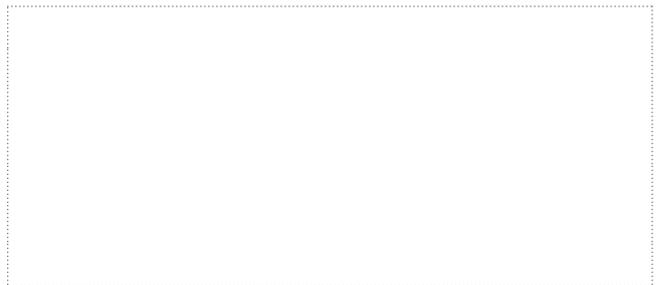
Professeur Paul BARRIERE

**Vu, le Directeur de Thèse,**



Docteur Roger MIEUSSET

**Vu, le Doyen de la Faculté,**



Professeur Pascale JOLLIET

**Titre de Thèse** : Contraception masculine thermique : revue systématique de la littérature

---

**RESUME**

La demande croissante de partager la charge contraceptive dans les couples et l'absence de contraception masculine efficace disponible sur le marché nous ont amené à rechercher les données de la science sur les méthodes de contraception masculine thermique (CMT).

Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature, qui a permis d'identifier 14 articles d'études interventionnelles publiées entre 1965 et 2019. Leur objectif était d'étudier l'inhibition de la spermatogenèse chez des hommes euspermiques par élévation de la température testiculaire (ETT) de faible intensité. Certaines études ont aussi étudié sa réversibilité, son efficacité contraceptive et son innocuité.

La méthode d'ETT majoritairement étudiée était l'utilisation d'un dispositif surélevant les testicules en position suprascrotale pendant 15 ou 24 heures par jour. Une inhibition de la spermatogenèse partielle à totale, avec altération de la quantité et de la qualité des spermatozoïdes, a été observée par toutes les études sauf une. La réversibilité de l'inhibition a été satisfaisante à l'arrêt de l'exposition. L'efficacité contraceptive était étudiée par 3 études, sur une durée cumulée de 512 mois, avec l'absence de grossesse pour tous les couples ayant utilisé la méthode de CMT sans interruption. La durée maximale d'utilisation contraceptive a été de 47 mois. Aucun effet secondaire grave n'a été rapporté pour les hommes exposés. Des anomalies du noyau des spermatozoïdes observées pendant l'exposition ont été réversibles à l'arrêt.

Les données publiées confirment l'efficacité contraceptive de la CMT par l'utilisation d'un dispositif de surélévation testiculaire en position suprascrotale. Des études de plus grande ampleur sont nécessaires pour conforter ces résultats en population générale. Une commercialisation comme dispositif médical et une communication plus large sur cette méthode sont nécessaires à une plus grande accessibilité d'utilisation. La formation des professionnels de santé de soins primaires (médecins généralistes, sages-femmes) ainsi que leur implication dans des études à plus grande échelle participeraient grandement à la diffusion de la CMT.

---

**MOTS-CLES**

Contraception masculine - Température testiculaire – Spermatogenèse - Revue systématique