UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Quels sont les freins au développement de la contraception masculine ? Une revue de la littérature en sciences médicales et en sciences sociales.

Présentée et soutenue publiquement le 01/07/2021 à 14h
au Pôle Formation
par Anissa MOREAU

_____

JURY

Président :

Madame le Professeur Sophie CATTEAU-JONARD

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Arnaud VILLERS

Monsieur le Docteur Geoffroy ROBIN

Madame le Docteur Clara LEROY

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Roger MIEUSSET

_____

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

11β-MNTDC = 11β-Methyl-19-Notestostérone

19-NT = 19-nortestosérone

ARDECOM = Association pour la Recherche et le Développement de la Contraception Masculine

CHM = Contraception hormonale masculine

CM = Contraception masculine

CMT = Contraception masculine thermique

CPA = Acétate de cyprotérone

CONRAD = Contraceptive Research and Development Program

DSG = Désogestrel

DIU = Dispositif intra-utérin

DMAU = Undécanoate de diméthandrolone

DMSO = Diméthylsulfoxide

ENG = Étonogestrel

ET = Énanthate de testostérone

FSH = Follicle stimulating hormone

GnRH = Gonadotropin-releasing hormone

HAS = Haute Autorité de la Santé

IM = Intramusculaire

IST = Infection sexuellement transmissible

LH = Luteinizing hormone

LNG = Lévonorgestrel

MENT = 7α-methyl-19-nortestosterone

MPA = Acétate de médroxyprogestérone

MPU = Medical-grade polyurethane elastomer

NES = Nestorone

NETE = Énanthate de noréthistérone

NETA = Acétate de noréthistérone

NICHD = National Institute of Child Health and Human Development

OMS = Organisation Mondiale de la Santé

RISUG® = Reversible Inhibition of Sperm Under Guidance

SC = Sous-cutanée

SMA = l'anhydride maléique de styrène

TB = Buciclate de testostérone

UT = Undécanoate de testostérone

Résumé

Introduction : Depuis la révolution contraceptive dans les années 1960, l'offre contraceptive féminine n'a cessé de s'étoffer. Les méthodes de contraception masculine restent, elles, limitées aux anciennes méthodes : retrait et préservatif, auxquelles s'ajoute une méthode de stérilisation : la vasectomie. Comment expliquer en 2021 une telle asymétrie entre offre contraceptive féminine et offre contraceptive masculine ?

Objectifs : L'objectif de ce travail est d'identifier et d'analyser, à travers une revue de la littérature, les freins au développement de la contraception masculine (CM).

Méthode : Une revue de la littérature a été réalisée dans les principales bases de données en sciences médicales et en sciences sociales. Après inclusion et lecture des articles, une liste de freins potentiels a été établie puis confrontée aux données issues de la recherche**.**

Résultats : 21 articles de type « revue », 214 essais cliniques et études d'acceptabilité et 38 articles de sociologie ont été inclus et analysés. Les principaux freins potentiels identifiés portaient sur l'efficacité, les effets secondaires, la réversibilité, l'acceptabilité, le manque d'investissement dans la recherche, l'histoire de la contraception et les représentations sociales traditionnelles genrées.

Conclusion : Plus de 50 années de recherche ont permis de prouver qu'une CM efficace, sans effet secondaire grave et réversible était possible. Hommes et femmes se disent prêts à utiliser une CM. Le développement de cette dernière semble freiné par l'absence d'investissement de l'industrie pharmaceutique et les représentations sociales traditionnelles genrées.

Table des matières

Introduction 9

I. Contexte 9

II. Rappels de physiologie (6-8) 10

A. La spermatogenèse : principes généraux 10

B. Le testicule 11

C. Les différentes phases de la spermatogenèse 14

D. Devenir des spermatozoïdes 16

E. La régulation de la spermatogenèse 18

III. Principes de la contraception masculine 22

A. Objectifs et critères de la contraception masculine 22

B. Les différentes approches de la contraception masculine 22

C. La notion de seuil contraceptif 23

IV. Les différentes méthodes de contraception masculine existantes (4) 25

A. Le préservatif masculin 25

B. Le retrait ou *coitus interrompus* 25

C. La vasectomie 26

Matériels et méthodes 27

I. Stratégie de recherche des articles médicaux sur la contraception masculine 27

A. Critères d'inclusion et d'exclusion des articles 27

B. Déroulement de la recherche 30

II. Stratégie de recherche des articles de sociologie 34

A. Critères d'inclusion et d'exclusion des articles 34

B. Déroulement de la recherche 34

III. Extraction et analyse des données 35

A. Extraction des données 35

B. Analyse des données 35

Résultats 37

I. Les articles sélectionnés 37

A. Les articles de type « revue de la littérature » 37

B. Les articles sur les essais cliniques et les études d'acceptabilité 39

C. Les articles de sociologie 41

II. Les différentes méthodes de contraception masculine identifiées 43

A. Les méthodes à l'essai (stade de recherche clinique) 43

B. Les méthodes potentielles (stade de recherche pré-clinique) 54

III. Les freins médicaux potentiels au développement de la contraception masculine 55

A. Présentation des freins potentiels au développement de la contraception masculine 55

B. La capacité à atteindre le seuil contraceptif ou l'efficacité contraceptive freinent-elles le développement de la contraception masculine ? 56

C. La survenue d'effets secondaires freine-t-elle le développement de la contraception masculine ? 66

D. La réversibilité de l'inhibition de la spermatogenèse ou la réversibilité sur la fertilité freinent-elles le développement de la contraception masculine ? 71

E. L'acceptabilité freine-t-elle le développement de la contraception masculine? 75

IV. Les freins potentiels sociaux, économiques et culturels au développement de la contraception masculine 82

A. Présentation des principaux freins potentiels sociaux, économiques et culturels 82

B. Le manque de moyens dans la recherche sur la CM freine-t-il son développement ? 82

C. Le contexte historique a-t-il été peu favorable au développement de la contraception masculine ? 84

D. Les stéréotypes de genre freinent-ils le développement de la CM ? 90

Discussion 100

I. À propos de notre revue de la littérature 100

A. Choix du type de revue 100

B. À propos des critères d'inclusion et d'exclusion des articles 101

C. À propos de notre revue de la littérature 101

II. Quels sont les freins au développement de la CM ? (Synthèse et interprétation des résultats) 102

A. Le manque de moyens 102

B. Les freins potentiels 103

C. Les représentations sociales et la demande de contraception masculine 113

Conclusion 116

Bibliographie 117

Annexe 1 : Méthodes et freins médicaux potentiels identifiés dans les articles de type « revue de la littérature ». **..... 142**

Annexe 2 : Description des essais cliniques et études d'acceptabilité **..... 149**

Annexe 3 : Freins potentiels sociaux, économiques et culturels identifiés dans les études de sociologie **..... 179**

Introduction

I. Contexte

Longtemps restée une affaire d'hommes, la contraception est aujourd'hui un domaine essentiellement réservé aux femmes et aux médecins. Avant les années 1960, la maîtrise de la fécondité des couples reposait surtout sur des méthodes dites masculines, *via* l'utilisation du retrait et du préservatif (1). À partir des années 1960, l'arrivée des pilules contraceptives et du dispositif intra-utérin (DIU) sur le marché entraine une inversion des rôles dans la planification familiale. Les méthodes anciennes, masculines, sont peu à peu abandonnées au profit de ces nouvelles méthodes féminines, plus efficaces (1). Ces dernières étant soumises à une prescription médicale, la contraception sort du domaine privé du couple. La contraception se médicalise et se féminise (2).

Cette « révolution contraceptive », soutenue par les mouvements féministes et aboutissant en France à la création du planning familial et à la loi de Neuwirth de 1967, participe à l'émancipation des femmes et évite à de nombreux couples les conséquences physiques, psychologiques et sociales d'une grossesse non désirée. Bien qu'au même moment des recherches sur la contraception masculine (CM) débutent (3), cette révolution ne semble pas avoir concerné les hommes. Alors que l'éventail des méthodes contraceptives pour les femmes n'a cessé de s'étoffer au fil des décennies, le choix destiné aux hommes, lui, reste à ce jour limité aux anciennes méthodes : préservatif et retrait, auxquelles s'ajoute la vasectomie, davantage considérée comme une méthode de stérilisation que comme une contraception, du fait de son caractère définitif (4).

Alors que l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) a reconnu l'accès à la santé reproductive et sexuelle comme un droit humain, et face à un nombre de grossesses non désirées encore élevé (environ 44% des grossesses dans le monde sont non désirées) (5), comment expliquer en 2021 qu'il existe si peu de moyens disponibles pour les hommes désirant maîtriser leur fécondité ?

L'objectif principal de ce travail est d'identifier et d'analyser, à travers une revue de la littérature, les freins au développement de la CM. L'objectif secondaire est de dresser un état des lieux des différentes méthodes de contraception qui ont été ou sont actuellement à l'essai.

II. Rappels de physiologie (6-8)

A. La spermatogenèse : principes généraux

La spermatogenèse est l'ensemble des processus de division et de différenciation qui aboutissent à l'apparition de spermatozoïdes à partir d'une cellule-souche appelée spermatogonie. Elle a lieu à l'intérieur des testicules et comprend quatre phases successives :

- une phase de prolifération et de différenciation ;
- une phase de méiose ;
- une phase de cytodifférenciation, encore appelée spermiogenèse ;
- une phase de spermiation.

L'ensemble du processus dure en moyenne 74 jours et est soumis à deux systèmes de régulation :

- une régulation neuroendocrinienne *via* l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire ;

- une régulation thermique *via* le scrotum et le système vasculaire testiculaire.

B. Le testicule

Le testicule assure deux fonctions :

- une fonction exocrine : la spermatogenèse ;

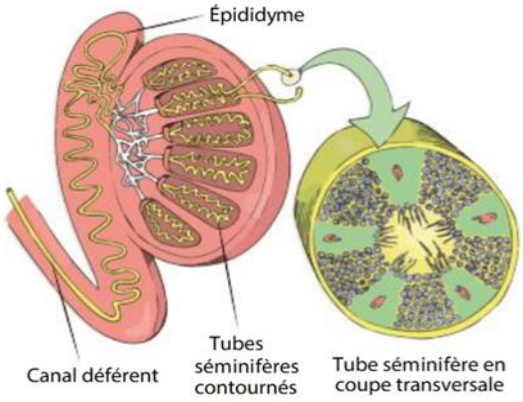
- une fonction endocrine : la production d'androgènes, dont la testostérone.

On peut schématiquement le diviser en deux parties, d'un point de vue physiologique et histologique :

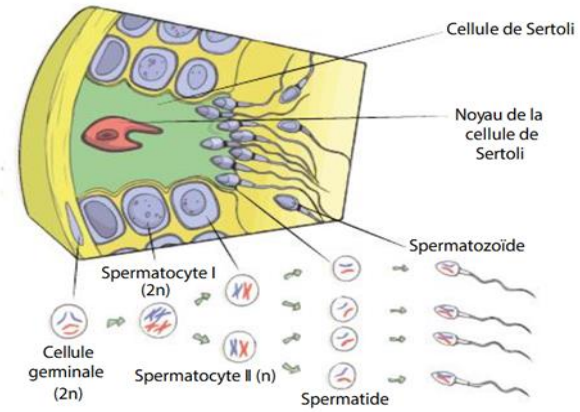
- les tubules séminifères ;

- le compartiment interstitiel.

1. Les tubules séminifères et la fonction exocrine du testicule



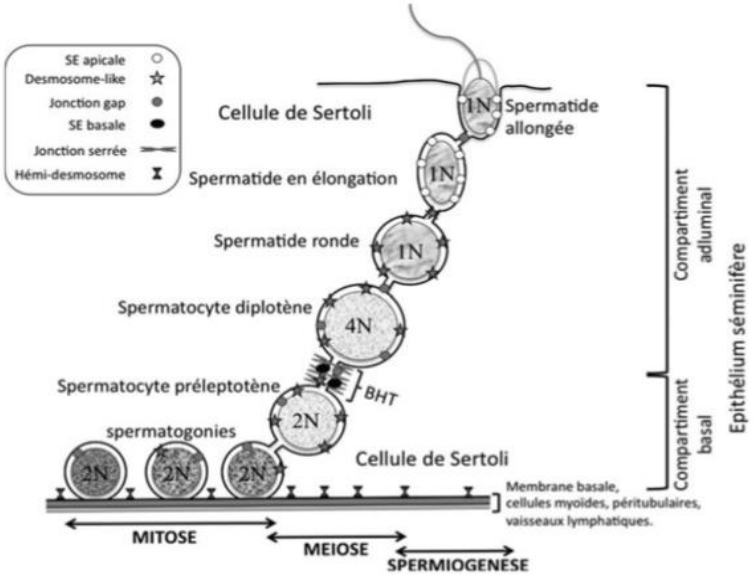
Canu, Marie-Hélène, Bérézowski, Vincent. Chapitre 15-Le système reproducteur. In: *Mémo visuel de physiologie humaine*. Dunod. 2018. p. 164-71.



Canu, Marie-Hélène, Bérézowski, Vincent. Chapitre 15-Le système reproducteur. In: *Mémo visuel de physiologie humaine.* Dunod. 2018. p. 164-71.

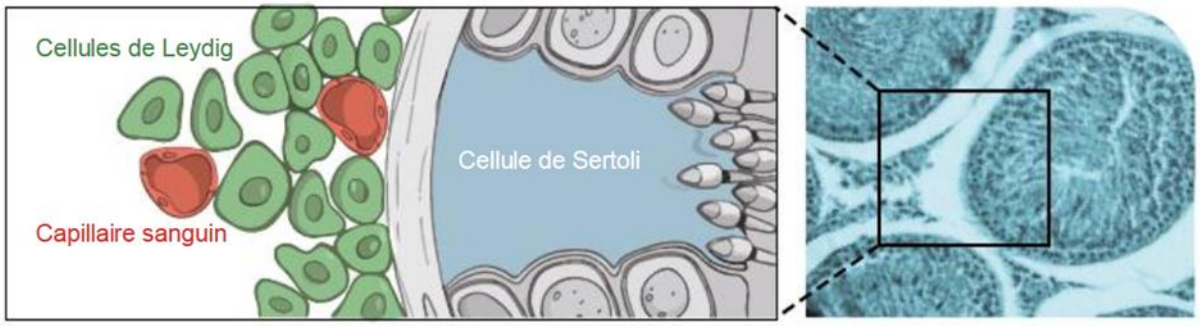
L'épithélium séminifère est composé des cellules de Sertoli et des cellules de la lignée germinale. Les cellules de Sertoli sont de grandes cellules pyramidales réparties sur l'ensemble de l'épaisseur des tubules et jouent ainsi un rôle dans le maintien de leur architecture.

On trouve, nichées entre les cellules de Sertoli, les cellules de la lignée germinale à différents stades de leur développement. Ces cellules-souches sont situées près de la membrane basale et vont monter, au fil de la spermatogenèse, vers la lumière du tubule grâce aux cellules de Sertoli, qui leur assurent soutien, protection et nutrition.



Lucas H, Grenet C, de Boccard GA, Mieusset R, Durand P. *Spermatogenèse — Cellules souches testiculaires — Reprotoxicité*. In: Poncelet C, Sifer C, éditeurs. Physiologie, pathologie et thérapie de la reproduction chez l'humain [Internet]. Paris: Springer; 2011 [cité 20 mars 2021]. p. 35-52. Disponible sur: **https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0061-5_3**

2. Le compartiment interstitiel et la fonction androgénique du testicule



Canu, Marie-Hélène, Bérézowski, Vincent. Chapitre 15-Le système reproducteur. In: *Mémo visuel de physiologie humaine*. Dunod. 2018. p. 164-71.

Situé entre les tubules séminifères, le compartiment interstitiel est composé de tissu conjonctif lâche. Il contient les cellules de Leydig, organisées en îlots, qui sécrètent les androgènes dont la testostérone, des cellules conjonctives et gliales, des macrophages, des vaisseaux sanguins et lymphatiques et des filets nerveux, le tout baignant dans le liquide interstitiel.

C. Les différentes phases de la spermatogenèse

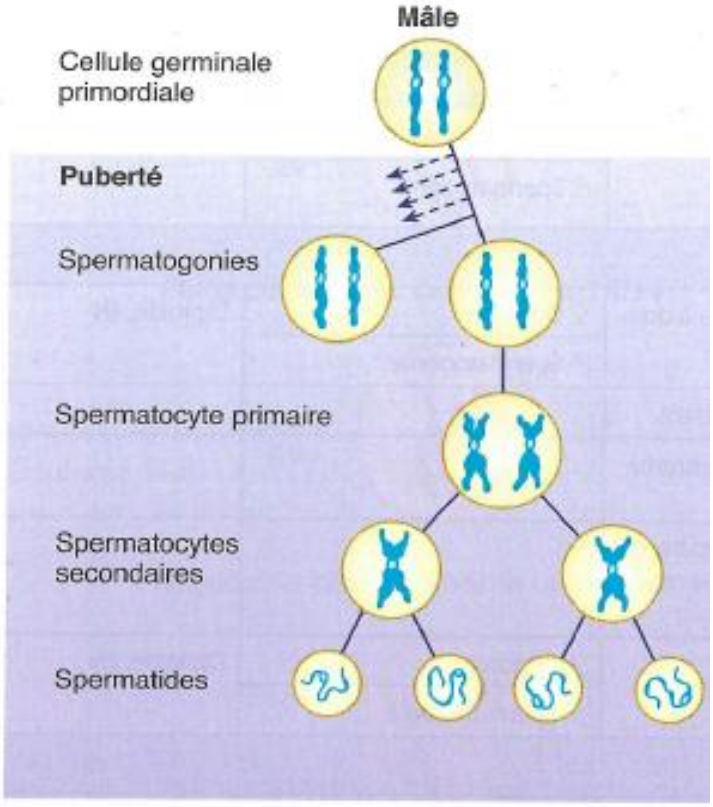
Chaque cellule du corps humain possède 23 paires de chromosomes (soit 2n chromosomes). Pour chaque paire, un chromosome est hérité de la mère, et l'autre du père. Les gamètes ne possèdent que 23 chromosomes, de sorte que lors de la fécondation, le nombre de chromosomes est restauré pour former un embryon à 46 chromosomes. La spermatogenèse va donc, en plus des étapes de prolifération/division et de modifications structurales, comporter une étape de réduction du matériel génétique.

1. Phase de prolifération (spermatogonies)

Les spermatogonies vont dans un premier temps proliférer et se différencier. Parmi elles, les spermatogonies Ad (dark) vont rester près de la lame basale ; les spermatogonies Ap (pale) vont se diviser, soit pour donner des cellules-filles identiques (renouvellement), soit pour donner les spermatogonies B (entrée en spermatogenèse). Ces dernières vont ensuite se diviser pour donner naissance aux spermatocytes I.

2. Phase de la méiose (spermatocytes)

Les spermatocytes I, cellules diploïdes (c'est-à-dire comportant 2 x 23 chromosomes), vont subir une première division et former deux spermatocytes II, cellules haploïdes, contenant chacune 23 chromosomes à 2 brins. Chaque spermatocyte II va subir à nouveau une division, formant ainsi chacun 2 spermatides (contenant chacune 23 chromosomes à 1 brin). Les spermatocytes vont très rapidement se diviser sans synthèse d'ADN pour donner naissance aux spermatides.



Diploïdes, 2N

Mitose

Diploïdes, 2N

Synthèse d'ADN

Diploïdes, 4N

Méiose I

Haploïdes, 2N

Méiose II

Haploïdes, 1N

Larsen, Schoenwolf, Bleyl, Brauer, Francis-West. Chapitre 1 : Gamétogenèse, fécondation et première semaine. In: *Embryologie humaine*. 3e édition. Bruxelles: De Boeck Université; 2011. p. 15-50. (De Boeck).

3. Phase de la spermiogenèse (spermatides)

Il s'agit d'une phase de différenciation qui ne comporte pas de division. Les spermatides, qui sont des cellules arrondies, vont subir de nombreuses modifications structurales, comme :

- des modifications nucléaires, dont la compaction du noyau,
- la mise en place de l'acrosome,
- la mise en place du flagelle,
- la réduction du cytoplasme,

pour aboutir à la formation de spermatides matures.

4. Phase de la spermiation

Les spermatides matures vont ensuite se décrocher des cellules de Sertoli, abandonnant aussi la majeure partie de leur cytoplasme, pour faire apparaitre, les spermatozoïdes dans la lumière des tubules séminifères : c'est la spermiation.

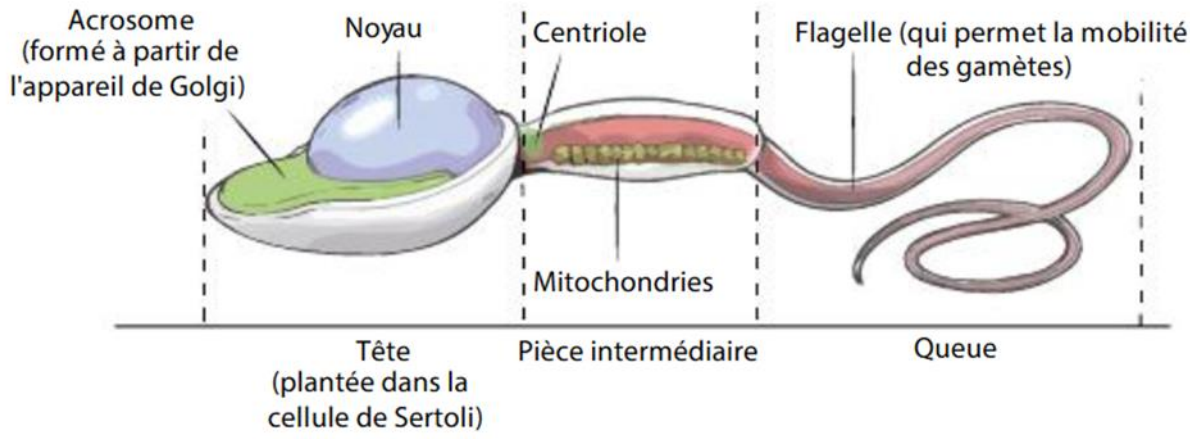


Schéma d'un spermatozoïde. Canu, Marie-Hélène, Bérézowski, Vincent. Chapitre 15-Le système reproducteur. In: *Mémo visuel de physiologie humaine*. Dunod. 2018. p. 164-71.

D. Devenir des spermatozoïdes

Une fois libérés dans la lumière des tubules séminifères, les spermatozoïdes sont des cellules immobiles véhiculées par le liquide sertolien présent dans cette lumière, et par les contractions des cellules myoïdes de la paroi propre des tubules séminifères. À cette étape, les spermatozoïdes ne sont pas matures. Ils vont être transportés passivement vers le *rete testis*, puis quitter le testicule pour se retrouver dans l'épididyme.

Lors de leur trajet dans l'épididyme (qui dure environ 20 jours), les spermatozoïdes vont subir une importante phase de maturation au cours de laquelle ils vont notamment acquérir leurs capacités à se mouvoir (mobilité), à reconnaître les

membranes de l'ovocyte, à se fixer sur l'ovule, à féconder l'ovule et à donner un embryon viable. Les spermatozoïdes sont ensuite stockés dans la queue de l'épididyme. S'ils ne sont pas éjaculés, ils sont phagocytés.

Lors de la phase d'émission, les muscles lisses de la paroi de la queue de l'épididyme se contractent et expulsent une partie des spermatozoïdes vers le canal déférent. Anatomiquement, ce canal déférent remonte dans la cavité abdominale, et se poursuit par le canal éjaculateur auquel s'abouche le canal excréteur de la vésicule séminale. Le canal éjaculateur, enveloppé par la prostate, va s'aboucher dans la face postérieure de l'urètre, où vont arriver les spermatozoïdes baignant dans le liquide épididymaire ainsi que dans les sécrétions des vésicules séminales et de la prostate. Ces dernières sont issues des contractions des cellules musculaires lisses de la prostate et des vésicules séminales. Ces sécrétions sont à l'origine du plasma séminal.

La phase d'expulsion clonique de l'éjaculation fera apparaître un liquide nommé sperme, constitué principalement du plasma séminal (milieu semi-solide qui se liquéfiera ensuite) et des spermatozoïdes immobiles (qui deviendront mobiles lors de la liquéfaction du contenant semi-solide).

E. La régulation de la spermatogenèse

1. La régulation hormonale et l'axe hypothalomo-hypophyso-testiculaire

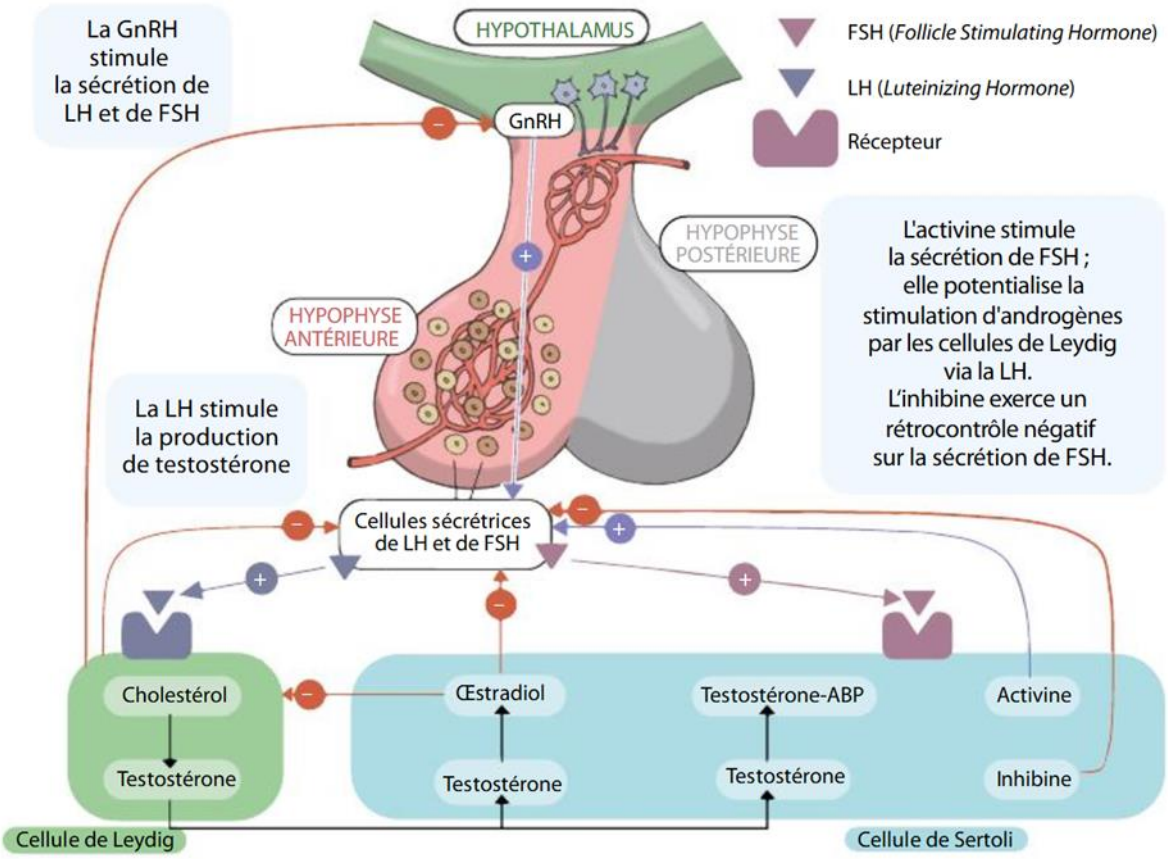


Schéma de la physiologie hypothalamo-hypophyso-testiculaire. Canu, Marie-Hélène, Bérézowski, Vincent. Chapitre 15-Le système reproducteur. In: *Mémo visuel de physiologie humaine*. Dunod. 2018. p. 164-71.

La sécrétion de GnRH par l'hypothalamus stimule la production des gonadotrophines (LH et FSH) par l'antéhypophyse, qui vont ensuite agir au niveau des testicules.

La LH se lie aux cellules de Leydig et stimule la sécrétion de testostérone. Une partie de cette testostérone va être libérée dans le sang, tandis que la grande majorité reste intratesticulaire, afin d'assurer la dernière phase de la spermatogenèse, c'est à dire la spermiogenèse.

La FSH stimule la production d'androgen-binding protein (ABP) par les cellules de Sertoli. Cette ABP va permettre aux cellules de Sertoli de fixer et de concentrer la testostérone pour être utilisée dans la spermiogenèse, phase testostérone-dépendante de la spermatogenèse. Une partie de la testostérone intratesticulaire va également être transportée par l'ABP dans la lumière des tubules séminifères et fournir de la testostérone jusqu'à l'épithélium épididymaire pour la maturation des spermatozoïdes.

La testostérone dans le sang et surtout l'œstradiol, dérivé de la testostérone sous l'effet de l'aromatase vont exercer un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, en inhibant la sécrétion de GnRH au niveau de l'hypothalamus et aussi directement sur l'hypophyse en inhibant la sécrétion des gonadotrophines.

L'inhibine B, sécrétée par les cellules de Sertoli, va venir renforcer cette régulation. Lorsque la concentration de spermatozoïdes augmente, la concentration d'inhibine B augmente, ce qui permet d'inhiber la sécrétion de GnRH et de FSH.

2. Action de la testostérone

Une partie de la sécrétion de testostérone va être relarguée dans la circulation sanguine générale, pour permettre le maintien des caractère sexuels secondaires et d'autres fonctions somatiques. Ainsi la testostérone agit sur de nombreux organes :

- peau (pilosité, séborrhée),
- larynx (voix),
- cerveau (libido, humeur),

- os (maintien de la densité osseuse, érythropoïèse dans la moelle osseuse),
- muscles (maintien de la masse musculaire).

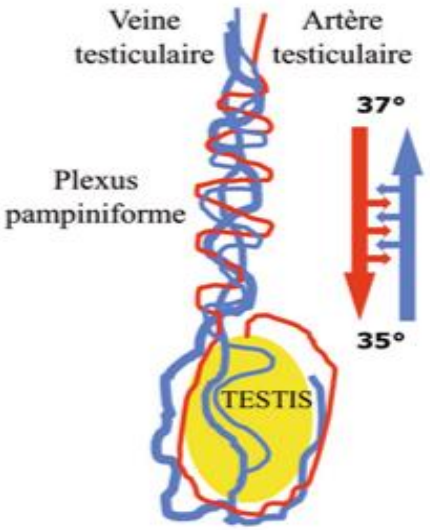
3. La régulation thermique de la spermatogenèse

Chez l'homme, les testicules sont situés « en dehors » du corps, ce qui fait que leur température varie entre 30 et 35,5 °C, soit en moyenne 4,5 °C de moins que la température corporelle. Cette différence de température est nécessaire au bon déroulement de la spermatogenèse et est assurée grâce au rôle du scrotum et du système vasculaire testiculaire.

a) *Le scrotum*

Le sang veineux testiculaire, qui chemine à la surface des testicules, perd de sa chaleur par diffusion passive à travers le scrotum. Grâce au muscle dartos, la peau du scrotum est extensible. Lorsque ce muscle se détend, la surface d'échange augmente, entrainant une plus grande diffusion de chaleur. Le sang veineux testiculaire se refroidit et s'équilibre avec la température de la cavité scrotale, elle-même inférieure à la température du tissu testiculaire.

b) ***Le système vasculaire testiculaire***



Anatomie de la vascularisation du testicule
Échange de température à contre-courant

Fig. 1 – Anatomie de la vascularisation testiculaire. Plexus artério-veineux spécifique au testicule pour sa thermorégulation, le plexus pampiniforme.

Lucas H, Grenet C, de Boccard GA, Mieusset R, Durand P. *Spermatogenèse — Cellules souches testiculaires — Reprotoxicité*. In: Poncelet C, Sifer C, éditeurs. Physiologie, pathologie et thérapie de la reproduction chez l'humain [Internet]. Paris: Springer; 2011 [cité 20 mars 2021]. p. 35-52. Disponible sur: **https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0061-5_3**

Le système vasculaire testiculaire est composé de l'artère testiculaire entourée par de multiples veines et veinules formant le plexus pampiniforme. Cet ensemble vasculaire (artère testiculaire + plexus veineux pampiniforme) constitue un système d'échange de chaleur à contre-courant. Le sang artériel qui arrive au testicule *via* l'artère testiculaire est initialement à la température corporelle soit 37°C. Au cours de son trajet vers le testicule, le sang artériel perd de sa chaleur par diffusion passive, au contact du plexus pampiniforme dans lequel circule le sang quittant le testicule, à 35°C. Ainsi, l'organisation du système vasculaire testiculaire permet de maintenir une température testiculaire inférieure à celle du corps.

III. Principes de la contraception masculine

A. Objectifs et critères de la contraception masculine

Le développement de méthodes de CM a pour but de permettre aux hommes de participer à la planification des naissances et d'améliorer la santé reproductive des couples (9).

Une méthode de contraception masculine doit être à la fois (9) :

- réversible,
- efficace,
- sans effets secondaires importants,
- acceptable.

B. Les différentes approches de la contraception masculine

L'objectif d'une méthode de contraception masculine est d'éviter qu'un spermatozoïde féconde un ovocyte et ainsi de prévenir une grossesse. Cet objectif peut s'atteindre *via* différentes approches (10) :

- par inhibition de la production des spermatozoïdes ;
- par inhibition d'une ou plusieurs fonctions des spermatozoïdes, pour les rendre inaptes à la fécondation ;
- par blocage du trajet des spermatozoïdes vers l'ovule.

C. La notion de seuil contraceptif

1. Définition

La notion de seuil contraceptif est propre à la CM. Elle repose sur la capacité des hommes à excréter du sperme qui contient des spermatozoïdes et la possibilité de pouvoir compter ces spermatozoïdes lors de l'analyse de sperme. Le seuil contraceptif correspond à une limite de concentration de spermatozoïdes par millilitre (mL) en-dessous de laquelle le risque de grossesse est fortement réduit.

2. Paramètres d'un spermogramme normal

Selon les critères établis en 2010 par l'OMS (11), un spermogramme normal est défini par :

- un volume éjaculé compris entre 1,5 et 6 mL,
- une numération de spermatozoïdes supérieure à 15 millions/mL et 39 millions/éjaculat,
- une mobilité totale supérieure à 40% et une mobilité progressive supérieure à 32%,
- un taux de formes typiques de spermatozoïdes supérieur à 4%,
- une vitalité supérieure à 58%.

On parle d'azoospermie en l'absence de spermatozoïdes visibles à l'analyse de sperme, et d'oligozoospermie lorsque le taux de spermatozoïdes est inférieur à 15 millions/mL.

3. Détermination du seuil contraceptif

La détermination du seuil contraceptif s'est faite en plusieurs étapes, au fur et à mesure de l'accumulation des études. La première étude menée à grande échelle par l'OMS en 1990 avait pour objectif de déterminer l'efficacité d'une azoospermie induite par l'énanthate de testostérone (ET) (12). Les couples dont l'homme avait atteint l'azoospermie entraient ensuite dans la deuxième phase de l'étude, au cours de laquelle l'ET était le seul moyen contraceptif du couple.

Pour les hommes chez qui l'ET n'entrainait pas d'azoospermie, soit 40% des volontaires au cours de la première étude menée par l'OMS, la question s'est posée de savoir si une oligospermie inférieure à 5 millions de spermatozoïdes par millilitre serait aussi efficace pour prévenir une grossesse. Quelques années plus tard, l'OMS a donc réalisé une seconde étude afin d'évaluer la pertinence de ce seuil (13). Au cours de cette étude, devant le trop grand nombre de grossesses non désirées survenant à des concentrations comprises entre 3,1 et 5 millions de spermatozoïdes par millilitre, le seuil de 3 millions de spermatozoïdes par millilitre a finalement été retenu (*cf*. tableau ci-dessous).

Table 2 Exposure and Pregnancies According to Different Sperm Concentrations While Couples Used T Enanthate Alone for Contraception

Sperm concentration stratum	Concentration	Exposure	Pregnancies	Rate per 100 person-years*
	$\times 10^6/mL$	*person-years*		
Initial threshold for efficacy ----------→	>5.0	1.1	2	189 (22.9 to 683)
	4.1 to 5.0	1.4	4	291 (79.3 to 745)
Revised threshold for efficacy ----------→	3.1 to 4.0	2.3	1	42.7 (1.1 to 238)
	2.1 to 3.0	3.5	1	28.3 (0.7 to 158)
	1.1 to 2.0	6.9	1	14.5 (0.4 to 81.0)
	0.1 to 1.0	39.1	2	5.1 (0.6 to 18.5)
Azoospermia	0.0	230.4	0	0.0 (0.0 to 1.6)
Severe oligozoospermia	0.1 to 3.0	49.5	4	8.1 (2.2 to 20.7)
Azoospermia and severe oligozoospermia	0.0 to 3.0	279.9	4	1.4 (0.4 to 3.7)

* Values in parentheses are 95% CI.

World Health Organization Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility. *Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia and oligozoospermia in normal men*. Fertil Steril. avr 1996;65(4):821-9.

Dans les années 2000, l'accumulation des données des différentes études analysant l'efficacité de méthodes de contraception hormonale masculine (CHM) a permis de réviser ce seuil et c'est aujourd'hui le seuil de 1 million de spermatozoïdes par millilitre qui est utilisé (14).

IV. Les différentes méthodes de contraception masculine existantes (4)

A. Le préservatif masculin

En latex, polyuréthane ou polyisoprène, il agit en bloquant l'accès des spermatozoïdes aux voies génitales féminines. En dehors de son utilisation comme méthode de prévention des infections sexuellement transmissibles (IST), il est utilisé à visée contraceptive par 21% des couples dans le monde (15). Ses inconvénients sont d'interférer avec l'acte sexuel (4) et sa faible efficacité en utilisation courante (jusqu'à 15% de taux de grossesse au cours de la première année d'utilisation) (16).

B. Le retrait ou *coitus interrompus*

Il consiste à retirer le pénis du vagin juste avant l'éjaculation. Considéré comme une méthode « naturelle », il a l'avantage d'être gratuit et sans contre-indication. Cependant, en plus d'interférer avec l'acte sexuel, son efficacité est très faible, avec un taux de grossesse jusqu'à 22% lors de la première année d'utilisation (16).

C. La vasectomie

Cette dernière est considérée comme une méthode de stérilisation et non comme une méthode de contraception car elle est irréversible. La loi n° 2001-588 du 4 juillet 2001 relative à l'interruption volontaire de grossesse (IVG) et à la contraception autorise et encadre sa réalisation en France. La vasectomie ne peut être réalisée que chez un homme majeur, après consentement libre et éclairé, et après un délai de réflexion de quatre mois entre la demande initiale et l'intervention.

Son principe repose sur le blocage du trajet des spermatozoïdes en sectionnant les canaux déférents de manière bilatérale, empêchant ainsi leur présence dans l'éjaculat. Il s'agit d'une opération chirurgicale bénigne, pouvant être réalisée en ambulatoire et sous anesthésie locale. Elle a l'avantage d'avoir très peu d'effets secondaires, de ne pas interférer sur la libido ni la sexualité et d'être très efficace : 0,15 % de grossesse la première année (16).

Matériels et méthodes

I. Stratégie de recherche des articles médicaux sur la contraception masculine

La première étape a été de réaliser une première revue de la littérature portant sur des articles de type « revue de la littérature » traitant de la CM et parus depuis 2018.

La seconde étape a consisté en une seconde revue de la littérature portant sur des articles sur les essais cliniques et études d'acceptabilité des différentes méthodes de CM identifiées au cours de la première étape et qui ont été ou sont actuellement à l'essai.

La recherche bibliographique a pris fin le 23/03/2021.

A. Critères d'inclusion et d'exclusion des articles

1. Articles de type « revue de la littérature »

a) *Les critères d'inclusion*

- Type : revue de la littérature (narrative, systématique et méta-analyse).
- Langue : français et anglais.
- Date : ces trois dernières années (2018-2021).

b) *Les critères d'exclusion*

- Articles ne répondant pas aux critères d'inclusion précédemment cités.
- Articles n'abordant que les méthodes de CM déjà disponibles (préservatif, retrait ou vasectomie).
- Articles n'abordant pas des méthodes à l'essai.

2. Articles sur les essais cliniques

Une fois les différentes méthodes de CM identifiées grâce à la lecture des articles de type « revue de la littérature », nous avons cherché les articles originaux portant sur les essais cliniques menés pour chaque méthode.

a) *Les critères d'inclusion*

- Type : essais cliniques ou articles proposant une analyse nouvelle de données issues d'essais cliniques antérieurs.
- Objectifs :
  - évaluation de l'efficacité contraceptive ;
  - évaluation de la capacité à atteindre le seuil contraceptif ou l'azoospermie ;
  - évaluation de l'inhibition de la spermatogenèse ;
  - évaluation de l'innocuité ;
  - évaluation des effets secondaires ;

- évaluation de la réversibilité des effets sur la spermatogenèse (par l'analyse de sperme) ou sur la fertilité (par la survenue d'une grossesse chez la partenaire).

- Population : hommes ou couples.
- Date : sans limite de date.
- Langue : français et anglais.

b) *Les critères d'exclusion*

- Articles ne répondant pas aux critères d'inclusion précédemment cités.
- Articles d'essais cliniques réalisés uniquement *in vitro*.
- Revue de la littérature.

3. Articles sur l'acceptabilité

a) *Les critères d'inclusion*

- Type : revue et étude qualitative ou quantitative sur l'acceptabilité théorique et sur l'acceptabilité pratique.
- Population : hommes, femmes ou hommes et femmes.
- Date : sans limite de date.
- Langue : français et anglais.

b) *Les critères d'exclusion*

- Articles ne répondant pas aux critères d'inclusions précédemment cités.
- Articles ne s'intéressant qu'aux méthodes déjà connues (retrait, préservatif, vasectomie).

B. Déroulement de la recherche

Nous avons interrogé les bases de données grâce à une combinaison de mots-clés et d'opérateurs booléens, tout en appliquant les différents filtres proposés par les bases de données correspondant à nos critères d'inclusion. La détermination des mots-clés et de leurs synonymes a été effectuée grâce au site internet HeTOP.

1. Recherche des articles de type « revue de la littérature »

Bases de données	Combinaison	Filtres
PubMed	((((male contraception[Text Word]) OR (male contraceptive[Text Word])) OR (male birth control[Text Word])) OR (male fertility control[Text Word])) OR (male pill[Text Word])	Meta analysis Review Systematic Review Date: 01/01/2018 to 23/03/2021 French English
EMBASE	('male contraception':ti,ab,kw OR 'male contraceptive':ti,ab,kw OR 'male birth control':ti,ab,kw OR 'male fertility control':ti,ab,kw OR 'male pill':ti,ab,kw)	Date 2018-2021 Review English French

2. Recherche des articles de type « essais cliniques »

Bases de données	Combinaison	Filtres
PubMed	(male hormonal contraception[Text Word] OR androgen[Text Word] OR gestagen[Text Word] OR GnRH analog[Text Word] OR thermal male contraception[Text Word] OR scrotal hyperthermia[Text Word] OR scrotal heating[Text Word] OR testicular hyperthermia[Text Word] OR testicular heating[Text Word] OR suspensor[Text Word] OR underwear[Text Word] OR bath[Text Word] OR testicular suspension[Text Word] OR artificial cryptorchidism[Text Word] OR intravas device[Text Word] OR intravasal device[Text Word] OR vas occlusion[Text Word] OR hydrogel[Text Word] OR RISUG[Text Word] OR vasalgel[Text Word] OR plug[Text Word] OR shug[Text Word] OR silicone rubber[Text Word] OR adjudin[Text Word] OR gamendazole[Text Word] OR lonidamine[Text Word] OR retinoic acid[Text Word] OR JQ1[Text Word] OR gossypol[Text Word] OR phenoxybenzamine[Text Word] OR prazosin[Text Word] OR tamsulosin[Text Word] OR cyclosporine A[Text Word] OR FK506[Text Word]) AND (male contraception[Text Word]) OR (male contraceptive[Text Word])) OR (male birth control[Text Word])) OR (male fertility control[Text Word])) OR (male pill[Text Word])	Clinical study Clinical trial Clinical trial protocol Clinical trial, phase I, II, III, IV Controlled clinical trial Multicenter study Observationnal study Randomized controlled trial French English

EMBASE	('male contraception':ti,ab,kw OR 'male contraceptive':ti,ab,kw OR 'male birth control':ti,ab,kw OR 'male fertility control':ti,ab,kw OR 'male pill':ti,ab,kw) AND ('male hormonal contraception':ti,ab,kw OR androgen:ti,ab,kw OR gestagen:ti,ab,kw OR 'gnrh analog':ti,ab,kw OR 'thermal male contraception':ti,ab,kw OR 'scrotal hyperthermia':ti,ab,kw OR 'scrotal heating':ti,ab,kw OR 'testicular hyperthermia':ti,ab,kw OR 'testicular heating':ti,ab,kw OR suspensor:ti,ab,kw OR bath:ti,ab,kw OR 'testicular suspension':ti,ab,kw OR 'artificial cryptorchidism':ti,ab,kw OR underwear:ti,ab,kw OR 'intravas device':ti,ab,kw OR 'intravasal device':ti,ab,kw OR 'vas occlusion':ti,ab,kw OR hydrogel:ti,ab,kw OR risug:ti,ab,kw OR vasalgel:ti,ab,kw OR plug:ti,ab,kw OR shug:ti,ab,kw OR 'silicone rubber':ti,ab,kw OR adjudin:ti,ab,kw OR londidamine:ti,ab,kw OR gamendazole:ti,ab,kw OR 'retinoic acid':ti,ab,kw OR jq1:ti,ab,kw OR gossypol:ti,ab,kw OR phenoxybenzamine:ti,ab,kw OR prazosin:ti,ab,kw OR tamsulosin:ti,ab,kw OR 'cyclosporine a':ti,ab,kw OR fk506:ti,ab,kw) AND ('clinical study'/exp OR 'clinical study')	French English Publication types : articles

3. Recherche des articles sur l'acceptabilité

Bases de données	Combinaisons	Filtres
PubMed	(male contraception[Text Word] OR male contraceptive[Text Word] OR male pill[Text Word] OR male birth control[Text Word] OR male fertility control[Text Word] OR male thermal contraception[Text Word] OR male hormonal contraception[Text Word]) AND (acceptability[Text Word] OR ready to use[Text Word] OR willingness[Text Word] OR qualitative analysis[Text Word] OR interview[Text Word] OR focus group[Text Word])	French English
EMBASE	(acceptability:ti,ab,kw OR 'qualitative analysis':ti,ab,kw OR 'focus group':ti,ab,kw OR interview:ti,ab,kw OR 'ready to use':ti,ab,kw OR willingness:ti,ab,kw) AND ('male contraception':ti,ab,kw OR 'male contraceptive':ti,ab,kw OR 'male birth control':ti,ab,kw OR 'male pill':ti,ab,kw OR 'male fertility control':ti,ab,kw OR 'male hormonal contraception':ti,ab,kw OR 'male thermal contraception':ti,ab,kw) AND ([english]/lim OR [french]/lim)	French English

II. Stratégie de recherche des articles de sociologie

A. Critères d'inclusion et d'exclusion des articles

1. Critères d'inclusion

- Types : articles ou chapitres d'ouvrage.
- Langue : français et anglais.
- Date : sans limite de date
- Abordant directement le thème de la CM, ou traitant des sujets proches suivants : rapports de genre dans le contexte de la contraception, contexte historique de la contraception, les hommes et la contraception ou la planification familiale, la paternité.

2. Critères d'exclusion

Articles ou chapitres d'ouvrage ne répondant pas aux critères d'inclusion précédemment cités.

B. Déroulement de la recherche

Certaines des bases de données interrogées ne disposent pas du module «recherche avancée» qui permet d'appliquer différents filtres à notre recherche et ainsi d'affiner les résultats. Lorsque que le nombre de références obtenues était trop important, seules les 100 premières références affichées par ordre de pertinence étaient prises en compte.

Bases de données	Combinaisons	Filtres
Persée	Contraception masculine	Type : article Langues : anglais et français Analyse des 100 premières références obtenues
Cairn	Contraception masculine	Expression exacte dans recherche avancée
Sage journal	Male contraception	Recherche avancée Pas de filtres
Isidore	Contraception masculine	Pas de filtres

III. Extraction et analyse des données

A. Extraction des données

Une première sélection a été réalisée sur la lecture des titres et/ou des résumés en fonction des critères d'inclusion et d'exclusion prédéfinis. Les articles ont ensuite été extraits dans le logiciel de bibliographie Zotero. Après suppression des doublons, une seconde sélection a été faite sur la lecture entière des articles issus de la première sélection.

B. Analyse des données

Afin de proposer une synthèse descriptive de notre revue de la littérature, nous avons réalisé une analyse qualitative par thématisation des différents articles inclus. Bien qu'il s'agisse d'une méthode habituellement utilisée en santé pour les études qualitatives sur entretiens, celle-ci peut également s'appliquer à un corpus de textes

et nous avons décidé de l'appliquer à notre revue de la littérature pour plusieurs raisons (17-18) :

- il s'agit d'une méthode utilisée pour les « états de l'art » en sciences sociales facilement applicable aux revues de la littérature scientifiques ;

- elle facilite le travail de synthèse d'un corpus volumineux *via* un système de codification par thèmes et par sous-thèmes ;

- elle est adaptée aux problématiques larges et ouvertes comme c'est le cas dans notre travail.

Nous avons réalisé une analyse par thématisation en continu. La liste des thèmes et sous-thèmes correspondant à des freins potentiels a été réalisée au cours de la première étape, au fil de la lecture des articles de type « revue de la littérature ». Nous avons ensuite confronté ces freins aux données issues des articles originaux identifiés au cours de la seconde étape.

Pour les articles de sociologie, une analyse par thématisation en continu a également été réalisée.

Résultats

I. Les articles sélectionnés

A. Les articles de type « revue de la littérature »

1. Sélection des articles

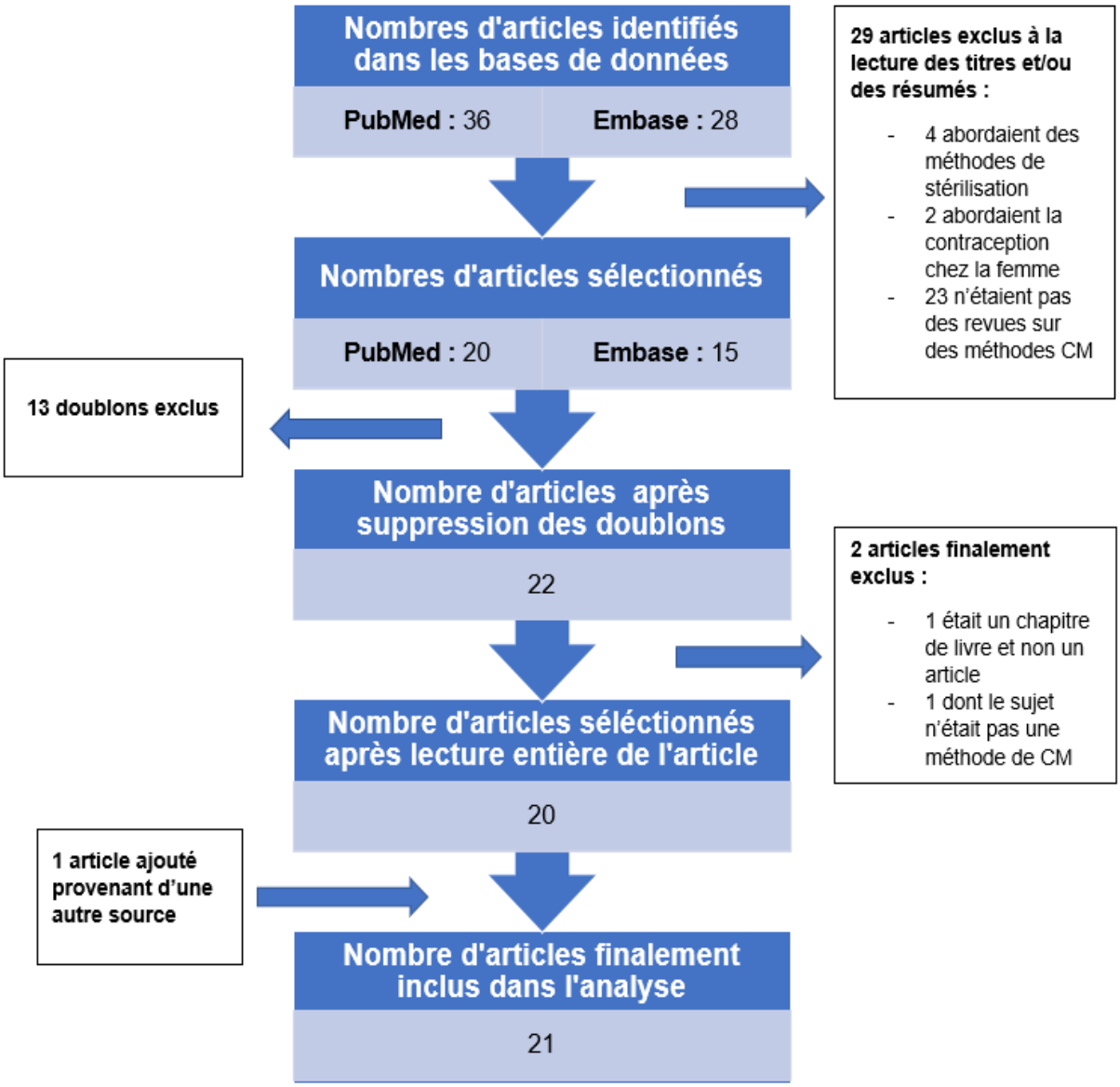


Figure 1. Diagramme de flux : sélection des articles de type « revue de la littérature »

2. Caractéristiques des articles

Les différentes méthodes ainsi que les freins potentiels identifiés dans chaque article sont détaillés dans l'Annexe 1.

Parmi les articles inclus dans l'analyse :

- 7 abordaient les méthodes de CM en général (19-26) ;
- 13 se concentraient sur un type de CM spécifique (5 sur la contraception hormonale masculine (CHM) (27-31) ; 2 sur les méthodes dérivées des plantes (32,33) ; 1 sur la contraception masculine thermique (CMT) (34) ; 1 sur des méthodes non hormonale (35) ; 1 sur les méthodes épididymaires (36) ; 3 sur des protéines ou canaux ioniques, potentielles cibles d'une méthode de CM (37-39).

B. Les articles sur les essais cliniques et les études d'acceptabilité

1. Sélection des articles

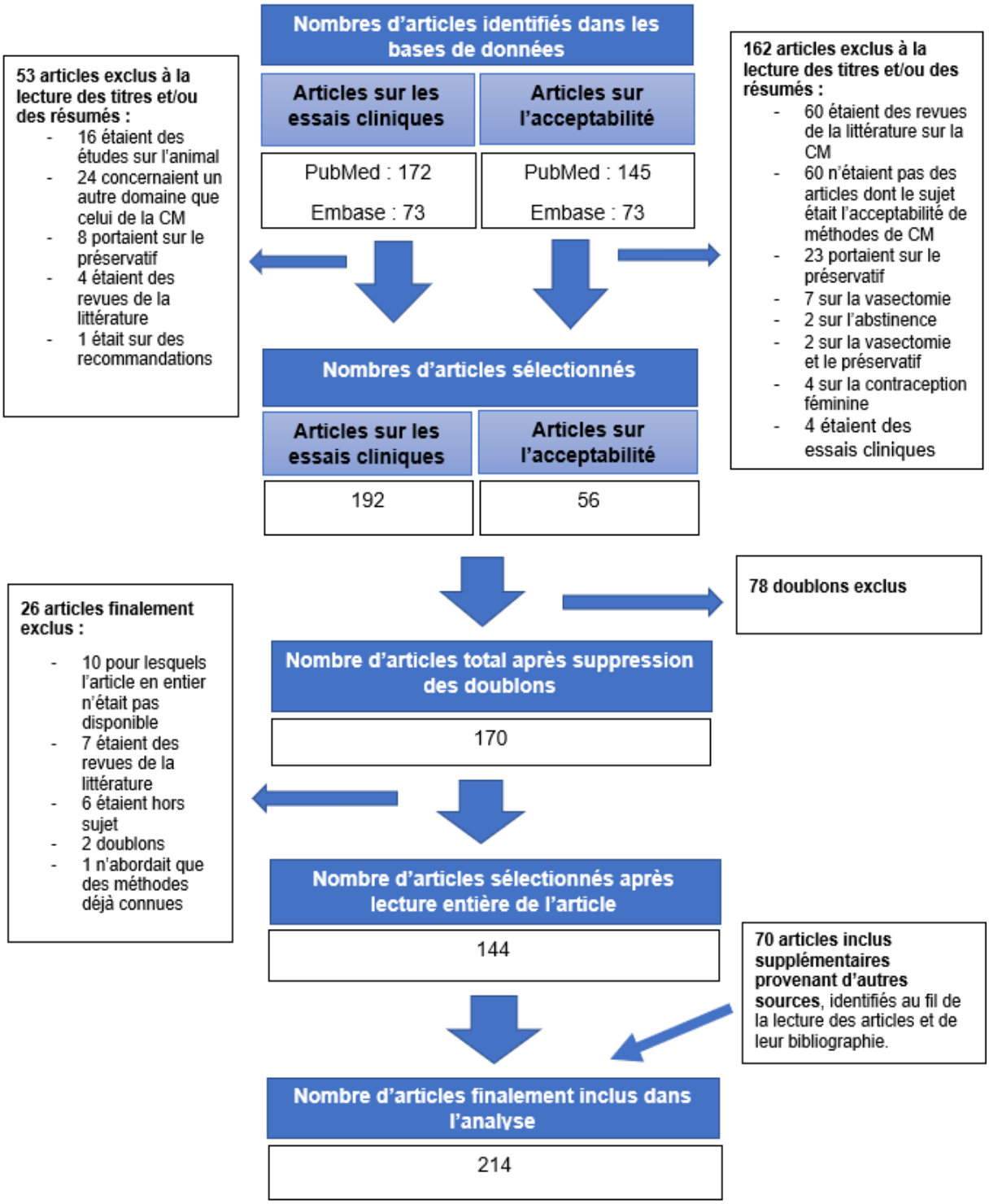


Figure 2. Diagramme de flux : sélection des articles sur les essais cliniques et études d'acceptabilité

2. Caractéristiques des articles

La liste des articles inclus dans l'analyse ainsi que leurs principaux résultats sont détaillés dans l'Annexe 2.

Nous avons inclus 214 articles parmi lesquels :

- 150 sont des essais cliniques sur la CHM (13,14,40-187) ;
- 17 sont des essais cliniques sur les méthodes d'obstruction réversible des canaux déférents (188-204) ;
- 16 sont des essais cliniques sur la CMT (205-220) ;
- 6 sont des essais cliniques sur le gossypol (221-226) ;
- 3 sont des essais cliniques sur les antagonistes des α1-adrénergiques (227-229) ;
- 22 sont des essais évaluant l'acceptabilité de la CM (230-251).

C. Les articles de sociologie

1. Sélection des articles

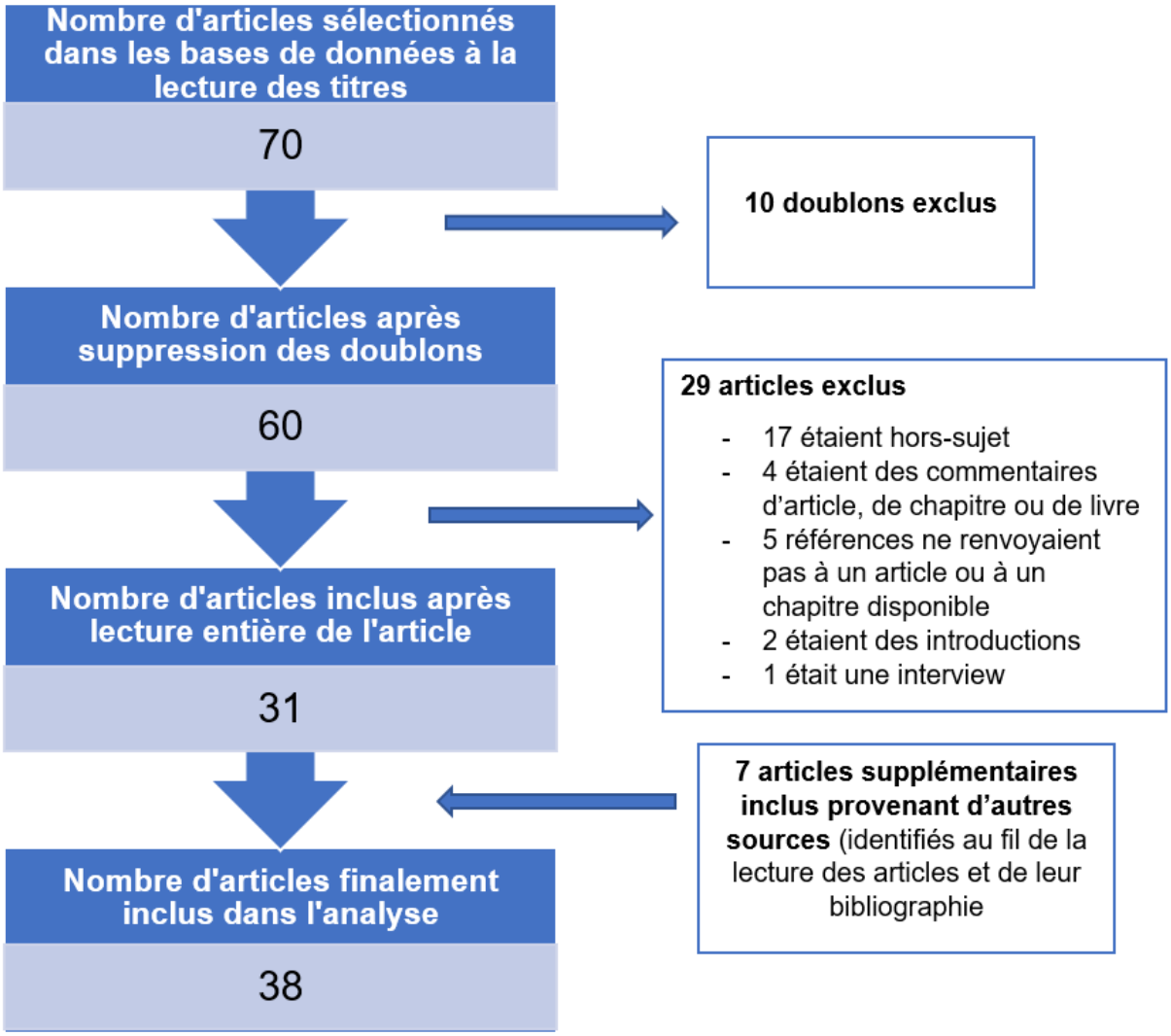


Figure 3. Diagramme de flux : sélection des articles de sociologie

2. Caractéristiques des articles

La liste des articles de sociologie inclus ainsi que leur thème et les freins identifiés est décrite dans l'Annexe 3.

Nous avons inclus 38 articles parmi lesquels :

- 15 abordaient le thème de la CM (252-266) ;
- 11 abordaient le thème des hommes dans les domaines de la santé reproductive ou de la planification familiale (267-277) ;
- 8 abordaient l'histoire moderne de la contraception et l'évolution des pratiques contraceptives (2,278-284) ;
- 4 abordaient le thème de la paternité (285-288).

II. Les différentes méthodes de contraception masculine identifiées

A. Les méthodes à l'essai (stade de recherche clinique)

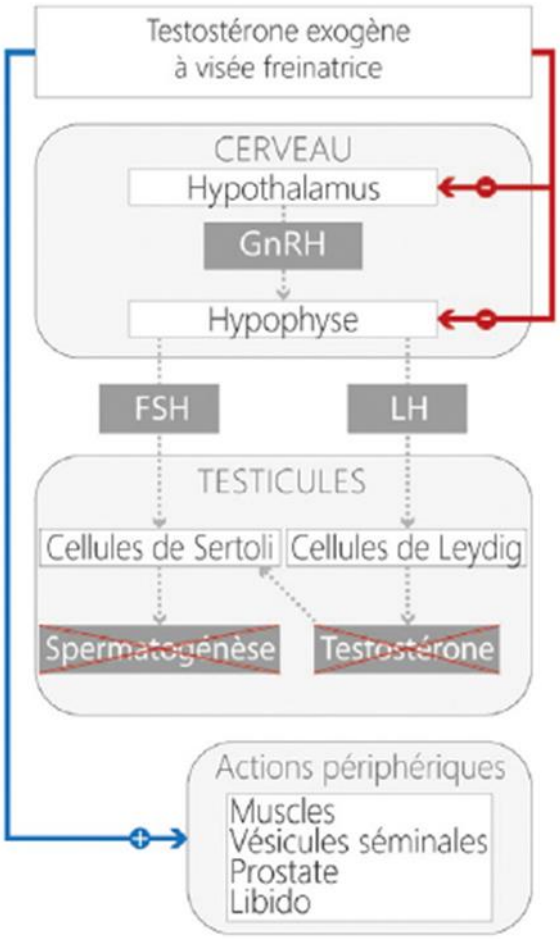
1. La contraception hormonale masculine

La CHM vise à stopper la spermatogenèse en inhibant l'axe hypothalamo-hypophysaire. Trois grands types de méthodes ont été testées :

- l'administration d'un androgène seul (12,13,40-94) ;
- l'administration d'un androgène associé à un progestatif (96-167) ;
- l'administration d'un androgène associé à un analogue de la GnRH (168-183).

a) *Les androgènes seuls*

L'objectif est d'exercer un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire grâce à un apport exogène de testostérone. Une inhibition de cet axe inhibe la spermatogenèse et la sécrétion de testostérone par le testicule. La testostérone circulant dans le sang, apportée par voie exogène, permet le maintien des caractères sexuels secondaires et de la libido.



Tcherdukian J, Mieusset R, Soufir J-C, Huygues E, Martin T, Karsenty G, et al. *Contraception masculine : quelles (r)évolutions ?* Progrès en Urologie - FMC. sept 2020;S1761676X20300493.

Deux grands types d'androgènes ont fait l'objet d'étude en CM : les androgènes naturels et les androgènes de synthèse.

Parmi les androgènes naturels, on retrouve les esters de testostérone délivrés selon différentes voies d'abord :

- sous forme d'injections intramusculaire (IM), hebdomadaires comme l'énanthate de testostérone (ET) (12,13,40-72) ou mensuelles (formes retard) comme l'undécanoate de testostérone (UT) (73-79) et le buciclate de testostérone (TB) (80,81) ;
- sous forme d'implant sous-cutané (SC) de testostérone (82) ;

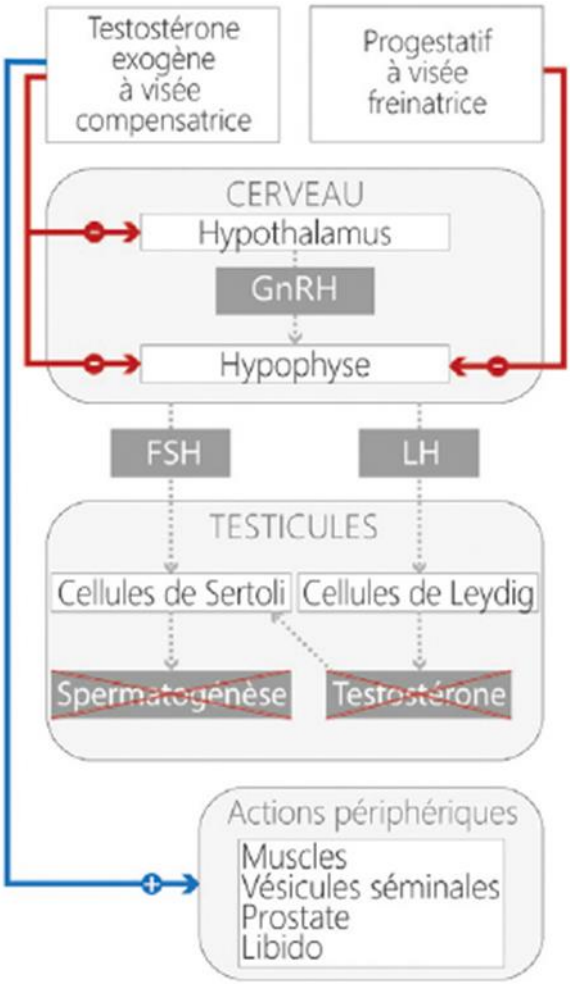
- *per os* : l'UT (83).

Parmi les androgènes de synthèse, on retrouve :

- la 19-nortestosérone (19-NT), délivrée en injection IM hebdomadaire (84) ;
- la 7α-methyl-19-nortestosterone (MENT), délivrée sous forme d'implants SC, dont l'action sur l'hypophyse et sur les muscles est 10 à 12 fois supérieure à la testostérone (85-88) ;
- la 11β-methyl-19-notestostérone (11β-MNTDC), délivrée *per os,* qui possède une activité à la fois androgénique et progestative (89,90) ;
- l'undécanoate de diméthandrolone (DMAU), délivré *per os*, qui possède également une double activité, à la fois androgénique et progestative (91-94).

b) *L'association androgène + progestatif*

Comme pour la contraception féminine, le progestatif permet d'inhiber la sécrétion de LH et de FSH et donc la stimulation du testicule. L'ajout d'un androgène permet à la fois de renforcer l'action inhibitrice du progestatif sur les gonadotrophines, mais surtout de maintenir une testostéronémie dans les valeurs normales, afin de maintenir les caractères sexuels secondaires ou biologiques qui en dépendent.



Tcherdukian J, Mieusset R, Soufir J-C, Huygues E, Martin T, Karsenty G, et al. *Contraception masculine : quelles (r)évolutions ?* Progrès en Urologie - FMC. sept 2020;S1761676X20300493.

Différents progestatifs ont fait l'objet d'études pour le développement d'une CHM. Parmi les progestatifs ayant fait l'objet d'essais cliniques, on retrouve :

- le dienogest, délivré *per os* (95) ;
- l'étonogestrel (ENG), délivré sous forme d'implant SC (Implanon®) (96-98,100-102) ou *per os* (99) ;
- l'acétate de cyprotérone (CPA), délivré *per os* (103-109,167) ;
- le lévonorgestrel (LNG), délivré *per os* (110-114,116-120,123,124,127,161, 162,167) ou sous forme d'implant (115,118,121,122,125-127) ;

- le désogestrel (DSG), délivré *per os* (128-134,161,163) ;
- la noréthistérone, délivrée en injection IM (énanthate de noréthistérone (NETE)) (135-141,162) ou *per os* (l'acétate de noréthistérone (NETA)) (137,167) ;
- l'acétate de médroxyprogestérone (MPA), délivré *per os* (142,143,154) ou en injection IM (144-153,155) ;
- le gel de nestorone (NES) en application cutanée (156-160,167).

c) *Les analogues de la GnRH*

➢ *Les antagonistes de la GnRH*

Ils se fixent de manière compétitive sur les récepteurs à la GnRH au niveau de l'antéhypophyse et inhibent ainsi la sécrétion de FSH et de LH. Parmi les molécules testées, on retrouve le Nal-Glu (168-170,172,174,176,177), le cétrorélix (171,175,178), l'antide (Nal-Lys) (173) et l'acyline (179-180), tous délivrés en injection sous-cutanée.

➢ *Les agonistes de la GnRH*

Après une phase initiale de stimulation des gonadotrophines, les agonistes de la GnRH entrainent une inhibition de la sécrétion des gonadotrophines *via* un rétrocontrôle négatif. La nafaréline (181) et le D-Trp6,Pro9-Net (182) en injection SC ainsi que les implants SC de busséréline (183) ont fait l'objet d'études en CHM.

d) *Les autres méthodes de contraception hormonale masculine*

D'autres associations ont également fait l'objet de quelques études dans l'objectif d'améliorer l'efficacité et/ou de réduire les effets secondaires des méthodes précédemment décrites.

- L'association androgène + inhibiteur de la 5α-réductase (finastéride) (184-186) ;
- l'association androgène + œstradiol (187) ;
- l'association androgène + progestatif + inhibiteur de la 5α-réductase (124,132,155) ;
- l'association androgène + progestatif + antagoniste de la GnRH (124,154).

2. <u>Les méthodes d'occlusion réversible des canaux déférents</u>

a) *Les injections intra-canaux déférents de polymères*

- *Les composés « actifs »*

Développé en Inde, le RISUG® (Reversible Inhibition of Sperm Under Guidance) (188-195) consiste en une injection percutanée dans les canaux déférents d'un copolymère, l'anhydride maléique de styrène (SMA), dilué dans un solvant, le diméthylsulfoxide (DMSO). Son efficacité repose sur deux principes : le blocage du transport des spermatozoïdes et une altération de leurs capacités fécondantes.

Le blocage du transport des spermatozoïdes se fait par une occlusion partielle de la lumière des canaux déférents. Le RISUG® est réparti dans la lumière des canaux sans adhérer au tissu. Il ne possède pas de propriété sclérosante ni adhérente (192).

L'altération des capacités fécondantes des spermatozoïdes s'explique par plusieurs mécanismes en lien avec les caractéristiques chimiques et biophysiques du RISUG®.

- Un effet pH : *via* une baisse locale du pH entrainée par le SMA.

- Un effet charge : la charge électrique positive du SMA entraine, lors du passage des spermatozoïdes (lesquels expriment une charge négative à leur surface), une destruction de leur acrosome, ce qui les rend inaptes à la fécondation.

Le Vasalgel® développé aux États-Unis est basé sur le même principe que le RISUG® ; seule sa composition chimique diffère légèrement : il est composé d'acide (et non d'anhydride) maléique de styrène, qui serait plus stable dans le temps (19). Nous n'avons pas identifié d'étude chez l'Homme concernant le Vasalgel®.

- *Les composés « inertes »*

Les composés inertes n'ont pas de propriétés chimiques ni biophysiques agissant directement sur les spermatozoïdes. Leur mécanisme d'action repose uniquement sur le blocage du trajet des spermatozoïdes dans les canaux déférents. Une fois injectés par voie percutanée, ces composés forme un « bouchon », entrainant une obstruction totale de la lumière des canaux déférents. Deux produits ont fait l'objet d'essais cliniques en Chine : le polyuréthane (MPU) (196-199) et le silicone (200-202). Aujourd'hui, les recherches sur ces deux procédés semblent stoppées, probablement en raison d'une réversibilité incertaine (*cf.* chapitre III,D).

b) *Les dispositifs mécaniques d'occlusion des canaux déférents*

L'occlusion des canaux déférents peut se faire également par des dispositifs biomédicaux comme les clips de tantale (203), qui entrainent une compression externe des canaux déférents, ou par des dispositifs insérés dans les canaux déférents (204). Ces deux techniques nécessitent une opération chirurgicale.

3. La contraception masculine thermique

L'augmentation de la température du testicule et de l'épididyme entraine une altération de la spermatogenèse et une altération de la maturation des spermatozoïdes *via* différents mécanismes :

- une diminution du nombre de spermatozoïdes, due à une majoration des processus apoptotiques (217) s'exerçant sur les cellules germinales aux stades de spermatocytes et de spermatides rondes (pas d'effet sur les spermatogonies) (219) ;
- une diminution des fonctions de l'épididyme, responsable d'un transit plus rapide et d'une maturation incorrecte des spermatozoïdes au sein de cet épididyme, se traduisant par une plus grande proportion de spermatozoïdes non mobiles (218) ;
- une diminution du nombre de spermatozoïdes de forme normale (208,219) et une altération de leur ADN (216-220), probablement en lien avec une augmentation du stress oxydatif (217).

Dans les années 1960, Rock et Robinson (205) ont mené des études expérimentales afin d'étudier l'élévation de la température testiculaire au cours de

diverses situations (positions, bains, port d'un suspensoir, varicocèle, etc.) et l'effet induit sur la spermatogenèse. Ont suivis plusieurs essais cliniques évaluant les effets de l'élévation de la température testiculaire à visée contraceptive. Deux grands types de procédés ont été testés en CMT :

- l'élévation modérée (1 à 2°C) de la température testiculaire pendant un long temps d'exposition (15 ou 24h/jour) en utilisant le corps comme source de chaleur (207-214,216,219,220) ;
- l'élévation supraphysiologique de la température testiculaire (43°C) pendant un court temps d'exposition (30 à 40 minutes/jour) *via* une source de chaleur externe (215,217,218).

a) *L'élévation de la température testiculaire en utilisant le corps comme source de chaleur*

Grâce à un sous-vêtement spécifique porté pendant les 15 heures diurnes, les testicules sont maintenus en position suprascrotale (207-209,212,216,219,220). Ce rapprochement des testicules près du corps entraine une élévation de leur température d'environ 1 à 2 °C, ce qui, cumulé pendant 15 heures par jour, a pour effet d'inhiber la spermatogenèse. Les testicules sont maintenus dans cette position tout au long de la journée grâce au « design » particulier du sous-vêtement. L'orifice au centre du sous-vêtement permet d'y laisser passer la verge et la peau du scrotum. Le fait de tirer ainsi la peau du scrotum à l'extérieur du sous-vêtement entraine mécaniquement l'ascension des testicules au contact du corps vers la racine de la verge.

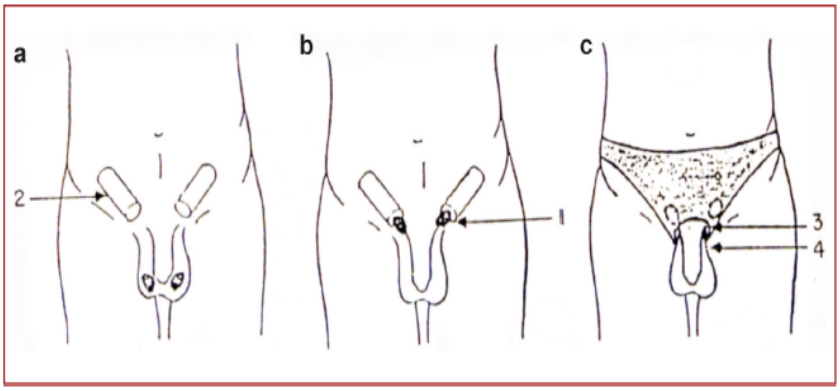


Figure 2. Principe de la contraception masculine thermique : a) les deux testicules sont au fond du scrotum. Ils ont dans cette position une température inférieure à celle du corps ; (2) : localisation du canal inguinal ; b) les deux testicules sont positionnés à la racine du pénis : leur température est augmentée de 2 °C par rapport à leur position scrotale : (1) : position à atteindre pour obtenir cette augmentation de la température ; c) le sous-vêtement spécifique est montré en position finale, les deux testicules sont représentés en pointillés. En pratique : l'homme enfile le sous-vêtement spécifique comme un sous-vêtement classique ; puis, il passe le pénis par l'orifice qui a été fait dans le sous-vêtement spécifique (3), puis il passe, toujours par cet orifice, la peau des bourses (4), ce qui entraîne automatiquement le positionnement des testicules dans la localisation souhaitée. Enfin, il peut porter un sous-vêtement classique par-dessus.

Commentaires du schéma :Tcherdukian J, Mieusset R, Soufir J-C, Huygues E, Martin T, Karsenty G, et al. *Contraception masculine : quelles (r)évolutions ?* Progrès en Urologie - FMC. 1 déc 2020;30(4):F105-11.

Schéma initialement publié dans : 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. août 1987;10(4):571-80.

D'autres types de sous-vêtements spécifiques ont été testés comme un suspensoir classique (210) ou en polyester (211,213,214). L'action du suspensoir en polyester repose à la fois sur l'élévation de la température testiculaire comme décrite précédemment et sur l'effet du potentiel électrostatique sur les spermatozoïdes, généré par le polyester.

Une autre technique consiste à fixer chirurgicalement les testicules en position suprascrotale (210).

b) *L'élévation de la température testiculaire par bains chauds*

L'élévation de la température testiculaire a été induite expérimentalement par des bains à 43°C durant 30 minutes, tous les jours (215,217) ou tous les 3 jours (217).

c) *L'élévation de la température testiculaire par dispositif chauffant*

Un dispositif électrique externe chauffant à 43°C est accroché au sous-vêtement et est porté tous les jours pendant 30 à 40 minutes (218).

4. Les autres techniques de contraception masculines testées

a) *Le gossypol*

Le gossypol (221-226) est un pigment extrait de la plante de coton. Ses propriétés contraceptives ont été découvertes de manière fortuite dans les années 1950, dans les régions rurales de Chine, où les habitants avaient l'habitude de consommer de l'huile de racine de coton. Il est délivré *per os* et entraine une diminution du nombre et de la mobilité des spermatozoïdes mais son mécanisme d'action exact n'est pas connu (20). Malgré une bonne efficacité contraceptive (222), la survenue d'effets secondaires tels que des hypokaliémies (222-223) et une réversibilité imparfaite (225) (*cf*. chapitres III,C et III,D) ont conduit à l'arrêt des recherches sur le gossypol comme contraceptif masculin (20).

b) *Les antagonistes des récepteurs α1-adrénergiques*

Les antagonistes des récepteurs α1-adrénergiques tels que la phénoxybenzamine (227), la prazosine (228) ou encore la tamsulosine (229) ont fait l'objet de quelques essais cliniques en CM. La survenue d'anéjaculation chez les hommes traités par ces médicaments a amené les chercheurs à utiliser cet effet secondaire dans un but contraceptif.

B. Les méthodes potentielles (stade de recherche pré-clinique)

D'autres méthodes potentielles sont actuellement au stade de recherche pré-clinique et n'ont pas été incluse dans notre analyse.

- Les méthodes testiculaires visent à altérer la spermatogenèse *via* d'autres mécanismes que le contrôle hormonal ou thermique. Une des cibles potentielles est la vitamine A et sa conversion en acide rétinoïque, essentiel à la spermatogenèse (23). D'autres cibles ont également été décrites, telles que les protéines de la familles BRDT (Bromodomain testis-specific proteins) qui interviennent dans le remodelage de la chromatine au cours de la spermatogenèse (23) ou encore les dérivés de la lonidamine (Adjudin et Gamendazole), responsables d'un décrochage prématuré des spermatides aux cellules de Sertoli (23).

- Les méthodes épididymaires (36) visent à altérer la maturation post-testiculaire des spermatozoïdes afin de les rendre inaptes à la fécondation. Les protéines EPPIN (EPididymal Protease INhibitor) et SFP2 (Sperm Flagellar Protein 2) qui interviennent dans la mobilité des spermatozoïdes ou encore les protéines CRISP (cystein-rich family of secreted proteins) et P34H, qui jouent un rôle dans la fécondation de l'ovocyte, sont décrites comme des cibles potentielles.

III. Les freins médicaux potentiels au développement de la contraception masculine

A. Présentation des freins potentiels au développement de la contraception masculine

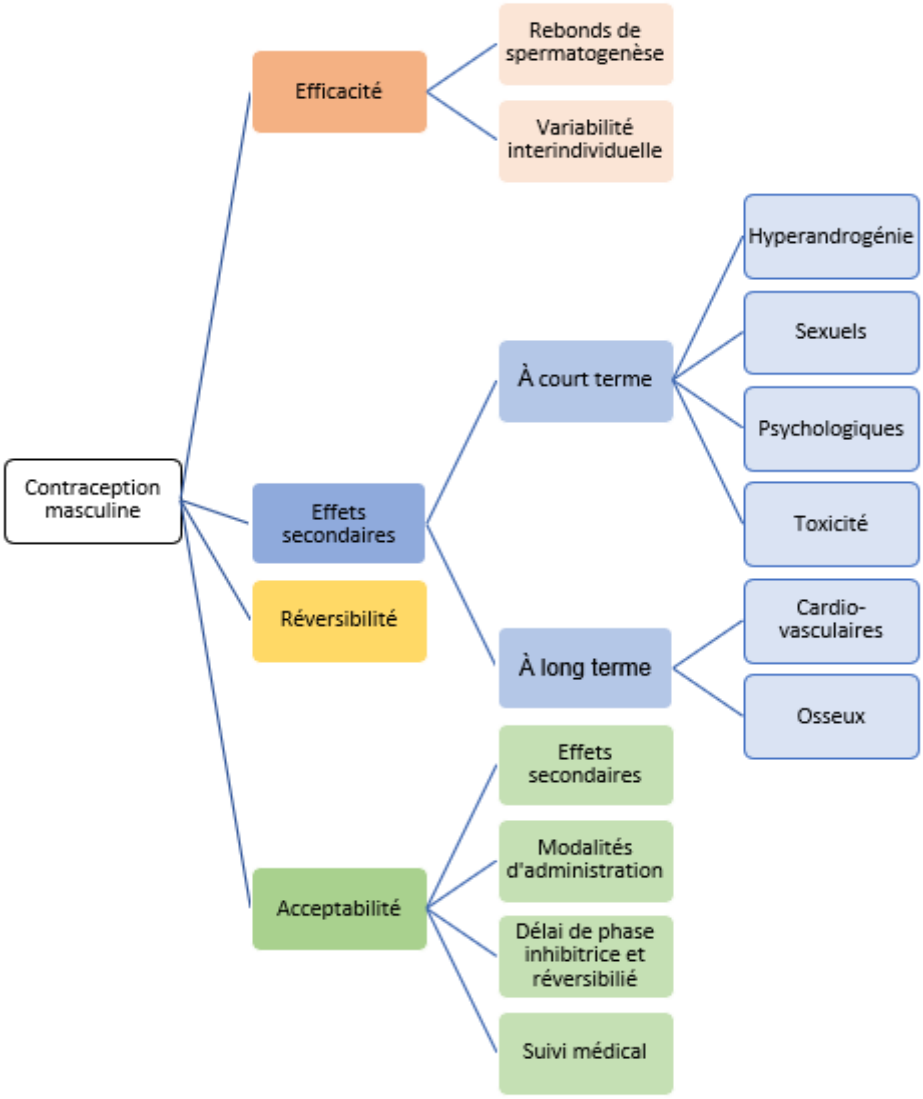


Figure 4 : Arbre thématique représentant les différents freins potentiels au développement de la CM identifiés dans les articles de type « revue de la littérature ».

B. La capacité à atteindre le seuil contraceptif ou l'efficacité contraceptive freinent-elles le développement de la contraception masculine ?

1. Données sur la capacité des méthodes à atteindre le seuil contraceptif

a) La capacité à atteindre le seuil contraceptif de la CHM

Les essais de phase II ont montré une diminution du nombre de spermatozoïdes inférieur au seuil contraceptif chez généralement plus de 80% des hommes (*cf*. annexe 2). Certaines formes sont plus efficaces que d'autres sur la suppression de la spermatogenèse. La testostérone (T) sous forme orale (83) ou sous forme de patch (118,131), même associée à un progestatif, ne permet pas une délivrance suffisante de testostérone pour inhiber la spermatogenèse. La dihydrotestostérone (DHT) en gel associée au LNG s'est avérée également inefficace avec seulement 1 homme sur 43 montrant une oligozoospermie <3M/mL (115). À l'inverse, les formes injectables retard (UT), les implants ou les pellets de T, permettant un taux de T plus stable dans le temps, entrainent une suppression de la spermatogenèse chez plus de 90% des hommes. L'association d'un androgène à dose substitutive à un progestatif entraine généralement une meilleure suppression de la spermatogenèse (*cf.* annexe 2). Par exemple, l'injection IM d'UT+NETE toutes les 8 semaines, a montré une azoospermie ou une oligozoospermie <1M/mL chez 100% des hommes traités (138). En revanche, l'ajout d'un inhibiteur de la 5α-réductase (124,132,184) ou d'un antagoniste de la GnRH (124,152,174) n'entraine pas d'efficacité supérieure sur la suppression de la spermatogenèse par rapport à l'androgène seul ou associé à un progestatif. Les agonistes de la GnRH n'entrainent pas de suppression suffisante de la spermatogenèse (181-183), probablement en raison de la stimulation initiale des gonadotrophines qu'ils entrainent.

b) La capacité à atteindre l'azoospermie des méthodes d'occlusion réversible des canaux déférents

Le RISUG® à la dose de 60 mg de SMA dans 120µL de DMSO entrainait une azoospermie chez 24 hommes sur 25 dans une étude (193) et chez 100% des 133 hommes qui avaient reçu une injection correcte dans une autre étude (195).

Un suivi de cohorte composée d'hommes ayant bénéficié d'injections de MPU dans les canaux déférents a montré 98% d'azoospermie à 1 an parmi les 500 examens de sperme recueillis (196). La capacité à entrainer une azoospermie des injections de MPU semble dépendre de la qualité de l'injection au départ et de l'expérience de l'opérateur. Dans une étude menée sur 43 hommes, 74% d'entre eux avaient des bouchons réguliers de manière bilatérale, 21% un bouchon régulier et l'autre irrégulier et 6% des bouchons irréguliers de manière bilatérale (197). Le taux d'azoospermie était de 100% à 18 mois dans la première situation, de 91% dans la deuxième situation et de 67% dans la troisième situation (197).

Les injections de silicone ont montré une capacité à entrainer une azoospermie similaire à la vasectomie avec une azoospermie chez 100% des hommes 9 mois après l'intervention (203,204).

c) La capacité à atteindre le seuil contraceptif des méthodes de contraception masculine thermique

La technique de CMT par bains chauds entraine une diminution de la concentration de spermatozoïdes mais de manière insuffisante : 8 volontaires sur 20 présentaient une oligozoospermie inférieure 5M/mL à la fin de l'étude (217), mais

l'étude était réalisée sur un temps très court, inférieur à la durée de la spermatogenèse (30 jours).

Le port d'un dispositif externe chauffant à 43°C pendant 30 à 40 minutes par jour entraine une diminution de la concentration de spermatozoïdes mais qui reste supérieur au seuil contraceptif, avec en moyenne 39,3 M/mL à 3 mois (218).

Le premier type de sous-vêtement spécifique testé (technique 1) porté pendant les 15 heures diurnes entrainait une diminution significative de la concentration de spermatozoïdes mais restant au-dessus du seuil contraceptif. La concentration de spermatozoïdes était comprise entre 3 et 7 M/mL entre la 7^{e} et la 13^{e} semaines d'exposition (207) et variait de 5 à 18 M/mL entre le 4^{e} et le 24^{e} mois d'exposition (208). La modification du sous-vêtement par l'ajout d'un anneau qui renforce le trou au centre du sous-vêtement (technique 2) permet une meilleure suppression de la spermatogenèse et d'atteindre le seuil contraceptif. La concentration de spermatozoïdes était en moyenne de 0,6 M/mL au 12^{e} mois d'exposition (209). Dans une deuxième étude qui évaluait l'efficacité contraceptive de la méthode, la concentration de spermatozoïdes mobiles était inférieure ou égale à 1 M/mL sur 86,4% des échantillons réalisés pendant les 117 cycles d'exposition et ne dépassait jamais 1,6 M/mL (212).

Dans une étude sur 14 couples égyptiens, le port continu d'un suspensoir en polyester permettait d'atteindre le seuil contraceptif avec une azoospermie obtenue chez tous les hommes entre 120 et 160 jours après le début de l'exposition (211). Dans une autre étude indonésienne, cette même méthode ne permettait pas d'atteindre le seuil contraceptif, avec une oligozoospermie inférieure à 5 M/mL observée chez 1 homme sur 10 après 6 mois d'exposition (213).

d) La capacité à atteindre le seuil contraceptif des autres méthodes de contraception masculine

Le gossypol à dose inférieure à 20 mg/j n'entraine pas de suppression suffisante de la spermatogenèse (224-226). Parmi les antagonistes des récepteurs α1-adrénergiques, la phénoxybenzamine entre 10 et 30 mg/j et la tamsulosine à 0,8 mg/j entraine une anéjaculation chez tous les volontaires (227,229). Aucun effet sur le sperme n'a été observé au cours de la prise de prazosine à visée contraceptive (228).

2. La variabilité interindividuelle à atteindre le seuil contraceptif au cours d'une contraception hormonale masculine

Au cours des essais cliniques évaluant l'efficacité contraceptive des méthodes de CHM ou leur capacité à atteindre le seuil contraceptif, il a été observé que le traitement administré n'entrainait pas de suppression de la spermatogenèse chez environ 10 à 30% des hommes. Plusieurs études ont été menées dans l'objectif de comprendre les mécanismes en jeu dans cette variabilité interindividuelle (48,54,58,59,62,63,66-68,70,72,76,78,80,81,117,122,153,158,161,164,166).
Quelques éléments d'explication ont ainsi été apportés, mais les résultats des études sont parfois contradictoires et les raisons exactes restent aujourd'hui inconnues.

Un des premiers constats, fait dans les années 1990 au cours d'essais cliniques multicentriques menés par l'OMS sur l'ET (12,13,54,57), est que les hommes asiatiques avaient une meilleure réponse au traitement que les hommes caucasiens. Il semblerait toutefois que l'ajout d'un progestatif permette d'amoindrir cette différence ethnique (125,134).

Les chercheurs ont cherché à savoir s'il existait des différences morphologiques, biologiques ou génétiques entre les hommes chez lesquels le traitement entrainait une diminution de la spermatogenèse (répondeurs) et ceux chez lesquels le traitement s'avérait inefficace (non-répondeurs).

Aucun des paramètres morphologiques (âge, taille, poids, IMC, volume testiculaire) (54) ou spermatiques avant traitement (122) ne s'est révélé significativement différent entre répondeurs et non-répondeurs.

Il en va de même pour les paramètres biologiques hormonaux avant (54) ou pendant le traitement (48,58,62,66,68,80,81,164), à l'exception de la concentration en 5α-réductase, qui était généralement plus élevée au cours du traitement chez les non-répondeurs (59). Une des hypothèses avancées alors est qu'il existerait chez les non-répondeurs une plus forte activité de la 5α-réductase et notamment de la 5α-réductase de type 2 (63). Cela permettrait le maintien d'une spermatogenèse en dehors de la stimulation du testicule par les gonadotrophines *via* la conversion de l'androgène exogène en dihydrotestostérone. Cependant, les études qui ont évalué l'efficacité sur la suppression de la spermatogenèse d'un inhibiteur de la 5α-réductase ajouté à un androgène seul ou en association à un progestatif ne montraient pas de différence sur le nombre de répondeurs entre les groupes avec et sans inhibiteur de la 5α-réductase (124,132,184). Une autre hypothèse sur le plan hormonal est qu'il existerait chez les non-répondeurs une plus grande concentration de testostérone intratesticulaire permettant de maintenir une spermatogenèse malgré la suppression des gonadotrophines. Le taux de testostérone intratesticulaire n'étant pas évaluable en dehors de la pratique d'une aspiration testiculaire, une seule étude a évalué cette hypothèse. Effectuée sur 20 volontaires au cours d'un traitement par T

gel + MPA, elle ne montrait pas de corrélation entre le taux de testostérone intratesticulaire et la concentration de spermatozoïdes (153).

Enfin, sur le plan génétique, il a été supposé qu'il existe une différence de sensibilité aux androgènes entre les individus selon le polymorphisme du gène codant pour le récepteur aux androgènes. Les études n'ont pas mis en évidence de réelle différence dans la répétition de nombre de couplets CAG ou GGC du gène du récepteur aux androgènes entre répondeurs et non-répondeurs (70,76,78,117). Cependant, les hommes chez lesquels le nombre de répétition de couplets CAG était supérieur à 22 avaient 1,5 (76) à 2,5 (117) fois plus de chance d'atteindre l'azoospermie que les autres en cas de suppression incomplète des gonadotrophines.

3. Données des études évaluant l'efficacité contraceptive de la CM

Référence	Population	Méthode	Résultats
Les androgènes seuls			
WHO,1990 (12)	271 couples	ET IM 200 mg 1/sem pdt 12 mois	Indice de Pearl = 0,8 pour 100 personnes/an si azoo
WHO, 1996 (13)	399 couples	ET IM 200 mg 1/sem pdt 12 mois	Indice de Pearl = 1,4 pour 100 personnes/an si oligo <3M/mL
Gu et al.,2003 (74)	308 couples	UT IM 500 mg (après dose initiale de 1000 mg) 1/mois pdt 12 mois	Taux d'échec = 2,3 % si oligo <3M/mL
Gu et al.,2009(77)	1045 couples	UT IM 500 mg 1/mois pdt 24 mois	Taux d'échec = 1,3% si oligo <1M/mL
L'association androgène + progestatif			
McLachlan et al.,2000 (184)	29 couples	Implants de T 800-1200 mg +/- finastéride	0 grossesse sur 214 mois d'exposition si oligo <1M/mL
Turner et al.,2003 (150)	55 couples	MPA IM 300 mg tous les 3 mois + 4 implants de T 200 mg tous les 4 mois, pdt 12 mois	0 grossesse sur 426 personnes-mois si oligo <1M/mL

Soufir et al.,2011 (154)	35 couples	MPA *per os* 20 mg/j + gel ou solution T 50-125 mg/j pdt 18 mois	1 grossesse sur 211 mois d'exposition pour 25 couples si oligo <1M/mL (car mauvaise observance)
Behre et al.,2016 (141)	320 couples	UT IM 1000 mg + NETE IM 200 mg toutes les 8 sem pdt 56 sem	Indice de Pearl = 2,18 pour 100 personnes/an si oligo <1M/mL
Les méthodes d'occlusion réversibles des canaux déférents			
Guha et al.,1997 (189)	12 couples	RISUG®	0 grossesse sur 1 an
Guha et al.,1998 (190)	20 couples	RISUG®	1 grossesse sur 2 an (injection incomplète de RISUG®)
Les méthodes thermiques			
Shafik, 1991 (210)	28 couples	Fixation chirurgicale des testicules ou port d'un suspensoir pdt 12 mois	0 grossesse
Shafik,1992 (211)	14 couples	Port d'un suspensoir en polyester en continu pdt 12 mois	0 grossesse
Mieusset et al.,1994 (212)	9 couples	Port d'un sous-vêtement spécifique pdt 15 h diurnes (2 types de sous-vêtement testés)	Technique 1 : 0 grossesse sur 117 cycles d'exposition Technique 2 : 1 grossesse en 13,3 mois (car mauvaise observance)
Les autres méthodes			
Liu et al.,1987 (222)	152 couples	Gossypol *per os* 20 mg/j pdt 75 j puis 50mg/sem pdt 14,5 mois	0 grossesse

Tableau 1 : Synthèse et résultats des essais cliniques évaluant l'efficacité contraceptive des méthodes de CM.

L'efficacité contraceptive de la CHM est connue depuis les années 1990. Au cours d'études menées à grande échelle sur plusieurs centaines de couples, l'OMS a prouvé qu'une CHM avec une efficacité similaire à la contraception hormonale féminine était possible. La première étude réalisée en 1990 a permis de démontrer qu'une azoospermie induite par une injection hebdomadaire de 200 mg d'ET

permettait une efficacité contraceptive avec un indice de Pearl à 0,8 pour 100 personnes/an (12). Une deuxième étude réalisée en 1996 sur 399 couples a également démontré qu'une oligozoospermie inférieure à 3M/mL au cours d'un traitement similaire permettait une efficacité contraceptive avec un indice de Pearl de 1,4 pour 100 personnes/an (13).

Depuis ces études « preuve de concept », quelques autres formes hormonales ont fait l'objet d'étude de contraception. L'UT en injection mensuelle a montré un taux d'échec de 2,3% dans une étude menée sur 308 couples pendant 1 an (74) et de 1,3% dans une deuxième étude menée sur 1045 couples pendant 2 ans (77). L'association UT + NETE en injection toutes les 8 semaines a montré une efficacité contraceptive avec un indice de Pearl de 2,18 pour 100 personnes/an (141). À plus petite échelle, l'association androgène + MPA a également montré une bonne efficacité contraceptive, avec 0 grossesse survenue pour 51 couples pour l'association implants de T + MPA en injection tous les 3 mois (150) et 1 grossesse survenue sur 211 mois d'exposition pour 25 couples pour l'association gel de T + MPA *per os* (154). Une autre petite étude (29 couples) évaluant l'efficacité contraceptive des implants de T +/- finastéride (184) a montré 0 grossesse survenue sur 214 mois d'exposition.

L'efficacité des autres méthodes de CM a également été prouvée au cours d'essais cliniques à plus petite échelle. Le RISUG® a montré une efficacité contraceptive de 0 grossesse à 1 an sur 12 couples (189) et de 1 grossesse à 2 ans dans une deuxième étude portant sur 20 couples (190) (cette grossesse était due à une injection incomplète de produit dans les canaux déférents).

Concernant la CMT, seules les méthodes reposant sur une élévation modérée de la température testiculaire ont fait l'objet d'études évaluant leur efficacité contraceptive. Le port d'un sous-vêtement spécifique pendant les 15 heures diurnes a montré une bonne efficacité contraceptive chez 9 couples avec 1 grossesse survenue sur 117 cycles d'exposition (survenue en raison d'une mauvaise observance) (212). Évalué chez 14 couples, le port d'un suspensoir en polyester en continu montrait 0 grossesse à 1 an (211). La fixation chirurgicale des testicules ou le port d'un suspensoir en polyester montraient également 0 grossesse à 1 an chez 28 couples (210). Les essais sur l'élévation modérée de la température testiculaire sur un long temps d'exposition au moyen de ces différentes méthodes ont donc montré 1 grossesse survenue sur 536 cycles d'exposition chez 51 couples (21) (synthèse des 3 essais (210-212)).

Le gossypol, pendant 14,5 mois, n'a entrainé aucune grossesse chez les 152 couples volontaires (222).

4. Les rebonds de spermatogenèse au cours d'une contraception hormonale masculine

Au cours d'essais cliniques évaluant l'efficacité contraceptive des méthodes de CM, chez quelques hommes ayant initialement obtenu un nombre de spermatozoïdes inférieur au seuil contraceptif, la spermatogenèse a repris malgré un traitement bien conduit.

La survenue de ce phénomène est faible : 6 rebonds de spermatogenèse ont été observés au cours de la première étude évaluant l'efficacité contraceptive de l'UT (74) sur 296 hommes ayant initialement atteint le seuil contraceptif <3M/mL ; 10 au

cours de la deuxième étude sur 855 hommes ayant initialement atteint le seuil contraceptif <1M/mL (77) ; 6 au cours de l'étude évaluant l'efficacité contraceptive de l'association UT + NETE (141) sur 274 hommes ayant atteint initialement le seuil contraceptif <1M/mL ; et 4 au cours de l'étude évaluant l'efficacité contraceptive de l'association implants de T +/- finastéride (184).

La concentration de spermatozoïdes à l'issue de ces rebonds n'est pas décrite dans la première étude sur l'UT (74). Elle était comprise entre 2 et 8 M/mL dans la deuxième étude sur l'UT (77), entre 2 et 16,6 M/mL dans l'étude sur UT+NETE (141) et entre 4 et 12 M/ml dans l'étude sur les implants de T+/- finastéride (184). Ces rebonds étaient responsables de 1 grossesse au cours de la première étude sur l'UT (74), 6 au cours de la deuxième étude sur l'UT (77), 1 au cours de l'étude sur UT+NETE (141). Aucune grossesse n'est survenue dans l'étude sur T +/- finastéride (184).

Les résultats des quelques études qui ont évalué les capacités fécondantes des spermatozoïdes résiduels au cours d'une oligospermie induite par une CHM sont discordants. Certaines ont montré une diminution de l'ensemble des paramètres spermatiques (mobilité, vitalité, capacité de pénétration) (47,104,145), alors que dans d'autres études, ni la mobilité, ni la morphologie, ni la réaction acrosomale (64), ni les capacités de pénétration de la zone pellucide (55,64) ou de fixation à l'ovocyte (64) n'étaient altérées.

La raison de ces rebonds de spermatogenèse est inconnue et ils n'ont pas été observés dans les autres formes de CM.

C. La survenue d'effets secondaires freine-t-elle le développement de la contraception masculine ?

1. Données des études sur les effets secondaires à court terme

Méthodes de CM	Principaux effets secondaires à court terme
CMT	Dysfonction érectile pour le port d'un suspensoir en polyester Pas d'autre effet secondaire décrit pour les autres techniques
Méthodes d'occlusion réversible des canaux déférents	Œdème scrotal, douleur, hématome les jours suivant l'intervention
CHM	Acné, prise de poids, augmentation de la masse musculaire Augmentation de l'Hb et de l'Ht, diminution du HDL Augmentation de la libido, parfois diminution. Irritabilité, agressivité, troubles de l'humeur ou du comportement
Gossypol	Hypokaliémies
Antagonistes de récepteurs α1-adrénergiques	Anéjaculation

Tableau 2 : Synthèse des principaux effets secondaires des différentes méthodes de CM

a) *Les effets secondaires à court terme de la contraception masculine thermique*

Aucun effet secondaire physique, biologique ou sexuel n'a été observé dans les essais cliniques sur la CMT au moyen d'un sous-vêtement spécifique porté 15 heures par jour (21,207-209,212) ou d'un dispositif chauffant (218). Aucun des volontaires ne s'est plaint d'inconfort ou de difficulté en lien avec le port quotidien du sous-vêtement ou du dispositif (209,213). Aucun effet secondaire physique ou

biologique n'est décrit dans les articles inclus sur le port en continu d'un suspensoir en polyester (211,213,214). Cependant, la survenue de dysfonctions érectiles pendant le port d'un suspensoir en polyester est décrite dans la littérature (21). Les effets secondaires concernant la méthode des bains chauds (217) n'ont pas été évalués.

e) Les effets secondaires à court terme des méthodes d'occlusion réversible des canaux déférents

Aucun effet secondaire grave n'a été rapporté au cours des études sur les méthodes déférentielles. Les effets secondaires les plus fréquents sont la survenue d'une douleur, d'un œdème ou d'un hématome du scrotum les jours suivants l'injection, se résorbant spontanément en quelques jours (188-190,195,196,201,202). Lorsqu'elles étaient comparés à la vasectomie, l'intensité et la fréquence de survenue de ces effets secondaires étaient moindres dans les groupes traités par injections intradéférentielles de silicone (201,202).

f) Les effets secondaires à court terme de la contraception hormonale masculine

Les effets secondaires les plus fréquemment observés au cours de la CHM (*cf.* Annexe 2) sont des effets secondaires connus de la prise d'androgènes.

- Sur le plan physique : acné bénigne ou modérée (44,51,60,90,93,99,102,103,112,114,123,137,142), prise de poids (44,51,60, 89,90,93,99,103,112,114,123,129,131,137,151) intéressant généralement la

masse maigre (50,119,140), augmentation de la masse et de la force musculaire (50,60).

- Sur le plan biologique : augmentation de l'hémoglobine et de l'hématocrite (44,53,60,88,93,99,101,114,123,151), diminution du HDL (51,52,56,60,88,90, 93,99,101,102,112,114,123,129,131,144,151).
- Sur le plan sexuel : augmentation de la libido dans la majorité des cas, parfois diminution (60,61,69,90,93,101,102,131,137,143).
- Sur le plan psychologique : irritabilité, agressivité et troubles de l'humeur ou du comportement (44,60,75,100,101,131,137,141).

Ces effets secondaires sont liés à l'élévation supraphysiologique du taux de testostérone. En effet, l'utilisation d'un androgène seul à visée contraceptive nécessite de fortes doses pour freiner l'axe hypothalamo-hypophysaire et entraine une testostéronémie au-dessus des valeurs physiologiques. L'utilisation de formes injectables retard (UT) permet de diminuer la fréquence d'injection et de limiter cette élévation de la testostéronémie, mais cette dernière reste au-dessus des valeurs physiologiques les jours suivant l'injection.

L'ajout d'un progestatif permet de diminuer les doses d'androgènes, et ainsi la survenue d'effets secondaires, en maintenant une testostéronémie dans les valeurs physiologiques. Cependant, selon ses propriétés androgéniques ou anti-androgéniques, le progestatif peut être responsable aussi d'effets secondaires (31). Dans les études sur l'association androgène + progestatif, il est difficile de juger quel effet secondaire est imputable au progestatif ou à l'androgène. Les deux médicaments sont généralement administrés ensemble et il existe peu d'études

réalisées *versus* placebo (cf. Annexe 2). Une étude évaluant les effets secondaires sur la composition corporelle montrait que le LNG seul entrainait une augmentation de la masse grasse abdominale alors que l'ET seul entrainait une diminution de la masse grasse abdominale (119).

Les effets secondaires observés au cours de l'administration d'antagonistes de la GnRH sont un érythème, une douleur, un prurit et/ou une induration au site d'injection (173,179).

La plupart de ces effets secondaires sont bénins à modérés et réversibles à l'arrêt du traitement. Un essai clinique s'est cependant terminé prématurément en raison de la survenue de tels effets secondaires (141). Au cours de cette étude évaluant l'efficacité contraceptive de l'association UT+NETE en injection IM toutes les 8 semaines, la survenue fréquente de troubles de la libido, douleurs au site d'injection et surtout de troubles de l'humeur sévères avec dépression dans un des centres a conduit un comité indépendant à mettre fin à l'étude. Les auteurs de l'étude suggèrent que ces troubles de l'humeur étaient probablement en lien avec des taux de testostérone en-dessous des valeurs physiologiques pendant le traitement (141).

g) Les effets secondaires à court terme des autres méthodes de contraception masculine

Les essais cliniques sur l'utilisation du gossypol à visée contraceptive ont montré la survenue fréquente d'hypokaliémies chez les volontaires (222). L'ajout de sel de potassium ou d'un diurétique épargneur potassique n'a pas permis de diminuer la survenue de ces hypokaliémies (223). L'utilisation de doses plus faibles de gossypol a permis de maintenir une kaliémie dans les valeurs normales, mais n'a

pas permis une suppression suffisante de la spermatogenèse (224-225). Les recherches sur le gossypol en CM ont ainsi été abandonnées.

Les antagonistes des récepteurs α1-adrénergiques entrainent une anéjaculation (227,229) ; mais leur mécanisme d'action repose sur cet effet.

2. Données des études sur les effets secondaires à long terme

Les effets secondaires à long terme n'ont pas été évalués. Les essais menés jusqu'à aujourd'hui ont été menés sur une durée ne dépassant pas 2 ans (*cf.* Annexe 2). L'évaluation des effets secondaires à long terme doit se faire sur des études de phase IV, une fois le traitement commercialisé (14).

Certaines préoccupations au sujet de l'utilisation au long cours d'une CHM sont décrites dans la littérature (*cf.* Annexe 1). La première concerne les risques cardiovasculaire et thromboembolique en lien avec l'augmentation de l'hémoglobine et de l'hématocrite et la diminution du HDL observées au cours des essais cliniques. Il a été démontré que les sujets qui abusaient des androgènes présentaient un risque cardiovasculaire majoré (31). Les doses d'androgènes utilisées en CHM sont supérieures à celles utilisées au cours du traitement de l'hypogonadisme, mais restent inférieures à celle utilisées dans le dopage (31). Les dernières études sur l'association androgène + progestatif permettent de maintenir des taux de testostérone dans les valeurs physiologiques. Cependant, le risque cardiovasculaire et/ou thromboembolique lié à la prise du progestatif doit aussi être considéré (31).

Une deuxième préoccupation concerne le risque prostatique à long terme. Les données issues des essais cliniques à court terme ne montraient pas de modification

significative du taux de PSA (49) ni du volume de la prostate (138) au cours du traitement.

Enfin, l'absence de conversion des récents androgènes de synthèse en œstradiol fait craindre une altération de la santé osseuse s'ils sont utilisés au long cours. Une étude récente évaluant les effets osseux du DMAU (94) montrait une augmentation des marqueurs de formation osseuse au cours du traitement. Les auteurs suggèrent que la carence en œstradiol serait contrebalancée par les effets positifs androgéniques du DMAU sur l'os et la prise de poids au cours du traitement (94).

D. La réversibilité de l'inhibition de la spermatogenèse ou la réversibilité sur la fertilité freinent-elles le développement de la contraception masculine ?

Selon les dernières recommandations de la conférence de consensus de 2007 sur l'agrément de la CHM, la réversibilité de l'inhibition de la spermatogenèse est définie par un retour à un taux de spermatozoïdes ≥ à 20M/mL à l'analyse de sperme après arrêt de la méthode (14). C'est un critère obligatoire pour une méthode de CM (14). Depuis 2010, le seuil de normalité de concentration de spermatozoïdes défini par l'OMS est de 15 M/mL (11).

1. Données sur la réversibilité de l'inhibition de la spermatogenèse de la contraception hormonale masculine

Les différents types de CHM testés ont tous prouvé leur réversibilité pour une durée de traitement allant jusqu'à 2 ans. Une métanalyse portant sur 30 essais

cliniques de CHM conduits entre 1990 et 2005 a montré un temps médian de récupération d'un taux de spermatozoïdes ≥ 20M/mL de 3,4 mois après arrêt de la méthode (165), soit en moyenne un cycle de spermatogenèse. La probabilité calculée de retrouver un taux de spermatozoïdes ≥ 20M/mL était de 67% dans les 6 mois, 92% dans les 12 mois, 96% dans les 18 mois et 100% dans les 24 mois après arrêt de la méthode (165). Les facteurs associés à un taux plus élevé de réversibilité étaient : un âge plus avancé, l'origine asiatique, une durée de traitement plus courte, l'utilisation de T de courte durée d'action, une plus grande concentration de spermatozoïdes avant traitement, une inhibition rapide de la spermatogenèse et une concentration de LH plus faible au départ (165). Cette réversibilité a été prouvée au cours d'une étude sur un petit échantillon d'hommes ayant des paramètres spermatiques subnormaux au départ (concentration de spermatozoïdes comprise entre 1 M/mL et 20 M/mL) (79).

2. Données sur la réversibilité de l'occlusion et sur la fertilité après arrêt des méthodes d'occlusion réversible des canaux déférents

La réversibilité du RISUG® n'a à ce jour pas été prouvée chez l'humain. Nous n'avons pas non plus identifié de données sur la réversibilité des injections intradéférentielles de silicone ni sur les dispositifs d'occlusion des canaux déférents. Les données issues des essais cliniques évaluant la réversibilité des injections intradéférentielles de MPU sont mitigées. Un suivi de cohorte composée de 12000 hommes ayant bénéficié d'injections de MPU dans les années précédentes montrait que sur les 86 hommes ayant subi une chirurgie de retrait des bouchons de MPU, 51 avaient eu un enfant dans les 4 ans (196). Une autre étude portait sur 130 hommes

ayant bénéficié d'une chirurgie de retrait des bouchons de MPU après une injection 6 mois à 5 ans auparavant (198). Elle montrait une réapparition des spermatozoïdes à un taux ≥ 20 M/mL à 18 mois, toutes les partenaires avaient eu une grossesse dans les 6 mois à 4 ans suivant cette chirurgie. Cependant, l'analyse histologique des canaux déférents après chirurgie de retrait des bouchons chez 10 hommes ayant bénéficié d'une injection de MPU 4 ans auparavant montrait des lésions telles que : rupture des canaux déférents, fibrose, nodules et granulomes, faisant craindre des difficultés de récupération d'une fertilité ultérieure (199).

3. Données sur la réversibilité de l'inhibition de la spermatogenèse de la contraception masculine thermique

Une étude a montré que la concentration de spermatozoïdes mobiles retourne à des valeurs normales dans les 6 à 8 mois, soit 2 à 3 cycles de spermatogenèse, après arrêt de l'utilisation d'un sous-vêtement spécifique porté 15 heures par jour pendant 6 à 24 mois (technique 1) (207). Une autre étude a montré un retour à des concentrations de spermatozoïdes de départ 73 jours, soit 1 cycle de spermatogenèse, après arrêt de la méthode (technique 2, utilisée pendant 120 jours) (216). L'index de fragmentation de l'ADN retourne aux valeurs de départ entre 73 et 180 jours après arrêt de la méthode (216). L'index d'anomalies multiples (IAM) et le nombre d'aneuploïdies des spermatozoïdes se normalisent en moyenne 6 mois, soit 2 cycles de la spermatogenèse, après arrêt de la méthode (technique 2) (219,220). Une autre étude a montré la persistance d'anomalies morphologiques des spermatozoïdes jusqu'à 14 à 18 mois après arrêt de la méthode, sans conséquence sur la fertilité (technique 1) (208).

La concentration des spermatozoïdes est supérieure à 20 M/mL 2 à 6 mois après arrêt de l'utilisation pendant 1 an d'un suspensoir classique (210) ou en polyester (211).

La concentration et la morphologie des spermatozoïdes retournent aux valeurs de départ 3 mois après arrêt de la technique utilisant un dispositif chauffant externe (218). La mobilité progressive, quant à elle, reste à des valeurs inférieures à celles de départ 3 mois après arrêt du traitement (non évaluée au-delà) (218). La technique des bains chauds est également réversible, avec des valeurs de concentration et de mobilité progressive des spermatozoïdes identiques aux valeurs de départ 3 mois après arrêt de la technique (217).

4. Données sur la réversibilité de l'inhibition de la spermatogenèse et sur la fertilité après arrêt des autres méthodes

La réversibilité du gossypol est imparfaite. Dans une étude menée sur 12 hommes, 4 hommes ont conservé une azoospermie un an après l'arrêt du traitement (221). Une autre étude menée sur 151 hommes a montré une réversibilité de 51% malgré des doses de gossypol plus faibles (225). Pour cette raison et devant la survenue d'effets secondaires (*cf.* chapitre III,C), les recherches sur le gossypol en CM ont été abandonnées.

Les effets sur le sperme des antagonistes des récepteurs α1-adrénergiques sur le sperme sont également réversibles dès l'arrêt du traitement (227-229).

E. L'acceptabilité freine-t-elle le développement de la contraception masculine?

L'acceptabilité pratique est définie comme l'acceptabilité d'une méthode chez les sujets qui utilisent ou ont utilisé cette méthode. L'acceptabilité théorique est l'acceptabilité chez des utilisateurs potentiels n'ayant pas utilisé la méthode.

1. Données sur l'acceptabilité pratique

Nous avons identifié quatre études dont l'objectif était d'évaluer l'acceptabilité chez des volontaires ayant testé la méthode. Pour chacune de ces études, l'évaluation initiale portait sur la suppression de la spermatogenèse et non sur l'efficacité contraceptive. Une étude a évalué l'acceptabilité des injections de UT+NETE toutes les 6 à 12 semaines chez les hommes ayant testé la méthode et a montré que 66% d'entre eux seraient prêts à l'utiliser si elle était disponible (239). Dans cette étude les volontaires étaient indemnisés à hauteur de 1500 euros. 50% des hommes qui ont testé l'association gel de T + injections de MPA +/- acyline étaient satisfaits par la méthode et 45% souhaitaient l'utiliser si elle était disponible (241). 58% des hommes qui ont testé l'association gel de T + gel de NES en étaient satisfaits et 1/3 d'entre eux seraient prêts à utiliser cette méthode si elle était disponible (245). Enfin, une étude sur le DMAU en prise quotidienne *per os* a montré que 54% des hommes ayant testé cette méthode seraient prêts à l'utiliser si elle était disponible (250).

Nous n'avons pas identifié d'article sur l'acceptabilité pratique des autres méthodes de CM.

2. Données sur l'acceptabilité théorique

Malgré une variabilité selon l'âge, le pays d'origine ou la catégorie socio-professionnelle, les études menées jusqu'à aujourd'hui ont montré qu'une grande partie des hommes était favorable à l'idée d'utiliser une nouvelle CM (230,233,234,235,236,237,238,243,244,246,247,248,251) (*cf.* Annexe 2).

Une étude multicentrique menée auprès de 1829 hommes en Écosse, en Chine et en Afrique du Sud a montré que 44 à 83% des hommes interrogés seraient prêts à utiliser une pilule contraceptive masculine si elle était disponible et 32 à 62% seraient prêts à utiliser une forme de CHM injectable (233). Une autre étude multicentrique menée auprès de 9342 hommes dans 9 pays sur quatre continents a montré que 55,1% des hommes voudraient utiliser une nouvelle méthode de CM alors que 20,7% ne le souhaitaient pas (236). Les hommes avec un haut niveau d'éducation, un désir de vasectomie ou qui utilisaient déjà une méthode de contraception avec leur partenaire étaient plus souvent favorables à utiliser une CM (236).

Les hommes nés en Australie et dont la partenaire venait d'accoucher étaient « peut-être » à « définitivement » prêts à essayer une CHM pour 75,4% d'entre eux (234). La même étude réalisée chez des immigrés australiens a montré que ces derniers étaient plus hésitants avec 13,6% d'entre eux « probablement » ou « définitivement » prêts à essayer une CHM, et 52,7% « peut-être » prêts à essayer une CHM (235). Une étude menée en France dans le même type de population (hommes dont la partenaire venait d'accoucher) a montré que 58,4% des hommes interrogés étaient prêts à utiliser une CM comme forme principale de contraception (246). 29,2% d'entre eux étaient prêts à essayer la CMT au moyen d'un sous-vêtement spécifique porté pendant les 15 heures diurnes (246). Les hommes

appartenant à une catégorie socio-professionnelle plus élevée ou scientifique ou ayant un haut niveau d'éducation ou des antécédents d'effets secondaires chez leur partenaire avec la contraception féminine étaient plus enclins à utiliser une CM (246).

Les études réalisées auprès des femmes ont montré qu'une grande majorité d'entre elle était favorable à l'utilisation d'une CM (232,238,243,244,248). Une étude multicentrique réalisée sur 1894 femmes en Écosse, en Chine et en Afrique du Sud a montré que 43 à 78% d'entre elles étaient prêtes à utiliser une CHM dans le futur (232). Une autre étude menée sur 15 jeunes femmes afro-américaines a montré que 67% d'entre elles avaient une impression positive de la CHM et qu'elles feraient, pour 85% d'entre elles, confiance à leur partenaire pour utiliser une CHM (238). Enfin, dans une étude récente, ¾ des 398 femmes interrogées en Ouganda et au Burkina Faso avaient une opinion favorable sur le développement de nouvelles méthodes de CM (248).

3. Données sur l'acceptabilité des effets secondaires

a) *L'acceptabilité pratique des effets secondaires*

Les effets secondaires spontanément rapportés par les hommes ayant participé à un essai clinique sur l'ET étaient une acné, une prise de poids, une augmentation de la masse musculaire et une irritabilité (231). Cette dernière était l'effet secondaire le plus souvent ressenti négativement par les participants (231). Les mêmes effets secondaires étaient rapportés par les hommes ayant participé à l'étude sur l'association UT+MPA en IM (242). 7% des hommes ayant participé à un essai clinique sur l'association UT+NETE en IM trouvaient que la survenue d'effets secondaires était le principal désavantage de la méthode (239). Dans une étude

évaluant l'acceptabilité pratique de l'UT en IM, plus de la moitié des interrogés n'avait pas remarqué de changement pendant le traitement (240). Dans 6 à 12% des cas, la survenue d'effets secondaires était la principale raison d'insatisfaction de la méthode (240). Une étude sur l'acceptabilité de l'association gel de T + MPA en IM a évalué la survenue d'effets secondaires sur les fonctions sexuelles des hommes (241). Elle montrait une diminution du nombre d'éjaculations pendant le traitement et une diminution de la satisfaction sexuelle globale pendant les semaines suivant l'arrêt du traitement. Toutefois, il n'y avait pas de corrélation statistique mise en évidence entre la survenue de ces effets secondaires et l'acceptabilité globale de la méthode (241).

b) *L'acceptabilité théorique des effets secondaires*

Dans les études évaluant l'acceptabilité théorique de la CM sur un versant quantitatif, beaucoup d'hommes interrogés exprimaient des préoccupations au sujet des effets secondaires. Au cours d'une étude multicentrique menée sur 1829 hommes, moins de la moitié des hommes interrogés (11 à 60%) pensait que la CHM était sans risque sur la santé (233). Une autre étude multicentrique sur 9342 hommes a montré que le faible risque d'effets secondaires était un facteur positif associé à la décision d'utiliser une CM. À l'inverse, la peur des hormones sexuelles et la peur des médicaments de manière générale étaient deux facteurs négativement associés à la décision d'utiliser une CM (237). Une autre étude quantitative sur 412 hommes au Mozambique a montré que pour 25% d'entre eux, la décision d'utiliser une pilule contraceptive masculine dépendait de la survenue d'effets secondaires (247). Concernant le RISUG®, un des premiers mots donnés par les hommes pour

exprimer leur ressenti à la suite de la lecture de la description de la méthode était « douleur » (249).

Les données issues des enquêtes qualitatives observent la même tendance. Les résultats d'entretiens semi-dirigés de 15 jeunes hommes afro-américains ont montré que ces derniers avaient une certaine appréhension à utiliser une des nouvelles CM (238). Ces hommes exprimaient le besoin de voir les effets de cette nouvelle CM sur les autres hommes avant de prendre leur propre décision sur l'utilisation ou non de la méthode (238). Les remarques les plus fréquemment observées au cours d'entretiens semi-dirigés auprès de 54 hommes au Royaume-Uni concernaient la survenue d'effets secondaires et les risques au long cours d'une pilule contraceptive masculine ; méthode qu'ils comparaient à la pilule contraceptive féminine (244). Une autre étude qualitative auprès de 80 hommes et 398 femmes a montré qu'une des raisons d'une opinion défavorable envers une nouvelle CM était la peur d'un impact négatif sur la sexualité et sur la fertilité (248).

4. Données sur l'acceptabilité des modalités d'administration

a) *L'acceptabilité pratique des modalités d'administration*

Pour 32% des hommes qui ont participé à un essai clinique sur l'association UT+NETE en IM toutes les 6 à 12 semaines, la fréquence des injections était le principal désavantage de la méthode (239). 40,3% des hommes qui ont participé à un essai clinique sur l'UT en IM 1/mois percevaient des inconvénients à la méthode, dont 72,3% étaient en lien avec les injections (240). 74% des hommes qui ont testé l'association gel de T+MPA en IM trouvaient que le gel était facile à administrer (241). Les hommes qui ont testé l'association gel de T + gel de NES trouvaient que

le gel de T était facile à utiliser pour 55% d'entre eux et que le gel de NES était facile à utiliser pour 59% d'entre eux (245). 28% des hommes qui ont testé la prise de DMAU *per os* rapportaient avoir des difficultés à respecter la prise des capsules avec une repas riche en graisse (250).

b) *L'acceptabilité théorique des modalités d'administration*

Les résultats concernant les préférences des potentiels utilisateurs sur les modalités d'administration de la CM sont variables. Dans une étude multicentrique sur 1829 hommes en Écosse, en Chine et en Afrique de Sud, la pilule était perçue comme la plus pratique, à l'inverse, une forme injectable était moins acceptée (233). Les hommes nés en Australie et dont la partenaire venait d'accoucher préféraient dans l'ordre : une pilule, des injections trimestrielles, des injections semestrielles (234). La même étude conduite chez des hommes immigrés australiens a montré que ces derniers préféraient dans l'ordre : des injections semestrielles, une pilule, des injections trimestrielles (235). Une autre étude multicentrique sur 9342 hommes dans 9 pays a montré que les forme de CM préférées des utilisateurs potentiels étaient : une pilule, l'application quotidienne de gel, des injections mensuelles ou un implant annuel (236). Les formes que préféraient les hommes et les femmes interrogés en Ouganda et au Burkina Faso étaient des injections ou un gel (248). Les hommes interrogés sur la CMT à l'aide d'un sous-vêtement spécifique porté pendant les 15 heures diurnes trouvaient que la durée de port était trop longue pour 55,9 % d'entre eux et que le port quotidien était un désavantage de la méthode pour 43,1 % d'entre eux (246). 38,8 % avaient peur que la méthode soit inconfortable (246).

5. Données sur l'acceptabilité des délais de la phase inhibitrice et de la réversibilité de l'inhibition de la spermatogenèse

Peu d'études ont évalué ces points. Dans une étude multicentrique menée en Écosse, en Chine et en Afrique du Sud, la moitié des hommes se prononçait comme « pas d'accord » sur le délai de 3 à 4 mois de la phase inhibitrice (233). 39% des hommes ayant participé à un essai clinique sur l'association UT+NETE en IM toutes les 6 à 12 semaines trouvaient que la durée de la phase inhibitrice de 12 semaines était inacceptable (239). Au cours de la même étude, 64% des hommes trouvaient que le délai de 18 semaines avant de retrouver des paramètres spermatiques normaux une fois le traitement arrêté était acceptable (239).

6. Données sur l'acceptabilité du suivi médical

Peu d'études ont évalué ce point. Dans une étude multicentrique menée en Écosse, en Chine et en Afrique du Sud, l'acceptabilité de la réalisation de spermogrammes était variable. Les hommes d'Afrique du Sud étaient pour la moitié d'entre eux « d'accord » avec cette modalité, contrairement hommes d'Écosse et de Chine qui étaient le plus souvent « pas d'accord » (233). Au cours d'une autre étude multicentrique sur 9342 hommes, le rejet du suivi médical était un facteur négativement associé à la décision d'utiliser une CM (237). Dans une analyse qualitative menée auprès de 30 hommes et femmes, les femmes évoquaient le fait que les hommes n'étaient pas habitués à avoir un suivi médical régulier, contrairement à elles (238).

IV. Les freins potentiels sociaux, économiques et culturels au développement de la contraception masculine

A. Présentation des principaux freins potentiels sociaux, économiques et culturels

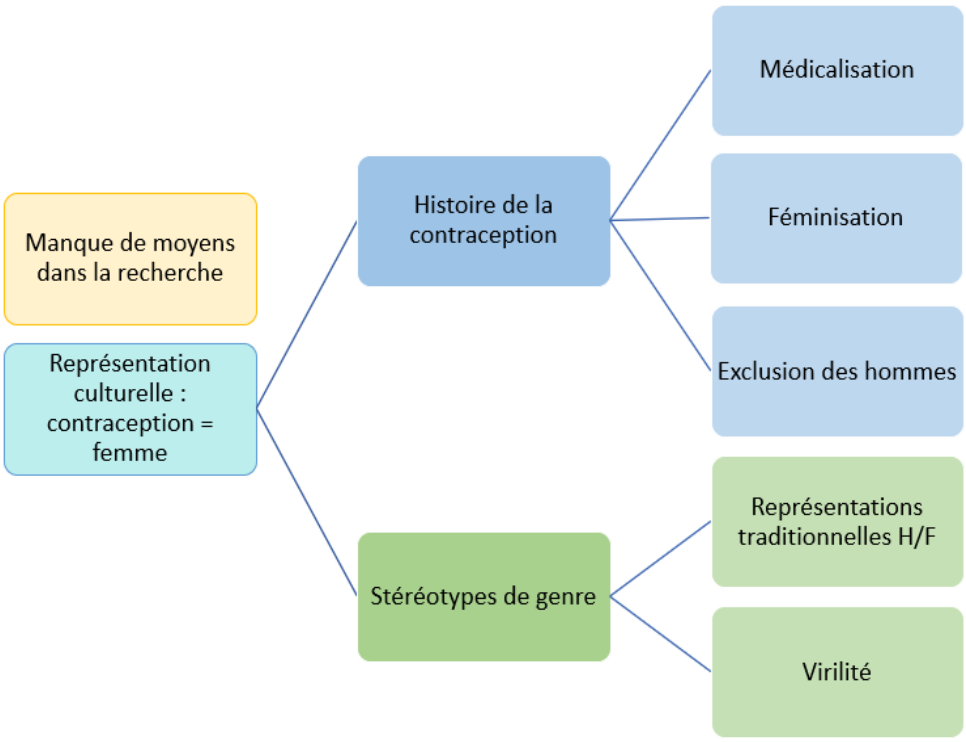


Figure 5 : Arbre thématique des principaux freins potentiels sociaux, économiques et culturels au développement de la CM, identifiés dans les articles de sociologie

B. Le manque de moyens dans la recherche sur la CM freine-t-il son développement ?

1. L'absence de l'industrie pharmaceutique dans la recherche sur la CM

Parmi l'ensemble des 192 essais cliniques inclus dans notre analyse, nous en avons identifié 12 financés ou cofinancés par l'industrie pharmaceutique :

- un essai cofinancé par le laboratoire Schering et la Rockefeller Foundation sur l'ET (67) ;

- un essai sur les implants de T cofinancé par Organon et l'OMS (82) ;
- trois essais sur l'association UT + noréthistérone cofinancé par Schering (137,138,140) ;
- un essai sur l'association UT+CPA cofinancé par le laboratoire Jenapharm (109) ;
- deux essais sur l'association TD+ENG financé par Organon (99,100) ;
- un essai sur l'association gel de DHT + implants de LNG financé par Schering (115) ;
- un essai sur l'association UT+ENG financé par Organon et Bayer Schering Pharma AG (102) ;
- un essai sur l'association pellets de T+MPA financé par Organon (148) ;
- un essai sur l'association 19-NT + cétrorélix financé par ASTA Medica AG (178).

Nous avons également identifié deux études dans lesquelles le dédommagement des volontaires était financé par les laboratoires Bayer Schering Pharma AG (79) pour l'une, et Schering et Jenapharm pour l'autre (136).

L'industrie pharmaceutique serait absente de la recherche sur la CM en raison de la faible rentabilité perçue (258). La demande est jugée trop faible par rapport à l'investissement nécessaire à son développement (257). De plus, développer la CM risquerait de faire concurrence aux méthodes de contraception féminine déjà commercialisées (257).

La recherche sur la CM est supportée essentiellement pas des organisations à but non lucratif telle que l'OMS, la Population Council et le NICHD (National Institute of Child Health and Human Development).

2. Les politiques de santé et les financements publics

Dans les années 1970 et 1980, l'Inde et la Chine, dans une politique de contrôle de la démographie, ont mis en place des campagnes de recherche sur la CM (252). La plupart des essais sur le RISUG® ont été financés par le gouvernement indien (188-195). En France, la recherche sur la CM n'a pas bénéficié d'un soutien politique. Les hommes militant pour la contraception masculine (*cf. infra*) ont fait, dans les années 1970-1980, plusieurs demandes de subventions publiques auprès des ministères (ministère de la santé, ministère de la famille et de la condition féminine), des facultés de médecine et du conseil supérieur de l'éducation sexuelle (258). Leurs demandes à l'époque ont été refusées. Nous n'avons pas identifié dans les articles inclus de données récentes sur les politiques de santé ni sur les financements publics de la recherche sur la CM dans les pays occidentaux.

C. Le contexte historique a-t-il été peu favorable au développement de la contraception masculine ?

1. L'histoire des recherches sur les hormones sexuelles (257)

L'histoire des recherches sur les hormones sexuelles a été plus favorable au développement de la contraception féminine que de la CM. Les hormones sexuelles féminines étaient facilement disponibles pour les chercheurs puisqu'on les recueillait directement dans les structures de soins, en lien avec le monde médical. Les hormones masculines étaient recueillies dans des milieux sans lien avec le monde médical, tels que les prisons, les casernes militaires et les usines. De plus, dès les années 1930, des gynécologues ont travaillé avec l'industrie pharmaceutique, ce qui a facilité le développement de la contraception féminine. L'industrie pharmaceutique

a également initié des recherches pour la fabrication des hormones sexuelles masculines mais pas dans un but contraceptif : elles étaient destinées à être utilisées dans l'armée allemande pour améliorer les capacités physiques des hommes ou pour traiter l'infertilité masculine. La découverte de l'effet contraceptif de la testostérone dans les années 1950 a stoppé les recherches pendant plusieurs années, avant que les premiers essais sur la testostérone à visée contraceptive ne soient conduits. Cette fragmentation de la recherche sur les hormones sexuelles masculines a pu retarder l'élaboration des connaissances sur la physiologie reproductive masculine et le développement de la CM.

2. Les années 1960 et la « révolution contraceptive »

a) *Médicalisation et féminisation de la contraception*

Dans les années 1960, la mise sur le marché de la pilule contraceptive féminine et du DIU marque ce que certains sociologues et historiens nomment « la révolution contraceptive » (284). Avant les années 1960, les pratiques contraceptives reposaient sur le retrait et le préservatif, deux méthodes considérées comme masculines (284). La révolution contraceptive va exclure les hommes du domaine de la planification familiale (254,270,283) *via* plusieurs effets.

- Tout d'abord, par une médicalisation de la contraception. Les nouvelles méthodes étant soumises à prescription médicale, la contraception sort du domaine privé du couple pour devenir un domaine réservé aux femmes et aux médecins (2).

- Ensuite, par la féminisation de la contraception (254). La disponibilité de la pilule et du DIU ainsi que leur légalisation (en France par la loi de Neuwirth de

1967 (284)) vont conduire à l'abandon progressif des méthodes anciennes masculines au profit des moyens modernes, plus efficaces et féminins. On assiste à une inversion des rôles dans la responsabilité contraceptive. Les hommes ne disposant pas de nouveaux moyens de maîtriser leur fécondité, les femmes deviennent les principales décisionnaires de la régulation des naissances (2,279).

- Enfin, par la création du concept de « santé de la mère et de l'enfant » qui accompagne cette révolution contraceptive. Les politiques de santé de gestion de la fécondité seront alors orientées exclusivement vers les femmes (270).

Ainsi, par l'absence de techniques destinées aux hommes et par les politiques de santé orientées exclusivement vers les femmes, la révolution contraceptive, malgré l'effet émancipateur qu'elle aura pour les femmes (*cf. infra*), déresponsabilise les hommes de la gestion de la fécondité et renforce la représentation du rôle féminin inscrit dans la maternité (280,281).

b) *La place des hommes dans la révolution contraceptive*

La révolution contraceptive est une révolution certes médicale mais surtout sociétale. En se réappropriant la responsabilité contraceptive (« le pouvoir de leur ventre » (284)), les femmes deviennent libres de choisir le moment de leur maternité et/ou de devenir mère ou non. La liberté de ce choix fut l'un des principaux combats des différents mouvements féministes en Europe et aux États-Unis, s'intégrant dans une démarche plus globale de remise en cause des rôles traditionnels hommes/femmes basés sur un modèle patriarcal (281,284). Les différents

mouvements militants féministes s'organisent en non-mixité en excluant les hommes, vus alors comme responsables de l'oppression des femmes.

Dans ce contexte, l'accueil du développement d'une CM par les féministes est mitigé. Pour certaines, et face à la découverte des effets secondaires des premières pilules, une CM serait un moyen d'accéder à l'égalité entre les hommes et les femmes. Dans ce modèle, les hommes doivent assumer autant que les femmes la responsabilité et les risques de la contraception (252). Pour d'autres, le développement d'une CM représente une menace pour le droit des femmes, ces dernières refusant de confier de nouveau aux hommes leur liberté de choix de maternité (252,257,258).

En parallèle des mouvements féministes, des groupes de parole d'hommes se créent dans les années 1970 en France et au Québec (262,267,282,285,287). Ces hommes, culpabilisés d'appartenir à la « majorité des oppresseurs », veulent repenser la masculinité et l'hétérosexualité et s'opposent à ce qu'ils nomment « la virilité obligatoire » (258,282,285,287). En France, certains de ces hommes choisissent un chemin plus actif que le simple groupe de parole. Ils font du militantisme pour la recherche de la CM l'objet de la lutte plus globale contre les stéréotypes de genre. Ils créent au début des années 1980 l'association ARDECOM (Association pour la Recherche et le DEveloppement de la COntraception Masculine) (258,262,267,282,284,285). L'association mène plusieurs types d'actions : écriture d'articles, recherche de financements, information dans les médias. Ils contactent médecins et chercheurs pour développer la CM et sont volontaires dans les essais cliniques sur la CM hormonale et thermique menés alors en France (262).

Leur démarche résultant davantage d'une volonté de changement individuel plutôt que sociétal, ces « mouvements » d'hommes n'auront ni l'ampleur ni l'écho ni les conséquences des mouvements féministes. (258,267,283). Au Québec, la durée de ces groupes d'hommes ne dépasse généralement pas un an (267). En France, les hommes d'ARDECOM restent « une minorité passive » (258). Ces hommes, au profil social particulier (issus de l'extrême gauche, cultivés, proche des mouvements féministes (258,262,282,287)), ne parviendront pas à rassembler plus de 300 membres dans quelques grandes villes de France (262). Confrontée à de nombreux obstacles (manque d'intérêt du public, mauvaise presse, difficulté de trouver des financements et enfin épidémie de SIDA), la vie de l'association s'arrête entre 1986 et 1988 (258,262,282).

3. Les années 1980-1990 et l'épidémie de SIDA

L'épidémie de SIDA amène à réintégrer les hommes dans le domaine de la santé sexuelle, avec l'initiation de recherches sur les comportements sexuels, dans le but de mettre en place des campagnes de prévention (270). À la suite de cette épidémie, la conférence du Caire de 1994 sur la population et le développement introduit le concept de « santé de la reproduction » dont l'objectif est d'assurer « la possibilité pour tous, femmes et hommes, d'avoir une sexualité sans danger, de se reproduire ou non, en ayant le nombre d'enfants souhaité, au moment voulu, et ce sans danger pour la mère et l'enfant. » (270). Néanmoins, les recherches intégrant les hommes s'axeront *quasi* exclusivement sur le versant sexuel de la santé de la reproduction, oubliant le caractère reproductif de cette dernière (270). L'épidémie de SIDA et la nécessité du port du préservatif qu'elle implique balayent l'intérêt pour la

CM suscité dans les années précédentes (258). Les expérimentations sur la CM s'arrêtent (258,262).

4. Les années 2010 et la « crise de la pilule » (284)

La « crise de la pilule » fait suite à la médiatisation importante de la survenue d'un accident thromboembolique chez une utilisatrice en 2012 (284). L'image de la pilule change alors. Auparavant symbole de liberté et d'émancipation, elle devient une contrainte voire un danger pour la santé des femmes (284). La couverture médiatique de la pilule, centrée sur les risques et les effets secondaires, a participé à renforcer chez les utilisateurs le sentiment de méfiance à l'égard de la contraception hormonale (284). En France, cela s'est traduit par une diminution de l'utilisation de la pilule au profit de méthodes non hormonales telles que le DIU au cuivre, le préservatif et le retrait (284). Alors qu'en 2010 50% des femmes ayant besoin d'une contraception utilisaient la pilule, elles ne sont plus que 33% en 2016 (284). Cette méfiance vis-à-vis des hormones sexuelles pourrait s'appliquer à de nouvelles méthodes de CM, d'autant plus que le traitement journalistique de la CM semble calquer celui de la contraception féminine. Une analyse portant sur 121 articles de presse au sujet de la CM parus aux États-Unis montrait que plus de la moitié des articles évoquaient les risques et les effets secondaires d'une nouvelle méthode de CM (265). Les études qualitatives interrogeant les hommes sur leurs pratiques contraceptives ou s'intéressant à leur attitude face à une éventuelle CM relevaient également une certaine méfiance vis-à-vis des hormones et de leurs effets secondaires (256,259,264).

D. Les stéréotypes de genre freinent-ils le développement de la CM ?

1. Les stéréotypes de genre

a) *Les rôles traditionnels hommes/femmes dans la société*

Pour certains sociologues et professionnels de santé, le développement de la CM ne se résume pas au simple développement d'une nouvelle technique médicale mais nécessite une remise en cause du schéma culturel dominant, qui est que la contraception est une affaire de femmes (252,254,264,269).

Cette représentation s'appuie sur des arguments « naturalistes » : ce sont les femmes qui sont enceintes et qui sont donc directement exposées au risque d'une grossesse non désirée. Les femmes seraient, par leur capacité physique à être enceinte, naturellement concernées par la contraception, alors que les hommes en seraient désintéressés. Ils sont imaginés comme irresponsables, non dignes de confiance dans ce domaine, car non concernés (252,266,269,276).

Cette association femmes/contraception s'intègre dans le cadre culturel plus large des rôles sociaux traditionnels genrés. Les femmes y sont associées à la sphère reproductive, à la famille, à l'éducation des enfants et au foyer. Tandis que les hommes sont associés à la sphère productive, au travail et aux responsabilités extérieures au foyer (280,288). Cependant, ce modèle évolue. Comme décrit précédemment, les mouvements féministes des années 1960 ont permis de questionner ces rôles traditionnels genrés. Le développement de la contraception féminine, en transformant les modalités de choix de la maternité, a permis aux femmes d'accéder au monde du travail (280). Les groupes de paroles d'hommes, bien que minoritaires à l'époque, ont initié des changements dans la façon de concevoir la paternité (288,285,286). Cependant, malgré l'évolution des mentalités,

la répartition des rôles au sein des couples en pratique reste asymétrique et ancrée à ces représentations sociales genrées (280,286).

Ces représentations sont partagées par l'ensemble des acteurs potentiellement impliqués dans le domaine de la contraception (médecins, chercheurs, femmes et hommes *(cf. infra))* et sont reprises dans les articles de presse qui traitent de la CM (257,265). Bien que la CM y soit présentée comme quelque chose de bénéfique pour la société, hommes et femmes ne seraient pas prêts à utiliser une CM (265). Les femmes ne feraient pas confiance aux hommes, présentés comme non fiables pour assumer une telle responsabilité (253,265) et les hommes trouveraient que la CM serait trop contraignante (257). Nelly Oudshoorn a étudié la couverture médiatique aux Pays-Bas des essais cliniques sur l'ET menés par l'OMS en 1996 et a comparé les articles de journaux au bulletin de presse de l'OMS (253). Alors que dans ce bulletin de presse les hommes sont présentés comme volontaires et responsables, souhaitant le partage de la responsabilité contraceptive, dans les articles de presse, ils sont présentés comme les « victimes » d'une méthode douloureuse. Les propos d'hommes et femmes recueillis dans ces articles reprennent les stéréotypes de genre, faisant ainsi l'écho davantage d'une opinion publique qui douterait de la possibilité d'une CM que de la réalité scientifique (253).

b) ***La virilité, la fertilité et la sexualité des hommes***

Une autre idée est que les hommes n'utiliseraient pas une CM par crainte d'altérer leur virilité et/ou leur sexualité. Dans les représentations traditionnelles du masculin, la virilité repose sur des qualités telles que la force, la domination, le sacrifice de soi (255,256,288). Elle se construit en opposition au féminin et exclut les

notions d'intimité, de partage et d'émotions traditionnellement considérées comme des qualités féminines (288). La virilité se construit également dans le regard de l'autre (255). Pour se sentir virils, les hommes doivent être jugés par les autres comme tels, en adoptant une présentation et un comportement social en adéquation avec les représentations traditionnelles du masculin (255).

Par cette injonction de la virilité, le rapport des hommes à leur propre corps diffère de celui des femmes (288).

- Les hommes éprouvent plus de difficultés que les femmes à parler de leur intimité (255,259,288).
- La sexualité des hommes est pensée et abordée principalement sous l'angle de la performance, ses liens potentiels avec l'amour et la paternité ne sont pas ou peu envisagés (288).
- Fertilité, sexualité et virilité ne sont pas dissociées (260,264,272).

2. Impact des stéréotypes de genre sur le développement de la contraception masculine

a) *Impact des stéréotypes de genre sur la production scientifique*

Les représentations sociales traditionnelles genrées et les stéréotypes autour de la sexualité et de la virilité entraineraient un « biais androcentré » dans le domaine de la médecine (271). Ce biais s'appliquerait à différents niveaux de la recherche biomédicale.

En premier lieu, ce biais est visible sur le genre des chercheurs. Les femmes sont peu nombreuses à occuper des postes de chercheurs universitaires (271). De plus,

malgré une féminisation de la médecine ces dernières années, l'orientation des femmes dans les différentes spécialités médicales a tendance à reproduire les rôles sociaux traditionnels genrés. Ainsi, elles choisissent davantage la pédiatrie, la gynécologie ou la médecine générale que la chirurgie par exemple (271).

En deuxième lieu, ce biais impacterait la recherche fondamentale et la façon de concevoir la biologie reproductive humaine. Le cliché de l'ovule passif qui attend la fécondation du spermatozoïde actif (268,271) en est un exemple. Un autre exemple, qui expliquerait le retard de développement de la CM, est qu'il serait plus difficile de bloquer la formation quotidienne de millions de spermatozoïdes plutôt qu'une ovulation tous les 28 jours (252). La physiologie masculine est perçue comme plus complexe que la physiologie féminine (252). Pour certains, cette représentation est le résultat d'un manque de connaissances fondamentales sur la physiologie reproductive masculine (252), résultant aussi du contexte historique de la recherche sur les hormones sexuelles (*cf*. chapitre IV,C) (257).

En troisième lieu, ce biais serait visible sur la réalisation des études scientifiques. Les hommes sont peu étudiés par la recherche dans le domaine de la contraception alors qu'ils sont le plus souvent au cœur des études sur la sexualité (270). Les études démographiques sur la fécondité sont basées *quasi* exclusivement sur des données féminines (264,270,273). Les programmes de prévention sur la planification familiale à destination des hommes sont rares et s'orientent davantage vers les adolescents (274,277). Concernant la recherche sur la CM, les chercheurs douteraient de l'existence d'une demande de la part des hommes et seraient réticents à s'investir dans un domaine qui suscite si peu d'intérêt et de financements (252).

b) *Impact des stéréotypes de genre sur les pratiques des professionnels de santé (actuelles et potentielles)*

- *La formation médicale*

La formation médicale dans le domaine de la santé reproductive s'intéresse peu aux hommes. Une étude a analysé le discours des manuels traitant de la planification familiale destinés aux professionnels de santé (276). Dans les manuels étudiés, l'idée d'une responsabilité contraceptive féminine est reprise et y est la norme. Les hommes sont présentés comme secondaires, désintéressés, voire ignorants (276). On y retrouve également les stéréotypes autour de la virilité et de la sexualité. Le préservatif et le retrait sont présentés comme moins efficaces car leur efficacité dépend de l'implication des hommes pendant l'acte sexuel ; or, ces derniers ne supporteraient pas l'impact de ces techniques sur leur sexualité. La vasectomie est présentée comme une méthode qui diminuerait le volume de l'éjaculat et risquant ainsi d'altérer la virilité (276).

Plusieurs articles que nous avons inclus soulignent la disparité dans la formation sur la contraception des médecins en France (275,284). Une enquête de 2017 auprès de 1011 médecins généralistes et gynécologues montrait que les recommandations contraceptives des prescripteurs dépendaient de leurs caractéristiques professionnelles et de la formation médicale continue (275).

- *La pratique médicale*

Une étude qualitative, réalisée entre 2012 et 2013 à partir de 15 entretiens semi-dirigés de médecins en Île-de-France, relevait la persistance des stéréotypes de genre dans la pratique médicale (272). L'idée d'une responsabilité contraceptive

« naturellement » féminine et la crainte d'une altération de la virilité qu'entrainerait la CM sont évoquées par une majorité des médecins interrogés (272). Concernant leurs pratiques, les médecins répondaient ne proposer que rarement les méthodes de CM existantes et ne jamais proposer la vasectomie (272).

Une autre étude a comparé les représentations et les pratiques des prescripteurs en France et en Angleterre où le recours à la vasectomie y est beaucoup plus répandu (269). À travers l'analyse de documents institutionnels et législatifs et 34 entretiens semi-dirigés, l'auteur met en évidence les différences de représentation de la contraception et de pratique médicale entre les médecins des deux pays. En France, plus de la moitié des médecins interrogés pensait qu'une CM serait impossible. L'autre moitié pensait que cette dernière serait difficile à mettre en place devant les changements sociétaux qu'elle nécessiterait. Tous justifiaient cette impossibilité par les arguments « naturalistes » qui rendent féminine la responsabilité contraceptive et par les stéréotypes de genre autour de la virilité et de la sexualité (269). En Angleterre, les médecins avaient une vision plus pragmatique, et même s'ils partageaient l'idée d'une responsabilité contraceptive essentiellement féminine, ils reconnaissaient diverses implications possibles des hommes dans la contraception.

Les pratiques médicales dans le domaine de la contraception divergent également entre les deux pays. En Angleterre, les pratiques médicales sont standardisées et encadrées par les autorités sanitaires. Lors de la consultation de contraception, les recommandations s'appuient sur des fiches documentaires et toutes les méthodes de contraception et de stérilisation sont systématiquement présentées. Un tel encadrement et une telle standardisation n'existent pas en France

(269,275). Ainsi, la pratique médicale en France favoriserait l'expression des représentations genrées dans la prescription de la contraception, ce qui pourrait influencer et limiter le choix des utilisateurs (279).

Mais l'exclusion des hommes des recommandations contraceptives ne s'explique pas que par les stéréotypes de genre pensés par les médecins. Le contexte de la consultation de contraception, effet de la médicalisation de cette dernière, occulte les hommes (281). En France, la plupart des moyens de contraception sont prescrits par des gynécologues, qui sont aujourd'hui, pour la majorité, des femmes, à la patientèle par définition exclusivement féminine (271,272). Les hommes, lorsqu'ils sont présents à la consultation, ne sont pas perçus comme des patients mais comme des accompagnants (262). Ainsi, les méthodes masculines peuvent ne pas être proposées, non seulement car elles ne sont pas destinées directement à la patiente (262), mais aussi car il s'agit de méthodes non soumises à prescription médicale.

De plus, la disparité dans la formation à la contraception des futurs médecins participerait à construire un modèle contraceptif figé en France, caractérisé par l'enchainement préservatif-pilule-DIU, dans lequel les méthodes masculines ont peu de place (279, 281,284). Dans cette « norme contraceptive » française, le préservatif est préconisé et utilisé en début de vie sexuelle pour sa protection contre les IST. Ensuite, la pilule est souvent recommandée et prescrite en première intention par les médecins, surtout quand ces derniers sont moins bien formés à la contraception (278). Enfin, lorsque la pilule ne convient plus ou que la femme a déjà eu des enfants, le DIU est alors recommandé et utilisé (279, 281,284).

c) *Impact des stéréotypes de genre sur les pratiques contraceptives des utilisateurs (actuelles et potentielles)*

Alors que les représentations sociales font état d'une contraception majoritairement féminine, les études sur les comportements contraceptifs au sein des couples brossent un portrait plus nuancé. Les études évaluant le rapport des hommes à la contraception montrent que l'idée d'une responsabilité contraceptive est partagée par la majorité des hommes (260,277), mais elle révèle aussi divers degrés d'implication des hommes dans la responsabilité contraceptive (259). D'abord, cette implication peut se faire par l'utilisation de méthodes masculines existantes ou considérées comme « collaboratives » (273). Les données de l'enquête FECOND de 2010 montraient que ces méthodes (préservatif, retrait, abstinence périodique) représentaient 20,4% des méthodes utilisées en France (273). Les hommes peuvent également s'impliquer dans la contraception sans pour autant utiliser directement une méthode. Ainsi, leur implication peut consister parfois en une participation financière à la contraception, en un accompagnement aux consultations de suivi médical, en une aide au rappel de la prise de la pilule ou encore en discutant avec la partenaire du choix de la contraception (259). Aussi, le rapport des hommes à la contraception n'est pas figé et évolue en fonction de la vie affective (260). Une analyse qualitative auprès de 26 hommes âgés de 20 à 40 ans montrait que ces derniers s'intéressent davantage à la contraception une fois en couple, lorsqu'ils sont confrontés à la contraception de leur partenaire (260). Enfin, les hommes ne sont pas complétement désintéressés par l'utilisation d'une CM. Une étude a analysé les commentaires de deux articles de presse parus en ligne en Angleterre au sujet d'une pilule contraceptive masculine (264). Le thème principal de ces commentaires concernait la notion d'un « homme comme consommateur

responsable de sa santé » (264). À travers ces commentaires, les hommes exprimaient leur droit à maîtriser leur fécondité au même titre que les femmes (264). Dans une autre étude évaluant les représentations sociales des hommes au sujet d'une pilule contraceptive masculine, tous les hommes interrogés se disaient prêts à essayer une pilule contraceptive masculine à condition que cette dernière soit sans effet secondaire et sans risque sur leur fertilité ultérieure (263). Ces hommes anglais âgés en moyenne de 35 ans évoquaient l'évolution de la société et de la condition des femmes comme une raison pour prendre part à la responsabilité contraceptive (263).

L'injonction de la virilité a également des effets variés sur les pratiques contraceptives masculines actuelles ou potentielles. Lorsqu'ils sont confrontés à l'idée d'une CM, certains hommes craignent une altération de leur virilité (256,259). Agir sur leur fertilité est imaginé pour certains comme une castration (256,259). Les effets biologiques liés à la prise d'hormones (256), mais aussi les effets psychologiques de la prise de CM qui inscrit la relation sexuelle dans la reproduction plutôt que dans le plaisir (260), font que certains hommes craignent aussi une altération de leurs fonctions sexuelles et de leur désir. Pour ces hommes, la perte temporaire de la fertilité, l'impuissance et la perte de virilité se confondent. De plus, la pratique de la contraception étant considéré comme une pratique féminine, l'adoption de ce comportement féminin risquerait d'altérer l'image virile donnée aux autres (256,259). Ainsi, pour être acceptée, la CM devrait rester dans l'intimité du couple et ne pas être dévoilée (259). L'absence d'information et de connaissances des hommes sur la CM fait que ces derniers construisent leurs représentions d'une CM en fonction de ce qu'ils connaissent de la contraception féminine. Cet imaginaire

autour de la CM puisé dans l'univers féminin renforcerait les craintes d'une féminisation à la fois biologique et sociale (256).

À l'inverse, pour d'autres hommes, assumer la responsabilité contraceptive peut être compatible avec la virilité, voire la renforcer. Dans une analyse qualitative auprès de 60 jeunes hommes japonais, les hommes décrivaient leur utilisation du préservatif comme un acte responsable, permettant de protéger leur partenaire (255). Une analyse qualitative a étudié les représentations sociales d'une pilule contraceptive masculine auprès de 22 hommes anglais âgés en moyenne de 35 ans (263). Certains hommes interrogés imaginaient la CM comme un moyen de renforcer leur virilité en les rendant plus responsables (263). Le regard des autres hommes est également appréhendé de façon différente selon les hommes. Alors que certains craignaient d'être jugés ou stigmatisés, d'autres déclaraient ne pas y attacher d'importance, d'autant plus que pour ceux-ci, assumer la contraception était imaginé comme un acte virilisant (263).

Discussion

I. À propos de notre revue de la littérature

A. Choix du type de revue

Nous avons choisi de réaliser une revue narrative de la littérature et non une revue systématique, car cette dernière ne nous semblait pas adéquate pour répondre à notre question de recherche. En effet, il s'agit d'une question « ouverte » et trop large, pour laquelle une recherche bibliographique exhaustive, nécessaire à la réalisation d'une revue systématique, n'aurait pas été possible. Préciser ou restreindre la question de départ pour répondre aux critères de la revue systématique aurait ôté toute l'originalité et l'intérêt de ce travail, qui est de proposer une vue d'ensemble des freins potentiels au développement de la CM et d'en comprendre les mécanismes. Il ne s'agit pas seulement de dresser un « état des lieux » actuel des méthodes à l'essai, comme le font la plupart des revues de la littérature sur le sujet, ni de s'intéresser aux freins spécifiques des hommes à la CM, mais d'essayer de comprendre dans sa globalité le décalage qui existe actuellement entre contraceptions masculine et féminine.

La revue narrative, par rapport à la revue systématique, expose à des biais de sélection et d'interprétation. Nous avons tenté de réduire les biais au minimum par l'inclusion et l'analyse d'un grand nombre d'articles et par une thématisation en continu.

B. À propos des critères d'inclusion et d'exclusion des articles

1. L'absence de critères de date

Nous avons choisi de ne pas définir de critères de date dans la sélection des articles, ce qui n'est pas la coutume dans une revue classique de la littérature. Cette stratégie nous a amené à inclure un grand nombre d'articles, dont certains datent de plusieurs décennies et pour lesquels les méthodes à l'essai n'étaient plus d'actualité. Cependant, ce choix nous a permis d'avoir une vision globale sur l'évolution et l'histoire de la recherche sur la CM, ce qui nous paraissait important dans notre analyse.

2. L'inclusion des études chez l'humain uniquement

Nous avons décidé de ne pas inclure les méthodes au stade de recherche pré-clinique ni les cibles potentielles de CM. D'abord, il nous fallait borner notre propos. Les cibles potentielles de CM sont nombreuses et mériteraient une revue à elles seules. Ensuite, pour ces méthodes potentielles, il aurait été difficile de statuer sur les freins potentiels, ces derniers pouvant s'apparenter davantage à de nouveaux défis techniques et pharmacologiques, comme on pourrait s'y attendre à un stade précoce de la recherche.

C. À propos de notre revue de la littérature

De nombreuses revues de la littérature au sujet de la CM existent déjà dans la littérature en médecine et quelques unes dans la littérature en sociologie. Cependant, nous n'avons pas identifié de revue faisant le lien entre les deux disciplines. Or, dans l'analyse des freins, ces deux facettes de la contraception nous

paraissaient indissociables l'une de l'autre. Loin de se réclamer exhaustive, notre revue a surtout pour objectif de proposer des pistes de réflexion sur le retard de développement de la CM. Chaque frein potentiel évoqué dans cette revue pourrait faire l'objet d'une revue systématique.

II. Quels sont les freins au développement de la CM ? (Synthèse et interprétation des résultats)

A. Le manque de moyens

Le manque de moyens lié à l'absence de l'industrie pharmaceutique semble être le principal frein au développement de la CM. Presque cinquante années de recherche ont permis de prouver qu'une CM efficace, réversible et sans effet secondaire grave était possible. Il n'en reste pas moins qu'aucune des recherches n'a abouti à la mise sur le marché de nouvelles méthodes. La grande majorité des essais sont des essais cliniques menés à petite échelle. Ils sont en effet pour la plupart des essais cliniques de phase II, dont l'objectif est de prouver l'efficacité et l'innocuité sur un petit nombre de volontaires. La mise sur le marché nécessite la confirmation des résultats au cours de deux essais cliniques de phase III se déroulant sur au moins une année et sur un minimum de 200 couples (300 couples pour la CHM au moyen de nouveaux androgènes ou progestatifs) (14). Sans l'investissement financier nécessaire au déroulement de ces essais de phase III, la recherche sur la CM semble stagner en phase II de son développement.

Aussi, en dehors de l'Inde et de la Chine, il ne semble pas y avoir d'investissement des gouvernements des pays occidentaux dans la recherche sur la CM (252,258).

Depuis les débuts de la recherche sur la CM et jusqu'à aujourd'hui, la grande majorité des études est supportée par des fondations ou organismes à but non lucratif tels que l'OMS, la CONRAD, la Population Council, la NICHD (289,290). Le budget de ces organisations reste cependant limité et nettement inférieur au budget alloué à la recherche sur la contraception féminine (21,291). Ce budget ne représente que 6,8 à 10,4 % du budget dédié à la recherche de méthodes de régulation des naissances pour l'OMS et est estimé à environ 6% du budget global des recherches sur la planification familiale par certains (291).

B. Les freins potentiels

1. La capacité à atteindre le seuil contraceptif et l'efficacité contraceptive

a) *Les non répondeurs à une contraception hormonale masculine*

L'échec d'inhibition de la spermatogenèse inférieure au seuil contraceptif chez environ 10% (association androgène + progestatif) à 25% (androgène seul) des hommes au cours d'une CHM est évoqué par certains auteurs comme un frein à son développement. Nous ne sommes pas parvenus à déterminer dans quelle mesure la survenue de cet évènement freine le développement de la CHM. D'un côté, le risque pour ces non-répondeurs est de s'exposer aux risques d'effets secondaires de la méthode pendant la durée de la phase inhibitrice, soit 3 à 4 mois, sans aucun bénéfice. D'un autre côté, s'il s'agit réellement d'un frein, cela priverait 75 à 90% des hommes du bénéfice de la CHM.

b) *Le manque d'études évaluant l'efficacité contraceptive*

De nombreux essais cliniques ont prouvé la capacité des méthodes de CM à entrainer une inhibition de la spermatogenèse inférieure au seuil contraceptif (CMT et CHM) ou une azoospermie (RISUG®). Mais, les données manquent lorsqu'il s'agit d'évaluer l'efficacité contraceptive réelle à plus grande échelle.

Seuls l'ET seul, l'UT seul et l'association UT+NETE ont fait l'objet d'études d'efficacité contraceptive à grande échelle.

- Les essais sur l'ET menés par l'OMS dans les années 1990 étaient surtout des études « preuve de concept », dont l'objectif était de démontrer que l'induction d'une azoospermie ou d'une oligospermie inférieure au seuil contraceptif permettaient une efficacité contraceptive comparable aux méthodes féminines (12,13).
- Les essais sur l'UT en injections mensuelles ont prouvé son efficacité contraceptive au cours de 2 études menées à grande échelle en Chine. La première montrait un taux d'échec de 2,3% (74) et la seconde de 1,3% (77).
- L'essai sur l'association UT+NETE a prouvé son efficacité contraceptive, avec un indice de Pearl de 2,18 pour 100 personnes/an (141).

D'autres associations androgène + progestatif ainsi que le RISUG® et certaines méthodes de CMT ont prouvé leur efficacité contraceptive mais sur un faible nombre de volontaires (*cf.* tableau 1).

Il semblerait donc qu'il s'agisse là davantage d'un manque d'études sur l'efficacité contraceptive que d'un manque d'efficacité qui freine le développement de la CM. La

réalisation de ces études nécessite un investissement financier important et ne pourrait se faire en l'absence de l'industrie pharmaceutique (9) (*cf. supra*).

c) *Les rebonds de spermatogenèse*

Quelques rebonds de spermatogenèse ont été observés au cours des études qui ont évalué l'efficacité des méthodes de CHM (74,77,141,184). Les raisons de ces rebonds restent aujourd'hui inconnues. La pratique établie d'une surveillance par spermogramme au cours d'une CM permet néanmoins d'identifier ces rebonds et de limiter le risque de grossesse non désirée.

Aussi, malgré la survenue de ces rebonds, les études qui ont évalué l'efficacité contraceptive de la CHM montrent que ces méthodes ont pour la plupart un taux d'échec similaire aux méthodes féminines, et nettement inférieur aux méthodes de CM actuellement disponibles (17).

2. La peur et l'acceptabilité théorique des effets secondaires

Bien qu'une majorité d'hommes interrogés se dise prête à utiliser une méthode de CHM ou de CMT, le risque d'effets secondaires conditionne, pour une grande partie d'entre eux, son acceptabilité (247,251). Cette crainte des effets secondaires s'exerce sur le plan biologique, mais aussi sur un plan plus symbolique et/ou social. Il y a en effet la peur des effets sur la santé de manière générale et sur les fonctions sexuelles (248,249), à laquelle se superpose la crainte d'une dévirilisation liée à la confusion entre fertilité et virilité (233). Ces craintes sont entretenues par les articles de presse qui traitent de la CM, dont les propos sont axés dans la moitié des cas sur

les effets secondaires. Aussi, en l'absence de nouvelle méthode disponible, les hommes ne peuvent s'imaginer la CM que par analogie avec la contraception féminine, ce qui pourrait renforcer leur crainte d'une féminisation ou d'une dévirilisation. La méfiance autour des effets secondaires de la contraception hormonale féminine, renforcée par la récente crise de la pilule, pourrait alors se transposer à la CM et diminuer sa demande et/ou son acceptabilité.

Il est possible aussi que ces récents scandales autour de la pilule contraceptive féminine freinent l'industrie pharmaceutique à investir dans la CM, par crainte de nouveaux litiges en lien avec la survenue d'éventuels effets secondaires (23,292).

La difficulté de déterminer la balance bénéfice/risque dans le cas de la CM rendrait l'industrie pharmaceutique d'autant plus hésitante à investir (292). Cette difficulté réside dans plusieurs faits.

- D'abord, la représentation culturelle d'une contraception exclusivement féminine fondée sur des arguments « naturalistes » a tendance à concentrer le risque de grossesse non désirée sur sa seule dimension physique. Dans ce cadre, les bénéfices potentiels pour l'hommes sont moins visibles.
- Ensuite, il est possible que les stéréotypes de genre biaisent l'interprétation du risque d'effets secondaires. Pour certains auteurs, ce biais implicite pousserait la communauté scientifique à surestimer ce risque (293).

Une piste de réflexion sur la balance bénéfice/risque en CM serait de prendre davantage en compte le rôle des hommes dans la planification familiale, ainsi que les aspects économiques et psychologiques d'une grossesse non désirée. Le bénéfice de la contraception concernerait alors aussi l'homme et le couple. Dans ce cas, le

risque d'effets secondaires ne doit pas être considéré comme un risque individuel mais comme un risque partagé au sein du couple (292). Ainsi, en regard des risques d'effets secondaires de la contraception féminine, la balance bénéfice/risque pourrait, selon le contexte, être favorable à la CM (292).

Une autre piste de réflexion proposée pour définir l'acceptabilité des effets secondaires des méthodes de CM est de les comparer aux effets secondaires des méthodes de contraception féminine. En réponse à l'arrêt prématuré pour cause d'effets secondaires d'une étude évaluant l'efficacité de l'association UT+NETE (141), une revue a comparé les effets secondaires de cette méthode aux effets secondaires des cinq méthodes de contraception hormonale féminine les plus utilisées (pilule, DIU hormonal, injection de progestatif, anneau vaginal et patch) (293). L'étude montrait que la fréquence de survenue d'effets secondaires de l'association UT+NETE était similaire à celle des cinq méthodes de contraception hormonale féminine (293). Elle montrait également que le taux d'arrêt des participants en raison de la survenue d'effets secondaires au cours des études était plus important pour les méthodes féminines que pour l'association UT+NETE. Face à ces résultats, les auteurs dénonçaient un biais de la part de la communauté scientifique dans l'interprétation du risque. Ce biais pourrait freiner le développement de la CM (293).

Pour d'autres, en l'absence d'effets secondaires graves observés dans les études de CM, la mise sur le marché de ces nouvelles méthodes permettrait de laisser la liberté aux hommes de décider eux-mêmes si la balance bénéfice/risque leur est favorable ou non, comme cela est déjà le cas pour la contraception féminine (294).

3. Les risques à long terme à déterminer

Des préoccupations concernant les risques à long terme de l'utilisation des androgènes à dose supraphysiologique à visée contraceptive sont évoquées dans la littérature. Les effets au long cours des androgènes sont connus dans le cadre de traitement de l'hypogonadisme ou dans le cadre du dopage (31). La CHM par androgène seul ne s'apparente à aucun de ces deux contextes (31). En l'absence de mise sur le marché, la détermination de ces risques dans le contexte de la CHM est impossible (14).

Les études de CHM les plus récentes et celles en cours portent davantage sur l'association d'un progestatif avec un androgène à dose substitutive ou sur les androgènes de synthèse possédant une double activité à la fois androgénique et progestative (*cf.* annexe 2). Des recherches sur un gel combiné de T+NES ainsi que sur le DMAU seul en injection ou bien *per os* associé au LNG sont en cours (295-297). Des préoccupations sur le risque cardiovasculaire des progestatifs chez l'hommes sont évoquées dans la littérature. Selon la dose administrée et son caractère androgénique, anti-androgénique ou neutre, le progestatif peut entrainer une diminution du HDL, une prise de poids et une augmentation des marqueurs de l'inflammation, ce qui pourrait majorer le risque cardiovasculaire (31).

Nous n'avons pas identifié dans la littérature de préoccupations sur les risques à long terme des méthodes de CMT ou des méthodes d'occlusion réversible des canaux déférents qui auraient pu freiner leur développement.

4. L’acceptabilité de la contraception masculine

Quelques études ont évalué l’acceptabilité des méthodes de CM chez des hommes volontaires au cours d’essais cliniques. Pour la majorité d’entre eux, les hommes trouvaient les méthodes acceptables et se disaient prêts à utiliser la méthode si elle était disponible. Cependant, l’interprétation de cette acceptabilité doit prendre en compte deux biais potentiels.

- D’une part, les hommes volontaires à un essai clinique peuvent ne pas être représentatifs de la société. Leur motivation à participer à l’essai pourrait entrainer une surestimation de l’acceptabilité.

- D’autre part, dans les 4 études que nous avons identifiées, les volontaires n’étaient pas dans les conditions réelles de la « vraie vie ». Les essais au cours desquels ont été réalisées les évaluations de l’acceptabilité portaient sur la suppression de la spermatogenèse et non sur l’efficacité contraceptive. La détermination de cette acceptabilité a donc été réalisée sans la prise en compte du risque de grossesse, ce qui pourrait aussi surestimer l’acceptabilité.

D’autres études ont évalué l’acceptabilité théorique auprès d’hommes et/ou de femmes qui n’ont jamais été confrontés aux méthodes à l’essai. Ces études montraient que la plupart des hommes étaient prêts à utiliser une CM et que les femmes leur feraient confiance. Là aussi, quelques éléments sont à prendre en compte dans l’interprétation de cette acceptabilité.

- D’une part, l’acceptabilité de la CM était parfois conditionnée par la faible survenue d’effets secondaires et par les modalités d’administration (233,237,244,247,251).

- D’autre part, la déclaration de ces hommes et/ou femmes ne garantit pas une future utilisation des méthodes si elles deviennent disponibles.

Ainsi, malgré des résultats encourageants, les doutes de l’industrie pharmaceutique sur la rentabilité de la CM demeurent. Pourtant, une modélisation s’appuyant sur les données d’une étude multicentrique ayant évalué l’acceptabilité théorique de la CM auprès d’hommes dans 9 pays (236) montrait que le marché de la CM pourrait concerner 44 millions d’hommes dans ces 9 pays, et ce en considérant que seuls 25% des hommes ayant déclaré vouloir utiliser une CM l’utilisaient vraiment (290).

5. Les modalités d’administration

Le développement de la CHM a pu être freiné par l’absence d’androgène dont les modalités d’administration seraient compatibles avec un usage contraceptif. Au début des recherches sur la CHM, de nombreux essais cliniques ont évalué la suppression de la spermatogenèse et l’efficacité contraceptive induites par l’ET. Mais la nécessité de réaliser des injections hebdomadaires rendait cette méthode peu acceptable. L’association à un progestatif a permis de diminuer les doses d’androgènes et ainsi de réduire la fréquence des injections. Mais cette fréquence reste élevée dans le cas de l’ET associé à un progestatif, avec des injections variant de 1/semaine à 1/mois (*cf.* Annexe 2).

L’utilisation d’androgène de forme injectable retard, tel que l’UT, dans les années 2000 a permis de réduire la fréquence des injections à 1/mois lorsqu’il est utilisé seul et à 1 tous les 2 mois lorsqu’il est associé à un progestatif (*cf.* Annexe 2).

Les études qui ont évalué les attentes des hommes sur la CM ont montré que l'acceptabilité d'une forme injectable était variable d'une étude à l'autre (et d'un pays à l'autre). Elle était parfois perçue comme la moins acceptable (233) ou alors comme acceptable seulement à une fréquence trimestrielle ou semestrielle (234,235).

Dans la plupart des études, la pilule était la forme que préfèreraient les hommes (233,234,235,236). Aussi, l'absence d'androgène efficace *per os* a pu freiner le développement de la CHM et de la « pilule masculine ». Les récentes études sur la 11β-MNTDC (89,90) et sur le DMAU (91-94) ainsi que celles en cours laissent entrevoir la possibilité de développer cette « pilule masculine » dans les années à venir.

Les formes patch, implant et pellet ont également fait l'objet d'essais cliniques. Les patchs de T se sont avérés inefficaces en raison d'une faible adhérence à la peau et d'une délivrance insuffisante de T (113,118,131). Pour maintenir une testostéronémie dans les valeurs physiologiques, les implants de T nécessitaient d'être changés tous les 4 mois dans les études (82,150).

Enfin la forme gel semble répondre à tous les critères d'une contraception. Les essais ont montré son efficacité sur le seuil contraceptif, son innocuité (156-160) et son acceptabilité (236,245). Une étude sur une forme combiné T+NES est en cours (295).

Il existe peu de données sur l'acceptabilité des modalités d'administration des autres méthodes. L'acceptabilité du port d'un suspensoir en polyester pourrait être diminuée devant la nécessité de son utilisation continue et la survenue de dysfonctions érectiles liées au polyester. Au cours des études, aucun homme ne s'est plaint d'inconfort lié au port d'un sous-vêtement spécifique porté pendant les 15

heures diurnes (207-209,212). Une étude évaluant son acceptabilité théorique montrait que la méthode était perçue comme inconfortable par 38,8% des hommes interrogés (246). Seuls 10% d'entre eux avaient déjà entendu parler des méthodes de CM à l'essai avant leur participation à l'étude (246). Aussi, dans les articles de presse et les médias, la méthode est présentée au public comme une méthode inconfortable ; elle y est même parfois tournée en ridicule (257,258). La demande de CMT pourrait être freinée par le manque d'informations fiables et médicales délivrées aux hommes, plutôt que par la technique en elle-même.

6. La réversibilité

Les études sur la CHM ont prouvé qu'elle était réversible pour une période d'utilisation maximale de 2 ans. Les études sur la CMT au moyen d'un sous-vêtement spécifique porté pendant les 15 heures diurnes ont montré une réversibilité pour une période allant jusqu'à 4 ans (*cf.* Annexe 2). La réversibilité du RISUG® n'a pas été prouvée chez l'humain, or la preuve de cette réversibilité est nécessaire avant la réalisation d'essais cliniques à plus grande échelle (14).

En dehors du gossypol pour lequel les recherches en CM se sont arrêtées, la réversibilité des méthodes de CM à l'essai ne semble pas avoir freiné leur développement.

C. Les représentations sociales et la demande de contraception masculine

Médecins, chercheurs, journalistes, industrie pharmaceutique et société doutent de l'existence de la demande et de l'acceptabilité d'une CM de la part des hommes. En cause, les représentations sociales traditionnelles genrées et les stéréotypes autour de la virilité.

Il est possible que ces représentations sociales biaisent l'interprétation du besoin et de la demande de CM.

En premier lieu, parce que le contexte historique de la contraception moderne a transformé le besoin et la demande de contraception en revendication sociale. La révolution contraceptive a élargi le statut de la contraception féminine. Plus qu'un médicament, elle est devenue le symbole de l'émancipation des femmes (280,284). La CM ne comporte pas une telle dimension symbolique. L'absence de voix publique et de mouvements sociaux d'ampleur comparable à celle des mouvements féministes, qui revendiqueraient le droit à la CM, pourrait être interprétée comme une absence de besoin ou de demande de la part des hommes (289). Bien que dans les études la plupart des hommes interrogés se disaient prêts à utiliser une CM, la revendication publique de son utilisation ne semblait pas être compatible avec l'injonction de la virilité qui pèse sur les hommes (240).

En second lieu, parce que la féminisation et la médicalisation de la contraception invisibilisent les pratiques contraceptives masculines actuelles et l'implication des hommes dans ce domaine. La non-médicalisation des moyens de CM actuellement disponibles et leur moindre efficacité par rapport aux méthodes féminines font que ceux-ci ne sont pas considérés comme de réels moyens de contraception et sont donc rarement recommandés. Aussi, les diverses implications actuelles des hommes

dans la contraception ne sont pas visibles en dehors du cadre privé du couple. Ainsi, le rôle des hommes dans la contraception n'a pas de représentation sociale en dehors des stéréotypes de genre dessinant l'image d'un homme irresponsable et désintéressé.

Pourtant, lorsque l'on s'intéresse à l'objectif premier de la contraception, qui est d'éviter une grossesse non désirée, et qu'on le replace ainsi dans son cadre initial qui est le couple, le besoin et la potentialité d'une CM existent. D'une part, bien que les hommes ne soient pas exposés physiquement au risque d'une grossesse non désirée, ils n'en sont pas moins exposés à ses effets psychologiques et économiques. La possibilité de contrôler leur propre fécondité au même titre que les femmes était d'ailleurs une des motivations évoquées par certains hommes pour utiliser une CM. D'autre part, le nombre de grossesses non désirées reste élevé, soulignant la nécessité d'améliorer la couverture contraceptive et de développer de nouveaux moyens de contraception, dont des méthodes masculines (9). L'utilisation d'une CM pourrait compléter l'offre contraceptive féminine et/ou s'inscrire en relais de cette dernière lorsqu'elle n'est plus possible ou qu'elle ne convient plus. Dans les articles que nous avons inclus, l'envie de partager la responsabilité contraceptive avec leur partenaire était une des raisons les plus fréquemment évoquées par les hommes prêts à utiliser une CM (231,246,248). Les hommes en couple, avec un antécédent de grossesse non désirée ou ayant observé des effets secondaires liés à la contraception chez leur partenaire étaient plus enclins à utiliser une CM si elle était disponible (231,246).

Nous pouvons conclure en nous demandant si ce n'est finalement pas l'absence d'offre contraceptive masculine qui freine la demande de CM plutôt que l'inverse.

L’exemple de la vasectomie en Angleterre montre que lorsqu’une méthode de CM est systématiquement expliquée et proposée, elle est plus largement choisie et utilisée par les couples (269,272). Nous pouvons aussi remarquer que malgré leur efficacité nettement inférieure aux méthodes féminines, les méthodes masculines ou collaboratives représentaient 20,4% des méthodes de contraception utilisées en France en 2010 (273).

Conclusion

Le développement des méthodes de contraception masculine semble avoir été ralenti par un certain pessimisme : doutes sur fait que les hommes soient prêts à accepter une contraception, doutes sur le fait que les femmes leur fassent confiance, scepticisme des médecins et des chercheurs sur l'existence d'une demande de contraception masculine. Les réticences de l'industrie pharmaceutique à investir ont ralenti et continuent de ralentir la recherche dans ce domaine. Malgré tout, cinq décennies de recherche ont permis de prouver que de nouvelles méthodes de contraception masculine étaient possibles et que hommes et femmes seraient prêts à les utiliser. Peut-être appartiendrons-nous à la première génération de médecins généralistes qui un jour prescrira ces méthodes de contraception aux hommes et aux couples dans leur cabinet ?

Bibliographie

1.Jimenez C. La contraception masculine. Androl. 1 sept 2004;14(3):275-90.

2.Guen ML, Roux A, Rouzaud-Cornabas M, Fonquerne L, Thomé C, Ventola C. Cinquante ans de contraception légale en France : diffusion, médicalisation, féminisation. Population Societes. 2017;N° 549(10):1-4.

3.R. Mieusset, J.-C. Soufir. Avant-propos. In: La contraception masculine. Springer-Verlag France, 2013. p. vii-viii. (L'homme dans tous ses états).

4.HAS. Contraception chez l'homme [Internet]. 2019. Disponible sur: **https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-04/fiche-contraception-homme.pdf**

5.Bearak J, Popinchalk A, Alkema L, Sedgh G. Global, regional, and subregional trends in unintended pregnancy and its outcomes from 1990 to 2014: estimates from a Bayesian hierarchical model. Lancet Glob Health. avr 2018;6(4):e380-9.

6.Lucas H, Grenet C, de Boccard GA, Mieusset R, Durand P. Spermatogenèse — Cellules souches testiculaires — Reprotoxicité. In: Poncelet C, Sifer C, éditeurs. Physiologie, pathologie et thérapie de la reproduction chez l'humain [Internet]. Paris: Springer; 2011 [cité 20 mars 2021]. p. 35-52. Disponible sur: **https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0061-5_3**

7.Canu, Marie-Hélène, Bérézowski, Vincent. Chapitre 15-Le système reproducteur. In: Mémo visuel de physiologie humaine. Dunod. 2018. p. 164-71.

8.Larsen, Schoenwolf, Bleyl, Brauer, Francis-West. Chapitre 1 : Gamétogenèse, fécondation et première semaine. In: Embryologie humaine. 3e édition. Bruxelles: De Boeck Université; 2011. p. 15-50. (De Boeck).

9.Serfaty D, Sitruk-Ware R, Wang C, Nieschlag E. « Manifesto » de Paris : le temps est venu de disposer de nouvelles méthodes contraceptives masculines. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. oct 2016;45(8):990-1.

10.Chao J, Page ST, Anderson RA. Male contraception. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. août 2014;28(6):845-57.

11.Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, Auger J, Baker HWG, Behre HM, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. Hum Reprod Update. juin 2010;16(3):231-45.

12. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia in normal men. World Health Organization Task Force on methods for the regulation of male fertility. Lancet. 20 oct 1990;336(8721):955-9.

13. World Health Organization Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia and oligozoospermia in normal men. Fertil Steril. avr 1996;65(4):821-9.

14. Nieschlag E. 10th Summit Meeting consensus: recommendations for regulatory approval for hormonal male contraception. Contraception. 1 mars 2007;75(3):166-7.

15.Contraceptive Use by Method 2019: Data Booklet. 10 déc 2019 [cité 24 avr 2021]; Disponible sur: https://www.un-ilibrary.org/content/books/9789210046527/read

16.HAS. Efficacité des méthodes contraceptives [Internet]. 2013. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-04/efficacite-methodes-contraceptives.pdf

17. Oude Engberink A, Lognos B, Clary B, Michel D, Bourrel G. La méthode phénoméno-pragmatique: Une méthode pertinente pour l'analyse qualitative en santé. Exercer. 1 janv 2013;105:4-11

18. Martineau A, Plard M. Notice méthodologique pour réaliser un état de l'art en sciences humaines et sociales. :19.

19. Abbe CR, Page ST, Thirumalai A. Male Contraception. Yale J Biol Med. sept 2020;93(4):603-13.

20.Amory JK. Development of Novel Male Contraceptives. Clin Transl Sci. mars 2020;13(2):228-37.

21.Tcherdukian J, Mieusset R, Soufir J-C, Huygues E, Martin T, Karsenty G, et al. Contraception masculine : quelles (r)évolutions ? Progrès en Urologie - FMC. 1 déc 2020;30(4):F105-11.

22.Long JE, Lee MS, Blithe DL. Male Contraceptive Development: Update on Novel Hormonal and Nonhormonal Methods. Clin Chem. janv 2019;65(1):153-60.

23.Reynolds-Wright JJ, Anderson R. Male contraception: where are we going and where have we been? BMJ Sex Reprod Health. 19 sept 2019;

24.Thirumalai A, Page ST. Recent Developments in Male Contraception. Drugs. janv 2019;79(1):11-20.

25.Frankiewicz M, Połom W, Matuszewski M. Can the evolution of male contraception lead to a revolution? Review of the current state of knowledge. Cent Eur J Urol. 2018;71(1):108-13.

26.Khourdaji I, Zillioux J, Eisenfrats K, Foley D, Smith R. The future of male contraception: a fertile ground. Transl Androl Urol. mai 2018;7(Suppl 2):S220-35.

27.Thirumalai A, Page ST. Male Hormonal Contraception. Annu Rev Med. 27 janv 2020;71:17-31.

28.Yuen F, Nguyen BT, Swerdloff RS, Wang C. Continuing the search for a hormonal male contraceptive. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. juill 2020;66:83-94.

29.Gava G, Meriggiola MC. Update on male hormonal contraception. Ther Adv Endocrinol Metab. 2019;10:2042018819834846.

30.Page ST, Amory JK. Male hormonal contraceptive - are we there yet? Nat Rev Endocrinol. déc 2018;14(12):685-6.

31.Zitzmann M. Would male hormonal contraceptives affect cardiovascular risk? Asian J Androl. avr 2018;20(2):145-8.

32.Verma S, Yadav A. Rising trends towards the development of oral herbal male contraceptive: an insight review. Future J Pharm Sci [Internet]. 2021;7(1). Disponible sur: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2010223513&from=export

33.Adewole KE, Attah AF. Antimalarial plants with potential male-factor antifertility properties. J Complement Integr Med [Internet]. 2020;17(2). Disponible sur: **https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2002960017&from=export**

34.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). 1 juin 2019;24:1401-25.

35.Kent K, Johnston M, Strump N, Garcia TX. Toward Development of the Male Pill: A Decade of Potential Non-hormonal Contraceptive Targets. Front Cell Dev Biol. 2020;8:61.

36.Drevet JR. Epididymal approaches to male contraception. Basic Clin Androl. 2018;28:12.

37.Wisniewski A, Georg GI. BET proteins: Investigating BRDT as a potential target for male contraception. Bioorg Med Chem Lett [Internet]. 2020;30(6). Disponible sur:https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2004804300&from=export

38.Arifuzzaman S, Rahman MS, Pang M-G. Research update and opportunity of non-hormonal male contraception: Histone demethylase KDM5B-based targeting. Pharmacol Res. mars 2019;141:1-20.

39.Karachitos A, Kmita H. Voltage-dependent anion channel isoform 3 as a potential male contraceptive drug target. Future Med Chem. avr 2019;11(8):857-67.

40.Steinberger E, Smith KD. Testosterone enanthate a possible reversible male contraceptive. Contraception. sept 1977;16(3):261-8.

41.Cunningham GR, Silverman VE, Thornby J, Kohler PO. The potential for an androgen male contraceptive. J Clin Endocrinol Metab. oct 1979;49(4):520-6.

42.Swerdloff RS, Campfield LA, Palacios A, McClure RD. Suppression of human spermatogenesis by depot androgen: potential for male contraception. J Steroid Biochem. juill 1979;11(1B):663-70.

43.Palacios A, McClure RD, Campfield A, Swerdloff RS. Effect of testosterone enanthate on testis size. J UROL. 1981;126(1):46-8.

44.Matsumoto AM. Effects of chronic testosterone administration in normal men: safety and efficacy of high dosage testosterone and parallel dose-dependent suppression of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and sperm production. J Clin Endocrinol Metab. janv 1990;70(1):282-7.

45.Anderson RA, Bancroft J, Wu FC. The effects of exogenous testosterone on sexuality and mood of normal men. J Clin Endocrinol Metab. déc 1992;75(6):1503-7.

46.Wallace EM, Aitken RJ, Wu FC. Residual sperm function in oligozoospermia induced by testosterone enanthate administered as a potential steroid male contraceptive. Int J Androl. oct 1992;15(5):416-24.

47.Arsyad KM. Sperm function in Indonesian men treated with testosterone enanthate. Int J Androl. déc 1993;16(6):355-61.

48.Wallace EM, Gow SM, Wu FC. Comparison between testosterone enanthate-induced azoospermia and oligozoospermia in a male contraceptive study. I: Plasma luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, testosterone, estradiol, and inhibin concentrations. J Clin Endocrinol Metab. juill 1993;77(1):290-3.

49. Wallace EM, Pye SD, Wild SR, Wu FC. Prostate-specific antigen and prostate gland size in men receiving exogenous testosterone for male contraception. Int J Androl. févr 1993;16(1):35-40.

50.Young NR, Baker HW, Liu G, Seeman E. Body composition and muscle strength in healthy men receiving testosterone enanthate for contraception. J Clin Endocrinol Metab. oct 1993;77(4):1028-32.

51.Bagatell CJ, Heiman JR, Matsumoto AM, Rivier JE, Bremner WJ. Metabolic and behavioral effects of high-dose, exogenous testosterone in healthy men. J Clin Endocrinol Metab. août 1994;79(2):561-7.

52.Anderson RA, Wallace EM, Wu FC. Effect of testosterone enanthate on serum lipoproteins in man. Contraception. août 1995;52(2):115-9.

53. Anderson RA, Ludlam CA, Wu FC. Haemostatic effects of supraphysiological levels of testosterone in normal men. Thromb Haemost. août 1995;74(2):693-7.

54.Handelsman DJ, Farley TM, Peregoudov A, Waites GM. Factors in nonuniform induction of azoospermia by testosterone enanthate in normal men. World Health Organization Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility. Fertil Steril. janv 1995;63(1):125-33.

55.Liu DY, Johnston R, Baker HW. Ability of spermatozoa to bind to the zona pellucida during oligozoospermia induced with testosterone during a male contraceptive trial. Int J Androl. juin 1995;18 Suppl 1:39-44.

56.Meriggiola MC, Marcovina S, Paulsen CA, Bremner WJ. Testosterone enanthate at a dose of 200 mg/week decreases HDL-cholesterol levels in healthy men. Int J Androl. oct 1995;18(5):237-42.

57.Rates of testosterone-induced suppression to severe oligozoospermia or azoospermia in two multinational clinical studies. World Health Organization Task force on Methods for The Regulations of Male Fertility. Int J Androl. juin 1995;18(3):157-65.

58.Anderson RA, Wu FC. Comparison between testosterone enanthate-induced azoospermia and oligozoospermia in a male contraceptive study. II. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of once weekly administration of testosterone enanthate. J Clin Endocrinol Metab. mars 1996;81(3):896-901.

59.Anderson RA, Wallace AM, Wu FC. Comparison between testosterone enanthate-induced azoospermia and oligozoospermia in a male contraceptive study. III. Higher 5 alpha-reductase activity in oligozoospermic men administered supraphysiological doses of testosterone. J Clin Endocrinol Metab. mars 1996;81(3):902-8.

60.Wu FC, Farley TM, Peregoudov A, Waites GM. Effects of testosterone enanthate in normal men: experience from a multicenter contraceptive efficacy study. World Health Organization Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility. Fertil Steril. mars 1996;65(3):626-36.

61.Alexander GM, Swerdloff RS, Wang C, Davidson T, McDonald V, Steiner B, et al. Androgen-behavior correlations in hypogonadal men and eugonadal men: I. Mood and response to auditory sexual stimuli. HORM BEHAV. 1997;31(2):110-9.

62.Anderson RA, Wallace AM, Kicman AT, Wu FC. Comparison between testosterone oenanthate-induced azoospermia and oligozoospermia in a male contraceptive study. IV. Suppression of endogenous testicular and adrenal androgens. Hum Reprod. août 1997;12(8):1657-62.

63.Anderson RA, Kelly RW, Wu FC. Comparison between testosterone enanthate-induced azoospermia and oligozoospermia in a male contraceptive study. V. Localization of higher 5

alpha-reductase activity to the reproductive tract in oligozoospermic men administered supraphysiological doses of testosterone. J Androl. août 1997;18(4):366-71.

64.Wang C, Leung A, Superlano L, Steiner B, Swerdloff RS. Oligozoospermia induced by exogenous testosterone is associated with normal functioning residual spermatozoa. Fertil Steril. juill 1997;68(1):149-53.

65.Alexander GM, Swerdloff RS, Wang C, Davidson T, McDonald V, Steiner B, et al. Androgen-behavior correlations in hypogonadal men and eugonadal men. II. Cognitive abilities. Horm Behav. avr 1998;33(2):85-94.

66. Wang C, Berman NG, Veldhuis JD, Der T, McDonald V, Steiner B, et al. Graded testosterone infusions distinguish gonadotropin negative-feedback responsiveness in Asian and white men--a Clinical Research Center study. J Clin Endocrinol Metab. mars 1998;83(3):870-6.

67.Zhengwei Y, Wreford NG, Royce P, de Kretser DM, McLachlan RI. Stereological evaluation of human spermatogenesis after suppression by testosterone treatment: heterogeneous pattern of spermatogenic impairment. J Clin Endocrinol Metab. avr 1998;83(4):1284-91.

68.Amory JK, Anawalt BD, Bremner WJ, Matsumoto AM. Daily testosterone and gonadotropin levels are similar in azoospermic and nonazoospermic normal men administered weekly testosterone: implications for male contraceptive development. J Androl. déc 2001;22(6):1053-60.

69.Sjögren B, Gottlieb C. Testosterone for male contraception during one year: attitudes, well-being and quality of sex life. Contraception. juill 2001;64(1):59-65.

70.Yu B, Handelsman DJ. Pharmacogenetic polymorphisms of the AR and metabolism and susceptibility to hormone-induced azoospermia. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(9):4406-11.

71.O'Connor DB, Archer J, Hair WM, Wu FCW. Exogenous testosterone, aggression, and mood in eugonadal and hypogonadal men. Physiol Behav. 1 avr 2002;75(4):557-66.

72.Veldhuis JD, Bae A, Swerdloff RS, Iranmanesh A, Wang C. Experimentally induced androgen depletion accentuates ethnicity-related contrasts in luteinizing hormone secretion in asian and caucasian men. J Clin Endocrinol Metab. mars 2005;90(3):1632-8.

73.Zhang GY, Gu YQ, Wang XH, Cui YG, Bremner WJ. A clinical trial of injectable testosterone undecanoate as a potential male contraceptive in normal Chinese men. J Clin Endocrinol Metab. oct 1999;84(10):3642-7.

74.Gu Y-Q, Wang X-H, Xu D, Peng L, Cheng L-F, Huang M-K, et al. A multicenter contraceptive efficacy study of injectable testosterone undecanoate in healthy Chinese men. J Clin Endocrinol Metab. févr 2003;88(2):562-8.

75.O'Connor DB, Archer J, Wu FCW. Effects of testosterone on mood, aggression, and sexual behavior in young men: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. J Clin Endocrinol Metab. juin 2004;89(6):2837-45.

76.Li J-W, Gu Y-Q. Predictors for partial suppression of spermatogenesis of hormonal male contraception. Asian J Androl. sept 2008;10(5):723-30.

77.Gu Y, Liang X, Wu W, Liu M, Song S, Cheng L, et al. Multicenter contraceptive efficacy trial of injectable testosterone undecanoate in Chinese men. J Clin Endocrinol Metab. juin 2009;94(6):1910-5.

78.Kornmann B, Nieschlag E, Zitzmann M, Gromoll J, Simoni M, von Eckardstein S. Body fat content and testosterone pharmacokinetics determine gonadotropin suppression after intramuscular injections of testosterone preparations in normal men. J Androl. oct 2009;30(5):602-13.

79.Nieschlag E, Vorona E, Wenk M, Hemker A-K, Kamischke A, Zitzmann M. Hormonal male contraception in men with normal and subnormal semen parameters. Int J Androl. déc 2011;34(6 Pt 1):556-67.

80.Behre HM, Baus S, Kliesch S, Keck C, Simoni M, Nieschlag E. Potential of testosterone buciclate for male contraception: endocrine differences between responders and nonresponders. J Clin Endocrinol Metab. août 1995;80(8):2394-403.

81.Simoni M, Peters J, Behre HM, Kliesch S, Leifke E, Nieschlag E. Effects of gonadotropin-releasing hormone on bioactivity of follicle-stimulating hormone (FSH) and microstructure of FSH, luteinizing hormone and sex hormone-binding globulin in a testosterone-based contraceptive trial: evaluation of responders and non-responders. Eur J Endocrinol. oct 1996;135(4):433-9.

82.Handelsman DJ, Conway AJ, Boylan LM. Suppression of human spermatogenesis by testosterone implants. J Clin Endocrinol Metab. nov 1992;75(5):1326-32.

83.Nieschlag E, Hoogen H, Bölk M, Schuster H, Wickings EJ. Clinical trial with testosterone undecanoate for male fertility control. Contraception. déc 1978;18(6):607-14.

84.Knuth UA, Behre H, Belkien L, Bents H, Nieschlag E. Clinical trial of 19-nortestosterone-hexoxyphenylpropionate (Anadur) for male fertility regulation. Fertil Steril. déc 1985;44(6):814-21.

85.Suvisaari J, Sundaram K, Noé G, Kumar N, Aguillaume C, Tsong YY, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of 7alpha-methyl-19-nortestosterone after intramuscular administration in healthy men. Hum Reprod. mai 1997;12(5):967-73.

86.Noé G, Suvisaari J, Martin C, Moo-Young AJ, Sundaram K, Saleh SI, et al. Gonadotrophin and testosterone suppression by 7alpha-methyl-19-nortestosterone acetate administered by subdermal implant to healthy men. Hum Reprod. sept 1999;14(9):2200-6.

87.Suvisaari J, Moo-Young A, Juhakoski A, Elomaa K, Saleh SI, Lähteenmäki P. Pharmacokinetics of 7 alpha-methyl-19-nortestosterone (MENT) delivery using subdermal implants in healthy men. Contraception. nov 1999;60(5):299-303.

88.von Eckardstein S, Noe G, Brache V, Nieschlag E, Croxatto H, Alvarez F, et al. A clinical trial of 7 alpha-methyl-19-nortestosterone implants for possible use as a long-acting contraceptive for men. J Clin Endocrinol Metab. nov 2003;88(11):5232-9.

89.Wu S, Yuen F, Swerdloff RS, Pak Y, Thirumalai A, Liu PY, et al. Safety and Pharmacokinetics of Single-Dose Novel Oral Androgen 11β-Methyl-19-Nortestosterone-17β-Dodecylcarbonate in Men. J Clin Endocrinol Metab. 1 mars 2019;104(3):629-38.

90.Yuen F, Thirumalai A, Pham C, Swerdloff RS, Anawalt BD, Liu PY, et al. Daily Oral Administration of the Novel Androgen 11β-MNTDC Markedly Suppresses Serum Gonadotropins in Healthy Men. J Clin Endocrinol Metab. 1 mars 2020;105(3).

91.Surampudi P, Page ST, Swerdloff RS, Nya-Ngatchou JJ, Liu PY, Amory JK, et al. Single, escalating dose pharmacokinetics, safety and food effects of a new oral androgen dimethandrolone undecanoate in man: a prototype oral male hormonal contraceptive. Andrology. juill 2014;2(4):579-87.

92.Ayoub R, Page ST, Swerdloff RS, Liu PY, Amory JK, Leung A, et al. Comparison of the single dose pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of two novel oral formulations of dimethandrolone undecanoate (DMAU): a potential oral, male contraceptive. Andrology. mars 2017;5(2):278-85.

93.Thirumalai A, Ceponis J, Amory JK, Swerdloff R, Surampudi V, Liu PY, et al. Effects of 28 Days of Oral Dimethandrolone Undecanoate in Healthy Men: A Prototype Male Pill. J Clin Endocrinol Metab. 1 févr 2019;104(2):423-32.

94.Thirumalai A, Yuen F, Amory JK, Hoofnagle AN, Swerdloff RS, Liu PY, et al. Dimethandrolone Undecanoate, a Novel, Nonaromatizable Androgen, Increases P1NP in Healthy Men over 28 Days. J Clin Endocrinol Metab. 2021;106(1):E171-81.

95.Meriggiola MC, Bremner WJ, Costantino A, Bertaccini A, Morselli-Labate AM, Huebler D, et al. Twenty-one day administration of dienogest reversibly suppresses gonadotropins and testosterone in normal men. J Clin Endocrinol Metab. mai 2002;87(5):2107-13.

96.Anderson RA, Kinniburgh D, Baird DT. Suppression of spermatogenesis by etonogestrel implants with depot testosterone: potential for long-acting male contraception. J Clin Endocrinol Metab. août 2002;87(8):3640-9.

97.Anderson RA, Zhu H, Cheng L, Baird DT. Investigation of a novel preparation of testosterone decanoate in men: pharmacokinetics and spermatogenic suppression with etonogestrel implants. Contraception. nov 2002;66(5):357-64.

98.Brady BM, Walton M, Hollow N, Kicman AT, Baird DT, Anderson RA. Depot testosterone with etonogestrel implants result in induction of azoospermia in all men for long-term contraception. Hum Reprod. nov 2004;19(11):2658-67.

99.Hay CJ, Brady BM, Zitzmann M, Osmanagaoglu K, Pollanen P, Apter D, et al. A multicenter phase IIb study of a novel combination of intramuscular androgen (testosterone decanoate) and oral progestogen (etonogestrel) for male hormonal contraception. J Clin Endocrinol Metab. avr 2005;90(4):2042-9.

100.Brady BM, Amory JK, Perheentupa A, Zitzmann M, Hay CJ, Apter D, et al. A multicentre study investigating subcutaneous etonogestrel implants with injectable testosterone decanoate as a potential long-acting male contraceptive. Hum Reprod. janv 2006;21(1):285-94.

101.Walton MJ, Kumar N, Baird DT, Ludlow H, Anderson RA. 7α-methyl-19-nortestosterone (MENT) vs testosterone in combination with etonogestrel implants for spermatogenic suppression in healthy men. J Androl. 2007;28(5):679-88.

102.Mommers E, Kersemaekers WM, Elliesen J, Kepers M, Apter D, Behre HM, et al. Male hormonal contraception: a double-blind, placebo-controlled study. J Clin Endocrinol Metab. juill 2008;93(7):2572-80.

103. Føgh M, Corker CS, Hunter WM, McLean H, Philip J, Schou G, et al. The effects of low doses of cyproterone acetate on some functions of the reproductive system in normal men. Acta Endocrinol (Copenh). juill 1979;91(3):545-52.

104.Roy S, Chatterjee S. Studies with cyproterone acetate for male contraception. J Steroid Biochem. juill 1979;11(1B):675-80.

105.Meriggiola MC, Bremner WJ, Paulsen CA, Valdiserri A, Incorvaia L, Motta R, et al. A combined regimen of cyproterone acetate and testosterone enanthate as a potentially highly effective male contraceptive. J Clin Endocrinol Metab. août 1996;81(8):3018-23.

106.Meriggiola MC, Bremner WJ, Costantino A, Pavani A, Capelli M, Flamigni C. An oral regimen of cyproterone acetate and testosterone undecanoate for spermatogenic suppression in men. Fertil Steril. nov 1997;68(5):844-50.

107.Meriggiola MC, Bremner WJ, Costantino A, Di Cintio G, Flamigni C. Low dose of cyproterone acetate and testosterone enanthate for contraception in men. Hum Reprod. mai 1998;13(5):1225-9.

108. Meriggiola MC, Costantino A, Bremner WJ, Morselli-Labate AM. Higher testosterone dose impairs sperm suppression induced by a combined androgen-progestin regimen. J Androl. oct 2002;23(5):684-90.

109. Meriggiola MC, Costantino A, Cerpolini S, Bremner WJ, Huebler D, Morselli-Labate AM, et al. Testosterone undecanoate maintains spermatogenic suppression induced by cyproterone acetate plus testosterone undecanoate in normal men. J Clin Endocrinol Metab. déc 2003;88(12):5818-26.

110. Føgh M, Corker CS, McLean H, Hunter WM, Petersen IB, Philip J, et al. Clinical trial with levonorgestrel and testosterone oenanthate for male fertility control. Acta Endocrinol (Copenh). oct 1980;95(2):251-7.

111. Bebb RA, Anawalt BD, Christensen RB, Paulsen CA, Bremner WJ, Matsumoto AM. Combined administration of levonorgestrel and testosterone induces more rapid and effective suppression of spermatogenesis than testosterone alone: a promising male contraceptive approach. J Clin Endocrinol Metab. févr 1996;81(2):757-62.

112. Anawalt BD, Bebb RA, Bremner WJ, Matsumoto AM. A lower dosage levonorgestrel and testosterone combination effectively suppresses spermatogenesis and circulating gonadotropin levels with fewer metabolic effects than higher dosage combinations. J Androl. juin 1999;20(3):407-14.

113. Büchter D, von Eckardstein S, von Eckardstein A, Kamischke A, Simoni M, Behre HM, et al. Clinical trial of transdermal testosterone and oral levonorgestrel for male contraception. J Clin Endocrinol Metab. avr 1999;84(4):1244-9.

114. Kamischke A, Plöger D, Venherm S, von Eckardstein S, von Eckardstein A, Nieschlag E. Intramuscular testosterone undecanoate with or without oral levonorgestrel: a randomized placebo-controlled feasibility study for male contraception. Clin Endocrinol (Oxf). juill 2000;53(1):43-52.

115. Pöllänen P, Nikkanen V, Huhtaniemi I. Combination of subcutaneous levonorgestrel implants and transdermal dihydrotestosterone gel for male hormonal contraception. Int J Androl. déc 2001;24(6):369-80.

116. Cherrier MM, Anawalt BD, Herbst KL, Amory JK, Craft S, Matsumoto AM, et al. Cognitive effects of short-term manipulation of serum sex steroids in healthy young men. J Clin Endocrinol Metab. juill 2002;87(7):3090-6.

117. Eckardstein SV, Schmidt A, Kamischke A, Simoni M, Gromoll J, Nieschlag E. CAG repeat length in the androgen receptor gene and gonadotrophin suppression influence the effectiveness of hormonal male contraception. Clin Endocrinol. 2002;57(5):647-55.

118.Gonzalo ITG, Swerdloff RS, Nelson AL, Clevenger B, Garcia R, Berman N, et al. Levonorgestrel implants (Norplant II) for male contraception clinical trials: combination with transdermal and injectable testosterone. J Clin Endocrinol Metab. août 2002;87(8):3562-72.

119.Herbst KL, Anawalt BD, Amory JK, Matsumoto AM, Bremner WJ. The male contraceptive regimen of testosterone and levonorgestrel significantly increases lean mass in healthy young men in 4 weeks, but attenuates a decrease in fat mass induced by testosterone alone. J Clin Endocrinol Metab. mars 2003;88(3):1167-73.

120.Coviello AD, Bremner WJ, Matsumoto AM, Herbst KL, Amory JK, Anawalt BD, et al. Intratesticular testosterone concentrations comparable with serum levels are not sufficient to maintain normal sperm production in men receiving a hormonal contraceptive regimen. J Androl. déc 2004;25(6):931-8.

121.Gui Y-L, He C-H, Amory JK, Bremner WJ, Zheng E-X, Yang J, et al. Male hormonal contraception: suppression of spermatogenesis by injectable testosterone undecanoate alone or with levonorgestrel implants in chinese men. J Androl. oct 2004;25(5):720-7.

122.Liu S-T, Gui Y-L, Lin C-H, He C-H. Hormonal contraception in Chinese men: variations in suppression of spermatogenesis with injectable testosterone undecanoate and levonorgestrel implants. Asian J Androl. mars 2004;6(1):41-6.

123.Anawalt BD, Amory JK, Herbst KL, Coviello AD, Page ST, Bremner WJ, et al. Intramuscular testosterone enanthate plus very low dosage oral levonorgestrel suppresses spermatogenesis without causing weight gain in normal young men: a randomized clinical trial. J Androl. juin 2005;26(3):405-13.

124.Matthiesson KL, Amory JK, Berger R, Ugoni A, McLachlan RI, Bremner WJ. Novel male hormonal contraceptive combinations: the hormonal and spermatogenic effects of testosterone and levonorgestrel combined with a 5alpha-reductase inhibitor or gonadotropin-releasing hormone antagonist. J Clin Endocrinol Metab. janv 2005;90(1):91-7.

125.Wang C, Wang XH, Nelson AL, Lee KK, Cui YG, Tong JS, et al. Levonorgestrel implants enhanced the suppression of spermatogenesis by testosterone implants: comparison between Chinese and non-Chinese men. J Clin Endocrinol Metab. févr 2006;91(2):460-70.

126.Ilani N, Armanious N, Lue Y-H, Swerdloff RS, Baravarian S, Adler A, et al. Integrity of the blood-testis barrier in healthy men after suppression of spermatogenesis with testosterone and levonorgestrel. Hum Reprod. déc 2012;27(12):3403-11.

127.McCabe MJ, Tarulli GA, Laven-Law G, Matthiesson KL, Meachem SJ, McLachlan RI, et al. Gonadotropin suppression in men leads to a reduction in claudin-11 at the Sertoli cell tight junction. Hum Reprod. avr 2016;31(4):875-86.

128.Wu FC, Balasubramanian R, Mulders TM, Coelingh-Bennink HJ. Oral progestogen combined with testosterone as a potential male contraceptive: additive effects between desogestrel and testosterone enanthate in suppression of spermatogenesis, pituitary-testicular axis, and lipid metabolism. J Clin Endocrinol Metab. janv 1999;84(1):112-22.

129.Anawalt BD, Herbst KL, Matsumoto AM, Mulders TM, Coelingh-Bennink HJ, Bremner WJ. Desogestrel plus testosterone effectively suppresses spermatogenesis but also causes modest weight gain and high-density lipoprotein suppression. Fertil Steril. oct 2000;74(4):707-14.

130.Martin CW, Riley SC, Everington D, Groome NP, Riemersma RA, Baird DT, et al. Dose-finding study of oral desogestrel with testosterone pellets for suppression of the pituitary-testicular axis in normal men. Hum Reprod. juill 2000;15(7):1515-24.

131.Hair WM, Kitteridge K, O'Connor DB, Wu FC. A novel male contraceptive pill-patch combination: oral desogestrel and transdermal testosterone in the suppression of spermatogenesis in normal men. J Clin Endocrinol Metab. nov 2001;86(11):5201-9.

132.Kinniburgh D, Anderson RA, Baird DT. Suppression of spermatogenesis with desogestrel and testosterone pellets is not enhanced by addition of finasteride. J Androl. 2001;22(1):88-95.

133.Anderson RA, Van Der Spuy ZM, Dada OA, Tregoning SK, Zinn PM, Adeniji OA, et al. Investigation of hormonal male contraception in African men: suppression of spermatogenesis by oral desogestrel with depot testosterone. Hum Reprod. nov 2002;17(11):2869-77.

134.Kinniburgh D, Zhu H, Cheng L, Kicman AT, Baird DT, Anderson RA. Oral desogestrel with testosterone pellets induces consistent suppression of spermatogenesis to azoospermia in both Caucasian and Chinese men. Hum Reprod. juin 2002;17(6):1490-501.

135.Kamischke A, Diebäcker J, Nieschlag E. Potential of norethisterone enanthate for male contraception: pharmacokinetics and suppression of pituitary and gonadal function. Clin Endocrinol (Oxf). sept 2000;53(3):351-8.

136.Kamischke A, Venherm S, Plöger D, von Eckardstein S, Nieschlag E. Intramuscular testosterone undecanoate and norethisterone enanthate in a clinical trial for male contraception. J Clin Endocrinol Metab. janv 2001;86(1):303-9.

137.Kamischke A, Heuermann T, Krüger K, von Eckardstein S, Schellschmidt I, Rübig A, et al. An effective hormonal male contraceptive using testosterone undecanoate with oral or injectable norethisterone preparations. J Clin Endocrinol Metab. févr 2002;87(2):530-9.

138.Meriggiola MC, Costantino A, Saad F, D'Emidio L, Morselli Labate AM, Bertaccini A, et al. Norethisterone enanthate plus testosterone undecanoate for male contraception: effects of various injection intervals on spermatogenesis, reproductive hormones, testis, and prostate. J Clin Endocrinol Metab. avr 2005;90(4):2005-14.

139. Qoubaitary A, Meriggiola C, Ng CM, Lumbreras L, Cerpolini S, Pelusi G, et al. Pharmacokinetics of testosterone undecanoate injected alone or in combination with norethisterone enanthate in healthy men. J Androl. déc 2006;27(6):853-67.

140. Pelusi C, Costantino A, Cerpolini S, Pelusi G, Meriggiola MC, Pasquali R. A placebo-controlled, randomized clinical trial using testosterone undecanoate with injectable norethisterone enanthate: effect on anthropometric, metabolic and biochemical parameters. Int J Androl. déc 2011;34(6 Pt 1):548-55.

141. Behre HM, Zitzmann M, Anderson RA, Handelsman DJ, Lestari SW, McLachlan RI, et al. Efficacy and Safety of an Injectable Combination Hormonal Contraceptive for Men. J Clin Endocrinol Metab. déc 2016;101(12):4779-88.

142. Bain J, Rachlis V, Robert E, Khait Z. The combined use of oral medroxyprogesterone acetate and methyltestosterone in a male contraceptive trial programme. Contraception. avr 1980;21(4):365-79.

143. Doody K, Bain J. The effect of oral medroxyprogesterone acetate and methyltestosterone on sexual functioning in a male contraceptive trial. Contraception. janv 1985;31(1):65-70.

144. Friedl KE, Plymate SR, Paulsen CA. Transient reduction in serum HDL-cholesterol following medroxyprogesterone acetate and testosterone cypionate administration to healthy men. Contraception. avr 1985;31(4):409-20.

145. Wu FC, Aitken RJ. Suppression of sperm function by depot medroxyprogesterone acetate and testosterone enanthate in steroid male contraception. Fertil Steril. avr 1989;51(4):691-8.

146. Pangkahila W. Reversible azoospermia induced by an androgen-progestin combination regimen in Indonesian men. Int J Androl. août 1991;14(4):248-56.

147. Comparison of two androgens plus depot-medroxyprogesterone acetate for suppression to azoospermia in indonesian men. World Health Organization. Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility. Fertil Steril. déc 1993;60(6):1062-8.

148. Handelsman DJ, Conway AJ, Howe CJ, Turner L, Mackey MA. Establishing the minimum effective dose and additive effects of depot progestin in suppression of human spermatogenesis by a testosterone depot. J Clin Endocrinol Metab. nov 1996;81(11):4113-21.

149. McLachlan RI, O'Donnell L, Stanton PG, Balourdos G, Frydenberg M, de Kretser DM, et al. Effects of testosterone plus medroxyprogesterone acetate on semen quality, reproductive hormones, and germ cell populations in normal young men. J Clin Endocrinol Metab. févr 2002;87(2):546-56.

150.Turner L, Conway AJ, Jimenez M, Liu PY, Forbes E, McLachlan RI, et al. Contraceptive efficacy of a depot progestin and androgen combination in men. J Clin Endocrinol Metab. oct 2003;88(10):4659-67.

151.Gu Y-Q, Tong J-S, Ma D-Z, Wang X-H, Yuan D, Tang W-H, et al. Male hormonal contraception: effects of injections of testosterone undecanoate and depot medroxyprogesterone acetate at eight-week intervals in chinese men. J Clin Endocrinol Metab. mai 2004;89(5):2254-62.

152.Page ST, Amory JK, Anawalt BD, Irwig MS, Brockenbrough AT, Matsumoto AM, et al. Testosterone gel combined with depomedroxyprogesterone acetate is an effective male hormonal contraceptive regimen and is not enhanced by the addition of a GnRH antagonist. J Clin Endocrinol Metab. nov 2006;91(11):4374-80.

153.Page ST, Kalhorn TF, Bremner WJ, Anawalt BD, Matsumoto AM, Amory JK. Intratesticular androgens and spermatogenesis during severe gonadotropin suppression induced by male hormonal contraceptive treatment. J Androl. oct 2007;28(5):734-41.

154.Soufir J-C, Meduri G, Ziyyat A. Spermatogenetic inhibition in men taking a combination of oral medroxyprogesterone acetate and percutaneous testosterone as a male contraceptive method. Hum Reprod. juill 2011;26(7):1708-14.

155.Mostaghel EA, Lin DW, Amory JK, Wright JL, Marck BT, Nelson PS, et al. Impact of male hormonal contraception on prostate androgens and androgen action in healthy men: a randomized, controlled trial. J Clin Endocrinol Metab. août 2012;97(8):2809-17.

156.Mahabadi V, Amory JK, Swerdloff RS, Bremner WJ, Page ST, Sitruk-Ware R, et al. Combined transdermal testosterone gel and the progestin nestorone suppresses serum gonadotropins in men. J Clin Endocrinol Metab. juill 2009;94(7):2313-20.

157.Ilani N, Roth MY, Amory JK, Swerdloff RS, Dart C, Page ST, et al. A new combination of testosterone and nestorone transdermal gels for male hormonal contraception. J Clin Endocrinol Metab. oct 2012;97(10):3476-86.

158.Roth MY, Ilani N, Wang C, Page ST, Bremner WJ, Swerdloff RS, et al. Characteristics associated with suppression of spermatogenesis in a male hormonal contraceptive trial using testosterone and Nestorone(®) gels. Andrology. nov 2013;1(6):899-905.

159. Anawalt BD, Roth MY, Ceponis J, Surampudi V, Amory JK, Swerdloff RS, et al. Combined nestorone-testosterone gel suppresses serum gonadotropins to concentrations associated with effective hormonal contraception in men. Andrology. nov 2019;7(6):878-87.

160.Yuen F, Wu S, Thirumalai A, Swerdloff RS, Page ST, Liu PY, et al. Preventing secondary exposure to women from men applying a novel nestorone/testosterone contraceptive gel. Andrology. mars 2019;7(2):235-43.

161.Zhengwei Y, Wreford NG, Bremner WJ, Matsumoto AM, Anawalt BA, McLachlan RI. Immature spermatids are not prevalent in semen from men who are receiving androgen-based contraceptive regimens. Fertil Steril. janv 1998;69(1):89-95.

162.Zitzmann M, Junker R, Kamischke A, Nieschlag E. Contraceptive steroids influence the hemostatic activation state in healthy men. J Androl. août 2002;23(4):503-11.

163.Brady BM, Anderson RA, Kinniburgh D, Baird DT. Demonstration of progesterone receptor-mediated gonadotrophin suppression in the human male. Clin Endocrinol (Oxf). avr 2003;58(4):506-12.

164.McLachlan RI, Robertson DM, Pruysers E, Ugoni A, Matsumoto AM, Anawalt BD, et al. Relationship between serum gonadotropins and spermatogenic suppression in men undergoing steroidal contraceptive treatment. J Clin Endocrinol Metab. janv 2004;89(1):142-9.

165.Liu PY, Swerdloff RS, Christenson PD, Handelsman DJ, Wang C, Hormonal Male Contraception Summit Group. Rate, extent, and modifiers of spermatogenic recovery after hormonal male contraception: an integrated analysis. Lancet. 29 avr 2006;367(9520):1412-20.

166.Amory JK, Page ST, Anawalt BD, Coviello AD, Matsumoto AM, Bremner WJ. Elevated end-of-treatment serum INSL3 is associated with failure to completely suppress spermatogenesis in men receiving male hormonal contraception. J Androl. 2007;28(4):548-54.

167.Zitzmann M, Rohayem J, Raidt J, Kliesch S, Kumar N, Sitruk-Ware R, et al. Impact of various progestins with or without transdermal testosterone on gonadotropin levels for non-invasive hormonal male contraception: a randomized clinical trial. Andrology. mai 2017;5(3):516-26.

168.JOCKENHÖVEL F, BHASIN S, STEINER BS, RIVIER JE, VALE WW, SWERDLOFF RS. Hormonal Effects of Single Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist Doses in Men*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1 mai 1988;66(5):1065-70.

169.Bagatell CJ, McLachlan RI, de Kretser DM, Burger HG, Vale WW, Rivier JE, et al. A comparison of the suppressive effects of testosterone and a potent new gonadotropin-releasing hormone antagonist on gonadotropin and inhibin levels in normal men. J Clin Endocrinol Metab. juill 1989;69(1):43-8.

170.PAVLOU SN, BREWER K, FARLEY MG, LINDNER J, BASTIAS M-C, ROGERS BJ, et al. Combined Administration of a Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist and Testosterone in Men Induces Reversible Azoospermia without Loss of Libido. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1 déc 1991;73(6):1360-9.

171. Behre HM, Klein B, Steinmeyer E, McGregor GP, Voigt K, Nieschlag E. Effective suppression of luteinizing hormone and testosterone by single doses of the new gonadotropin-releasing hormone antagonist cetrorelix (SB-75) in normal men. J Clin Endocrinol Metab. août 1992;75(2):393-8.

172.Tom L, Bhasin S, Salameh W, Steiner B, Peterson M, Sokol RZ, et al. Induction of azoospermia in normal men with combined Nal-Glu gonadotropin-releasing hormone antagonist and testosterone enanthate. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1 août 1992;75(2):476-83.

173.Bagatell CJ, Conn PM, Bremner WJ. Single-dose administration of the gonadotropin-releasing hormone antagonist, Nal-Lys (antide) to healthy men. Fertil Steril. oct 1993;60(4):680-5.

174.Bagatell CJ, Matsumoto AM, Christensen RB, Rivier JE, Bremner WJ. Comparison of a gonadotropin releasing-hormone antagonist plus testosterone (T) versus T alone as potential male contraceptive regimens. J Clin Endocrinol Metab. août 1993;77(2):427-32.

175.Behre HM, Böckers A, Schlingheider A, Nieschlag E. Sustained suppression of serum LH, FSH and testosterone and increase of high-density lipoprotein cholesterol by daily injections of the GnRH antagonist cetrorelix over 8 days in normal men. Clin Endocrinol (Oxf). févr 1994;40(2):241-8.

176.Bagatell CJ, Rivier JE, Bremner WJ. Dose effects of the gonadotropin-releasing hormone antagonist, Nal-Glu, combined with testosterone enanthate on gonadotropin levels in normal men. Fertil Steril. juill 1995;64(1):139-45.

177.Swerdloff RS, Campfield LA, Palacios A, McClure RD. Suppression of human spermatogenesis by depot androgen: potential for male contraception. J Steroid Biochem. juill 1979;11(1B):663-70.

178.Behre HM, Kliesch S, Lemcke B, von Eckardstein S, Nieschlag E. Suppression of spermatogenesis to azoospermia by combined administration of GnRH antagonist and 19-nortestosterone cannot be maintained by this non-aromatizable androgen alone. Hum Reprod. déc 2001;16(12):2570-7.

179.Herbst KL, Anawalt BD, Amory JK, Bremner WJ. Acyline: the first study in humans of a potent, new gonadotropin-releasing hormone antagonist. J Clin Endocrinol Metab. juill 2002;87(7):3215-20.

180.Herbst KL, Coviello AD, Page S, Amory JK, Anawalt BD, Bremner WJ. A single dose of the potent gonadotropin-releasing hormone antagonist acyline suppresses gonadotropins and testosterone for 2 weeks in healthy young men. J Clin Endocrinol Metab. déc 2004;89(12):5959-65.

181.Swerdloff RS, Handelsman DJ, Bhasin S. Hormonal effects of GnRH agonist in the human male: An approach to male contraception using combined androgen and GnRH agonist treatment. J STEROID BIOCHEM. 1985;23(5 B):855-61.

182.Pavlou SN, Interlandi JW, Wakefield G, Rivier J, Vale W, Rabin D. Heterogeneity of Sperm Density Profiles Following 16-Week Therapy with Continuous Infusion of High-dose LHRH Analog Plus Testosterone. Journal of Andrology. 1986;7(4):228-33.

183.Behre HM, Nashan D, Hubert W, Nieschlag E. Depot gonadotropin-releasing hormone agonist blunts the androgen-induced suppression of spermatogenesis in a clinical trial of male contraception. J CLIN ENDOCRINOL METAB. 1992;74(1):84-90.

184.McLachlan RI, McDonald J, Rushford D, Robertson DM, Garrett C, Baker HWG. Efficacy and acceptability of testosterone implants, alone or in combination with a 5α-reductase inhibitor, for male hormonal contraception. Contraception. 2000;62(2):73-8.

185.Garrett C, Liu DY, McLachlan RI, Baker HWG. Time course of changes in sperm morphometry and semen variables during testosterone-induced suppression of human spermatogenesis. Hum Reprod. nov 2005;20(11):3091-100.

186.Amory JK, Kalhorn TF, Page ST. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral testosterone enanthate plus dutasteride for 4 weeks in normal men: implications for male hormonal contraception. J Androl. juin 2008;29(3):260-71.

187.Handelsman DJ, Wishart S, Conway AJ. Oestradiol enhances testosterone-induced suppression of human spermatogenesis. Hum Reprod. mars 2000;15(3):672-9.

188.Guha SK, Singh G, Anand S, Ansari S, Kumar S, Koul V. Phase I clinical trial of an injectable contraceptive for the male. Contraception. oct 1993;48(4):367-75.

189.Guha SK, Singh G, Ansari S, Kumar S, Srivastava A, Koul V, et al. Phase II clinical trial of a vas deferens injectable contraceptive for the male. CONTRACEPTION. 1997;56(4):245-50.

190.Guha SK, Singh G, Srivastava A, Das HC, Bhardwaj JC, Mathur V, et al. Two-year clinical efficacy trial with dose variations of a vas deferens injectable contraceptive for the male. Contraception. 1 sept 1998;58(3):165-74.

191.Sharma U, Chaudhury K, Jagannathan NR, Guha SK. A proton NMR study of the effect of a new intravasal injectable male contraceptive RISUG on seminal plasma metabolites. Reproduction. sept 2001;122(3):431-6.

192.Chaudhury K, Sharma U, Jagannathan NR, Guha SK. Effect of a new injectable male contraceptive on the seminal plasma amino acids studied by proton NMR spectroscopy. Contraception. 2002;66(3):199-204.

193.Chaki SP, Das HC, Misro MM. A short-term evaluation of semen and accessory sex gland function in phase III trial subjects receiving intravasal contraceptive RISUG. Contraception. 2003;67(1):73-8.

194.Guha SK. Biophysical mechanism-mediated time-dependent effect on sperm of human and monkey vas implanted polyelectrolyte contraceptive. Asian J Androl. mars 2007;9(2):221-7.

195.Sharma RS, Mathur AK, Singh R, Das HC, Singh GJ, Toor DPS, et al. Safety & efficacy of an intravasal, one-time injectable & non-hormonal male contraceptive (RISUG): A clinical experience. Indian J Med Res. juill 2019;150(1):81-6.

196.Zhao S. Vas deferens occlusion by percutaneous injection of polyurethane elastomer plugs: Clinical experience and reversibility. Contraception. mai 1990;41(5):453-9.

197.Zhen-Wen C, Yi-Qun G, Xiao-Wei L, Zhi-Gang W, Er-Jing Y, Hong L-. Safety and efficacy of percutaneous injection of polyurethane elastomer (MPU) plugs for vas occlusion in man. International Journal of Andrology. 1992;15(6):468-72.

198.Zhao SC, Lian YH, Yu RC, Zhang SP. Recovery of fertility after removal of polyurethane plugs from the human vas deferens occluded for up to 5 years. Int J Androl. déc 1992;15(6):465-7.

199.Chen Z, Gu Y, Liang X, Shen L, Zou W. Morphological observations of vas deferens occlusion by the percutaneous injection of medical polyurethane. Contraception. mai 1996;53(5):275-9.

200.Zhao SC, Zhang SP, Yu RC. Intravasal injection of formed-in-place silicone rubber as a method of vas occlusion. Int J Androl. déc 1992;15(6):460-4.

201.Soebadi DM, Gardjito W, Mensink HJA. Intravasal injection of formed-in-place medical grade silicone rubber for vas occlusion. INT J ANDROL. 1995;18(SUPPL. 1):45-52.

202.Zambon J-V, Barone MA, Pollack AE, Mehta M. Efficacy of percutaneous vas occlusion compared with conventional vasectomy. BJU Int. 2000;86(6):699-706.

203. Clausen S, Lindenberg S, Nielsen ML. A randomized trial of vas occlusion versus vasectomy for male contraception. SCAND J UROL NEPHROL. 1983;17(1):45-6.

204.Song L, Gu Y, Lu W, Liang X, Chen Z. A phase II randomized controlled trial of a novel male contraception, an intra-vas device. Int J Androl. août 2006;29(4):489-95.

205.Rock J, Robinson D. Effect of induced intrascrotal hyperthermia on testicular function in man. Am J Obstet Gynecol. 15 nov 1965;93(6):793-801.

206.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.

207.Mieusset R, Grandjean H, Mansat A, Pontonnier F. Inhibiting effect of artificial cryptorchidism on spermatogenesis. Fertility and Sterility. 1 avr 1985;43(4):589-94.

208.Mieusset R, Bujan L, Mansat A, Pontonnier F, Grandjean H. Effects of artificial cryptorchidism on sperm morphology. Fertil Steril. janv 1987;47(1):150-5.

209. 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. août 1987;10(4):571-80.

210. Shafik A. Testicular suspension as a method of male contraception: technique and results. Adv Contracept Deliv Syst. 1991;7(3-4):269-79.

211. Shafik A. Contraceptive efficacy of polyester-induced azoospermia in normal men. Contraception. mai 1992;45(5):439-51.

212. Mieusset R, B'ujan L. The potential of mild testicular heating as a safe, effective and reversible contraceptive method for men. International Journal of Andrology. 1994;17(4):186-91.

213. Moeloek N. Polyester sling scrotal cover induces oligozoospermia in normal Indonesian men. Medical Journal of Indonesia. 1 oct 1995;4(4):225-30.

214. 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. août 1997;68(2):334-9.

215. 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.

216. Ahmad G, Moinard N, Esquerré-Lamare C, Mieusset R, Bujan L. Mild induced testicular and epididymal hyperthermia alters sperm chromatin integrity in men. Fertility and Sterility. 1 mars 2012;97(3):546-53.

217. 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. août 2015;17(4):668-75.

218. 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. J Cell Biochem. 2018;119(12):10228-38.

219. 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. déc 2019;8(6):651-65.

220. 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. juin 2019;19(2):189-94.

221. Coutinho EM, Melo JF, Barbosa I, Segal SJ. Antispermatogenic action of gossypol in men. Fertil Steril. sept 1984;42(3):424-30.

222.Liu GZ, Lyle KC, Cao J. Clinical trial of gossypol as a male contraceptive drug. Part I. Efficacy study. Fertil Steril. sept 1987;48(3):459-61.

223.Liu GZ, Lyle KC. Clinical trial of gossypol as a male contraceptive drug. Part II. Hypokalemia study. Fertil Steril. sept 1987;48(3):462-5.

224.Frick J, Aulitzky W, Kalla NR. Clinical microdose study of gossypol: effect on sperm motility and renal function. Contraception. févr 1988;37(2):153-62.

225.Coutinho EM, Athayde C, Atta G, Gu ZP, Chen ZW, Sang GW, et al. Gossypol blood levels and inhibition of spermatogenesis in men taking gossypol as a contraceptive. A multicenter, international, dose-finding study. Contraception. janv 2000;61(1):61-7.

226.Gu ZP, Mao BY, Wang YX, Zhang RA, Tan YZ, Chen ZX, et al. Low dose gossypol for male contraception. Asian J Androl. déc 2000;2(4):283-7.

227.Homonnai ZT, Shilon M, Paz GF. Phenoxybenzamine — An effective male contraceptive pill. Contraception. mai 1984;29(5):479-91.

228.Kjærgaard N, Kjærgaard B, Lauritsen JG. Prazosin, an adrenergic blocking agent inadequate as male contraceptive pill. Contraception. juin 1988;37(6):621-9.

229.Wang J, Zhao Y, Jiang S, Xia Q, Wei C, Wang M, et al. Assessment of tamsulosin as a potential male contraceptive in healthy volunteers. Urology. sept 2012;80(3):614-7.

230.Gough HG. Some Factors Related to Men's Stated Willingness to Use a Male Contraceptive Pill. The Journal of Sex Research. 1979;15(1):27-37.

231.Ringheim K. Evidence for the acceptability of an injectable hormonal method for men. Fam Plann Perspect. juin 1995;27(3):123-8.

232.Glasier AF, Anakwe R, Everington D, Martin CW, van der Spuy Z, Cheng L, et al. Would women trust their partners to use a male pill? Hum Reprod. mars 2000;15(3):646-9.

233.Martin CW, Anderson RA, Cheng L, Ho PC, van der Spuy Z, Smith KB, et al. Potential impact of hormonal male contraception: cross-cultural implications for development of novel preparations. Hum Reprod. mars 2000;15(3):637-45.

234.Weston GC, Schlipalius ML, Bhuinneain MN, Vollenhoven BJ. Will Australian men use male hormonal contraception? A survey of a postpartum population. Med J Aust. 4 mars 2002;176(5):208-10.

235.Weston GC, Schlipalius ML, Vollenhoven BJ. Migrant fathers and their attitudes to potential male hormonal contraceptives. Contraception. nov 2002;66(5):351-5.

236.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. févr 2005;20(2):549-56.

237.Heinemann K, Saad F, Wiesemes M, Heinemann LAJ. Expectations toward a novel male fertility control method and potential user types: results of a multinational survey. J Androl. avr 2005;26(2):155-62.

238.Marcell AV, Plowden K, Bowman SM. Exploring older adolescents' and young adults' attitudes regarding male hormonal contraception: applications for clinical practice. Hum Reprod. nov 2005;20(11):3078-84.

239.Meriggiola MC, Cerpolini S, Bremner WJ, Mbizvo MT, Vogelsong KM, Martorana G, et al. Acceptability of an injectable male contraceptive regimen of norethisterone enanthate and testosterone undecanoate for men. Hum Reprod. août 2006;21(8):2033-40.

240.Zhang L, Shah IH, Liu Y, Vogelsong KM, Zhang L. The acceptability of an injectable, once-a-month male contraceptive in China. Contraception. mai 2006;73(5):548-53.

241.Amory JK, Page ST, Anawalt BD, Matsumoto AM, Bremner WJ. Acceptability of a combination testosterone gel and depomedroxyprogesterone acetate male contraceptive regimen. Contraception. mars 2007;75(3):218-23.

242.Solomon H, Yount KM, Mbizvo MT. « A shot of his own »: the acceptability of a male hormonal contraceptive in Indonesia. Cult Health Sex. févr 2007;9(1):1-14.

243.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. juill 2009;35(3):161-5.

244. Walker S. Attitudes to a male contraceptive pill in a group of contraceptive users in the UK. Journal of Men's Health. 15 août 2011;8(4):267-73.

245.Roth MY, Shih G, Ilani N, Wang C, Page ST, Bremner WJ, et al. Acceptability of a transdermal gel-based male hormonal contraceptive in a randomized controlled trial. Contraception. oct 2014;90(4):407-12.

246.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.

247.Vera Cruz G, Humeau A, Moore PJ, Mullet E. Identifying determinants of Mozambican men's willingness to use a male contraceptive pill. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2019;24(4):266-73.

248.Cartwright AF, Lawton A, Brunie A, Callahan RL. What About Methods for Men? A Qualitative Analysis of Attitudes Toward Male Contraception in Burkina Faso and Uganda. Int Perspect Sex Reprod Health. 25 sept 2020;46:153-62.

249.Lacasse K, Jackson TE. Conformity to masculine norms predicts US men's decision-making regarding a new male contraceptive. Cult Health Sex. oct 2020;22(10):1128-44.

250.Nguyen BT, Farrant MT, Anawalt BD, Yuen F, Thirumalai A, Amory JK, et al. Acceptability of oral dimethandrolone undecanoate in a 28-day placebo-controlled trial of a hormonal male contraceptive prototype. Contraception. 2020;102(1):52-7.

251.Sax MR, Hurley EG, Rossi RA, Thakore S, Hasija A, Sroga-Rios J. Young Adult Males' Perspectives of Male Hormonal Contraception. South Med J. févr 2021;114(2):73-6.

252.Oudshoorn N, Akrich M, Le Doaré H. Contraception masculine et querelles de genre. Les Cahiers du Genre. 1999;25(1):139-66.

253.Oudshoorn N. On Masculinities, Technologies, and Pain: The Testing of Male Contraceptives in the Clinic and the Media. Science, Technology, & Human Values. 1 avr 1999;24(2):265-89.

254.Oudshoorn N. "Astronauts in the Sperm World": The Renegotiation of Masculine Identities in Discourses on Male Contraceptives. Men and Masculinities. avr 2004;6(4):349-67.

255.Castro-Vázquez G, Kishi I. Silence, Condoms, and Masculinity: Heterosexual Japanese Males Negotiating Contraception. Men and Masculinities. oct 2007;10(2):153-77.

256.Kalampalikis N, Buschini F. La contraception masculine médicalisée : enjeux psychosociaux et craintes imaginaires. Nouvelle revue de psychosociologie. 20 nov 2007;n° 4(2):89-104.

257.Desjeux C. Histoire et actualité des représentations et pratiques de contraception masculine. Autrepart. 28 déc 2009;n° 52(4):49-63.

258.Desjeux C. Histoire de la contraception masculine [L'expérience de l'Association pour la recherche et le développement de la contraception masculine (1979-1986)]. 2010 [cité 5 mai 2021]; Disponible sur: https://isidore.science/document/10.3406/caf.2010.2532

259.Desjeux C. La « contraception masculine » aujourd'hui. Une réalité plurielle. In: Soufir J-C, Mieusset R, éditeurs. La contraception masculine [Internet]. Paris: Springer; 2013 [cité 8 mai 2021]. p. 3-30. (L'homme dans tous ses états). Disponible sur: **https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0346-3_1**

260.Desjeux C. La contraception du côté des hommes. L'émergence d'une « conscience masculine ». In: Soufir J-C, Mieusset R, éditeurs. La contraception masculine [Internet]. Paris: Springer; 2013 [cité 12 mai 2021]. p. 179-90. (L'homme dans tous ses états). Disponible sur: **https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0346-3_12**

261.Shih G, Dubé K, Sheinbein M, Borrero S, Dehlendorf C. He's a Real Man: A Qualitative Study of the Social Context of Couples' Vasectomy Decisions Among a Racially Diverse Population. Am J Mens Health. 1 mai 2013;7(3):206-13.

262.Welzer-Lang D. La contraception masculine, ARDECOM et les groupes d'hommes, prémisses de l'évolution des rapports sociaux de genre [Internet]. Hyper Article en Ligne - Sciences de l'Homme et de la Société; 2013 [cité 5 mai 2021]. Disponible sur: **https://isidore.science/document/10670/1.xthbt5**

263.Dismore L, Van Wersch A, Swainston K. Social constructions of the male contraception pill: When are we going to break the vicious circle? J Health Psychol. 1 mai 2016;21(5):788-97.

264.Wilson AD. "Put It in Your Shoe It Will Make You Limp": British Men's Online Responses to a Male Pill. The Journal of Men's Studies. 1 oct 2018;26(3):247-65.

265.Campo-Engelstein L, Kaufman S, Parker WM. Where Is the Pill for the "Reproductive Man?": A Content Analysis of Contemporary US Newspaper Articles. Men and Masculinities. 1 juin 2019;22(2):360-79.

266.Schmidhauser V, Schweizer A. La contraception masculine: ça fait mâle? 21 janv 2021 [cité 5 mai 2021]; Disponible sur: **https://isidore.science/document/10670/1.03u75o**

267.Chabot M. Les hommes ne font que passer. Autogestions. 1985;19(20):31-3.

268.Gardey D. Les sciences et la construction des identités sexuées. Annales Histoire, Sciences Sociales. 1 mai 2006;61e année(3):649-73.

269.Ventola C. Le genre de la contraception : représentations et pratiques des prescripteurs en France et en Angleterre. Cahiers du Genre. 4 avr 2016;n° 60(1):101-22.

270.Andro A (ed), Loû A (ed) D du. Régulation des naissances et santé sexuelle : où sont les hommes ? [Internet]. Horizon Pleins Textes; 2009 [cité 5 mai 2021]. Disponible sur: **https://isidore.science/document/10670/1.tear5d**

271.Stratonovitch C. Genre et médecine. Chimeres. 2009;n° 69(1):135-47.

272.Ventola C. Prescrire un contraceptif : le rôle de l'institution médicale dans la construction de catégories sexuées. Genre, sexualité & société [Internet]. 1 déc 2014 [cité 8 mai 2021];(12). Disponible sur: http://journals.openedition.org/gss/3215

273.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. juill 2015;92(1):46-54.

274.Casey FE, Sonenstein FL, Astone NM, Pleck JH, Dariotis JK, Marcell AV. Family Planning and Preconception Health Among Men in Their Mid-30s: Developing Indicators and Describing Need. Am J Mens Health. 1 janv 2016;10(1):59-67.

275.Roux A, Ventola C, Bajos N. Des experts aux logiques profanes : les prescripteurs de contraception en France. Sciences sociales et sante. 22 sept 2017;Vol. 35(3):41-70.

276.Wilson AD, Fylan F, Gough B. Marginalisation of men in family planning texts: An analysis of training manuals. Health Education Journal. 1 juin 2018;77(4):387-97.

277.Chernick LS, Siden JY, Bell DL, Dayan PS. A Qualitative Assessment to Understand the Barriers and Enablers Affecting Contraceptive Use Among Adolescent Male Emergency Department Patients. Am J Mens Health. 1 janv 2019;13(1):1557988319825919.

278.De Guibert-Lantoine C, Leridon H. La contraception en France : un bilan après 30 ans de libéralisation. Population. 1998;53(4):785-811.

279.Bajos N, Ferrand M. L'avortement à l'âge de raison. Mouvements. 2001;no17(4):99-105.

280.Bajos N, Ferrand M. La contraception, levier réel ou symbolique de la domination masculine. Sciences Sociales et Santé. 2004;22(3):117-42.

281.Bajos N, Ferrand M. 14. Contraception et avortement [Internet]. Femmes, genre et sociétés. La Découverte; 2005 [cité 5 mai 2021]. Disponible sur: **http://www.cairn.info/femmes-genre-et-societes--9782707144126-page-114.htm**

282.Jacquemart A. Quand le militantisme trouble l'identité de genre. Terrains travaux. 2006;n° 10(1):77-90.

283.Jaspard M. III / Révolution sexuelle ou révolution des rapports entre les sexes ? Des années 1960 aux années 2010. Reperes. 30 mai 2017;47-76.

284.Asselin I. Contraception, IVG : panorama actuel [Internet]. Ordres et désordres dans la sexualité, la conjugalité, la parentalité. Érès; 2019 [cité 5 mai 2021]. Disponible sur: **http://www.cairn.info/ordres-et-desordres-dans-la-sexualite--9782749264493-page-101.htm**

285.Castelain-Meunier C. Paternité, virilité et identité [Internet]. La problématique paternelle. Érès; 2001 [cité 5 mai 2021]. Disponible sur: http://www.cairn.info/la-problematique-paternelle--9782865869121-page-169.htm

286.Devreux A-M. Les résistances des hommes au changement social : émergence d'une problématique. Cahiers du Genre. 2004;n° 36(1):5-20.

287.Devreux A-M. Des hommes dans la famille. Actuel Marx. 2005;n° 37(1):55-69.

288.Blais M-C. Réinventer la paternité ? Le Debat. 31 mai 2018;n° 200(3):190-208.

289.Nieschlag E. Male Hormonal Contraception: Love's Labour's Lost? The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1 juin 2009;94(6):1890-2.

290. Dorman E, Bishai D. Demand for male contraception. Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research. 1 oct 2012;12(5):605-13.

291. Spencer B. La contraception pour les hommes — une cause perdue ? Basic Clin Androl. sept 2012;22(3):205-10.

292. Campelia GD, Abbe C, Nickels LM, McElmeel E, Amory JK. “Shared risk”: Reframing risk analysis in the ethics of novel male contraceptives,. Contraception. 1 août 2020;102(2):67-9.

293. Abbe C, Roxby AC. Assessing safety in hormonal male contraception: a critical appraisal of adverse events reported in a male contraceptive trial. BMJ Sex Reprod Health. 1 avr 2020;46(2):139-46.

294. Hodson N. Adverse effects of Male Contraception: How Much is Too Much? [Internet]. BMJ Sexual & Reproductive Health blog. 2019 [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: **https://blogs.bmj.com/bmjsrh/2019/12/04/adverse-effects-male/**

295. Health Decisions. Clinical Evaluation of Daily Application of Nestorone® (NES) and Testosterone (T) Combination Gel for Male Contraception [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 avr [cité 27 mai 2021]. Report No.: NCT03452111. Disponible sur: **https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03452111**

296. Health Decisions. Injectable DMAU for Male Contraception: Safety and Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Single IM or SC DMAU Injection Dose Escalation Study in Healthy Male Volunteers [Internet]. clinicaltrials.gov; 2019 août [cité 27 mai 2021]. Report No.: NCT02927210. Disponible sur: **https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02927210**

297. Health Decisions. A Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial of Spermatogenesis Suppression After Oral Administration of Dimethandrolone Undecanote (DMAU) Alone or With Levonorgestrel (LNG) for 12 Weeks Versus Placebo Alone in Normal Men [Internet]. clinicaltrials.gov; 2019 août [cité 27 mai 2021]. Report No.: NCT03455075. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03455075

Annexe 1 : Méthodes et freins médicaux potentiels identifiés dans les articles de type « revue de la littérature ».

Références	Méthodes identifiées	Thèmes et sous thèmes identifiés (freins potentiels)
Varma et al. 2021	Plantes aux propriétés contraceptives chez l'homme - Plantes aux propriétés spermicides - Plantes agissant sur la spermatogenèse - Plantes agissant sur les cellules de Sertoli - Plantes agissant sur les cellules de Leydig - Plantes inhibant la mobilité des spermatozoïdes	Manque d'investissement dans la recherche
Abbe et al. 2020	Contraception hormonale masculine - Androgènes seuls - Associations androgène + progestatif - Antagonistes de la GnRH - Androgènes de synthèse Méthodes déférentielles - RISUG® - Vasalgel® Adjudin Inhibiteur de EPPIN Les agents agissant sur la voie de la vitamine A JQ1 Inhibiteur des canaux calciques	Effets secondaires à courts termes - Androgéniques - Psychologiques Effets secondaires à long terme - Cardiovasculaires - Santé osseuse Acceptabilité - Modalité d'administration - Durée de la phase inhibitrice - Acceptabilité des effets secondaires Efficacité - Rebond de spermatogenèse - Variabilité interindividuelle Manque d'investissement dans la recherche
Adewole et al. 2020	Plantes utilisées comme traitement du paludisme aux potentielles propriétés contraceptives	Aucun
Amory 2020	Contraception hormonale masculine - Androgènes seuls - Association androgène + progestatif Gossypol Triptolide Adjudin	Efficacité - Variabilité interindividuelle Acceptabilité - Modalité d'administration Effets secondaires à long terme - Androgéniques

	H2-Gamendazole Inhibiteur de EPPIN JQ1 Les agents agissant sur la voie de la vitamine A Inhibiteur des canaux calciques Gendarussa Silodosine Méthodes déférentielles - RISUG® - Vasalgel® - Bouchons de silicone - Bouchons de polyuréthane	- Psychologiques - Toxicité - Sexuels Effets secondaires à long terme - Cardiovasculaires Acceptabilité des effets secondaires Réversibilité
Kent et al. 2020	Dérivés du lonidamine - Adjudin - H2-Gamendazole JQ1 Méthodes épididymaires - Inhibiteur de la protéine EPPIN - Cyclosporine A - FK506 Gènes cibles potentiels	Effets secondaires à court terme - Androgéniques - Toxicité Effets secondaires à long terme - Cardiovasculaires Réversibilité
Tcherdukian et al. 2020	Contraception hormonale masculine - Androgènes seuls - Associations androgène + progestatif - Androgènes de synthèse Contraception masculine thermique - Sous-vêtement spécifique Méthodes déférentielles Méthodes épididymaires - Inhibiteurs de la protéine EPPIN Cibles potentielles - Indénopyridines - Dérivés du lonidamine - Les agents agissant sur la voie de la vitamine A - Canaux ioniques - Protéines de la famille ADAM	Effets secondaires à court terme - Androgéniques Acceptabilité - Délai de la phase inhibitrice

Thirumalai et al. 2020	Contraception hormonale masculine - Androgènes seuls - Associations androgène + progestatif - Antagonistes de la GnRH - Androgènes de synthèse	Effets secondaires à court terme - Androgéniques - Psychologiques - Sexuels - Acceptabilité des effets secondaires Effets secondaires au long cours - Cardiovasculaires Acceptabilité - Modalités d'administration - Délai de la phase inhibitrice Manque d'investissement dans la recherche - Industrie pharmaceutique absente Efficacité - Variabilité interindividuelle - Rebond de spermatogenèse
Wisniewski et al. 2020	Contraception hormonale masculine - Androgènes seuls - Associations androgène + progestatif Les agents agissant sur la voie de la vitamine A H2-Gamendazole Adjudin Les antagonistes des récepteurs alpha-1-adrénergiques Les méthodes déférentielles Gossypol JQ1	Effets secondaires à court terme - Androgéniques Effets secondaires au long cours - Cardiovasculaires Réversibilité
Yuen et al. 2020	Contraception hormonale masculine - Associations androgène + progestatif - Analogues de la GnRH - Androgènes seuls	Efficacité - Variabilité interindividuelle - Rebond de spermatogenèse Acceptabilité - Modalité d'administration - Délai de la phase inhibitrice - Surveillance par spermogramme Manque d'investissement dans la recherche - Moyens humains - Industrie pharmaceutique absente Effets secondaires à court termes - Androgéniques

		- Psychologiques - Sexuels Effets secondaires à long terme : cardiovasculaires
Arifuzzaman et al. 2019	Contraception hormonale masculine - Androgènes seuls - Association androgènes + progestatif Plantes et extraits de plantes aux propriétés contraceptives Cibles potentielles non hormonales - Serine/thréonine kinase - Protéines, canaux ioniques et enzymes des spermatozoïdes - DNA methyltransférases - Enzymes en jeu dans la modification des histones (dont histone déméthylase) Adujdin et Gamendazole Indopyridine Agents agissant sur la voie de la vitamine A JQ1 Inhibiteur de la calcineurine Agonistes cholinergiques Miglustat Inhibiteur du GAPDHS Inhibiteur des canaux ioniques Inhibiteur de EPPIN Méthodes déférentielles : RISUG®	Manque d'investissement dans la recherche - Moyens humains (manque d'intérêt) Effets secondaires - Toxicité Réversibilité
Fang et al 2019	Contraception masculine thermique - Bains chauds - Dispositifs chauffants externes - Sous-vêtements isolants	Aucun
Gava et al. 2019	Contraception hormonale masculine - Androgènes seuls - Association androgène + progestatif - Antagonistes de la GnRH - Androgènes de synthèse	Effets secondaires à court terme - Androgéniques - Sexuels - Psychologiques Acceptabilité - Modalités d'administration Efficacité - Variabilité interindividuelle Réversibilité

Karachitos et al. 2019	Contraception hormonale masculine VDAC3	Effets secondaires à court terme - Androgéniques - Psychologique Acceptabilité : Délai de la phase inhibitrice
Long et al. 2019	Contraception hormonale masculine - Androgène seule - Associations androgène + progestatif - Androgènes de synthèse Les agents agissant sur la voie de la vitamine A JQ1 H2-Gamendazole Adjudin Les inhibiteurs de EPPIN Les inhibiteurs des canaux ioniques Les inhibiteurs de la serine/thréonine protéine kinase Les agents ciblant les protéines de la famille ADAMs Gossypol Triptolide Gendarussa Les méthodes déférentielles - RISUG® - Vasagel®	Manque d'investissement dans la recherche Acceptabilité - Modalités d'administration Effets secondaires à court terme - Sexuels - Psychologiques - Acceptabilité des effets secondaires - Toxicité Efficacité - Rebond de spermatogenèse - Variabilité interindividuelle Réversibilité
Reynolds-Wright et al. 2019	Contraception hormonale masculine - Androgènes seuls - Associations androgène + progestatif - Les analogues de la GnRH - Les androgènes de synthèse Gossypol Les agents agissant sur la voie de la vitamine A Les inhibiteurs de la famille BRDT Les dérivés de la lonidamine - Gamendazole - Adjudin Contraception masculine thermique Inhibiteur de la protéine EPPIN Les méthodes déférentielles - RISUG®	Réversibilité Effets secondaires à court termes - Toxicité - Sexuels - Androgéniques Effets secondaires au long cours - Cardiovasculaires Manque d'investissement dans la recherche Acceptabilité - Modalité d'administration - Durée de la phase inhibitrice - Suivi médical

	- Vasagel® Les antagonistes des récepteurs alpha-1-adrénergiques	
Thirumalai et al. 2019	Contraception hormonale masculine - Androgènes seuls - Associations androgène + progestatif - Antagonistes de la GnRH - Androgènes de synthèse Les méthodes déférentielles - RISUG® - Vasagel® Inhibiteur de la protéine EPPIN Indénopyridines Dérivés de la lonidamine - Adjudin - H2-Gamendazole Agents agissant sur la voie de la vitamine A	Effets secondaires à court terme - Acceptabilité des effets secondaires - Androgéniques - Psychologiques - Sexuels - Toxicité Effets secondaires au long cours Manque d'investissement dans la recherche - Absence de l'industrie pharmaceutique Acceptabilité - Modalités d'administration Efficacité - Variabilités interindividuelles Réversibilité
Drevet 2018	Méthodes épididymaires - Inhibiteur de la protéine EPPIN - Inhibiteur de la protéine CRISP1 - Inhibiteur de la protéine P34H - Inhibiteur de la protéine SFP2 - Inhibiteur de la calcineurine - Antagonistes des alpha-1-adrénorécepteurs - Inhibiteur de SPAM1 - Inhibiteur de SED1 - Inhibiteur de la protéine HE6 - Peroxyde d'hydrogène - Inhibition des spermatozoïdes à réguler leur volume	Manque d'investissement dans la recherche - Moyens humains - Absence de l'industrie pharmaceutique
Frankiewicz et al. 2018	Contraception hormonale masculine - Androgènes seuls - Associations androgène + progestatif - Analogues de la GnRH Gossypol Dérivés de la lonidamine - Adjudin - H2-Gamendazole Agents agissant sur la voie de la vitamine A	Effets secondaires à court terme - Androgéniques - Psychologiques - Toxicité Efficacité Manque d'investissement dans la recherche - Absence de l'industrie pharmaceutique

	Les méthodes déférentielles - RISUG® - Vasagel® - Bouchons de silicone	
Khourdaji et al. 2018	La contraception hormonale masculine - Androgènes seuls - Associations androgène + progestatif Gossypol Les agents agissant sur la voie de la vitamine A Les antagonistes des récepteurs alpha-1-adrénergiques Adjudin Les inhibiteurs de EPPIN JQ1 Méthodes déférentielles - RISUG®, Vasalgel® - Bouchons de polyuréthane - Bouchons de silicone - Shug - Hydrogel	Efficacité - Variabilité interindividuelle - Rebond de spermatogenèse Effets secondaires à court terme - Androgéniques - Psychologiques - Toxicité - Sexuels Effets secondaires à long terme - Cardiovasculaires Réversibilité Acceptabilité - Durée de la phase inhibitrice
Page et al. 2018	Contraception hormonale masculine - Androgènes seuls - Associations androgène + progestatif - Androgènes de synthèse	Efficacité - Rebond de spermatogenèse - Variabilités interindividuelles Acceptabilité - Surveillance par spermogramme Effets secondaires à court terme - Androgéniques - Psychologiques Effets secondaires à long terme - Cardiovasculaires et thromboemboliques
Zitzmann 2018	Contraception hormonale masculine - Androgènes seuls - Associations androgène + progestatif	Efficacité - Variabilité interindividuelle Effets secondaires à court terme - Androgéniques Effets secondaires à long terme - Cardiovasculaires

Annexe 2 : Description des essais cliniques et études d'acceptabilité

Références	Population	Evaluation	Intervention	Principaux résultats
Steinberger et al. 1977 (40)	16 H	Suppression de la spermatogenèse	Phase inhibitrice : ET IM 200 mg 2/sem pdt 2 sem puis 1/sem pdt 2 sem puis 1/sem pdt 1 mois. Phase maintien de oligo ou de azoo : différents intervalles (ttes 3 sem, ttes 2 sem, ou tous les 10-12 jours) pdt 1 an	Dose minimale pour maintenir azoo ou oligo 1 à 5 M/mL = 1 injection ttes les 2 sem ↑ ++ de T pdt 1ère phase
Cunningham et al. 1979 (41)	20 H ,17 H ont terminé l'étude	Suppression de la spermatogenèse	ET IM 200 mg 1/sem pdt 12 sem puis ET 200 mg IM toutes 3 sem pdt 36 sem	11/19 H oligo <1 M/mL à S12 1/17 H oligo <1 M/mL avec injections ttes les 3 sem
Swerdloff et al. 1979 (42)	39 H	Suppression de la spermatogenèse	Grp A : ET IM 200 mg 1/sem Grp B : ET IM 200 mg ttes 2 sem Pdt 16 à 20 sem	Grp A : 12/17 oligo <5M/mL Grp B : 10/22 oligo <5M/mL
Palacios et al. 1981 (43)	39 H	Effet sur le VT (volume testiculaire)	ET IM 200 mg 1/sem ou ttes 2 sem pdt 4 mois	↓ 2,1% à 19% du VT grp ET 1/sem et de 3,1% à 16,5% grp ET ttes les 2 sem. Corrélée à ↓ concentration spz. Réversible à arrêt du ttt
Matsumoto 1990 (44)	51 H Grp placebo 12H	Suppression de la spermatogenèse + Effets 2ndaires	ET IM 25 mg ou 50 mg ou 100 mg ou 300 mg 1/sem, pdt 6 mois	Azoo = 5/10 grp 100 et 6/10 grp 300 Effets 2ndaires : T > valeurs physiologiques, acné, trb comportement, ↑ Ht, prise poids.
World Health Organization 1990 (13)	271 couples	Efficacité contraceptive	ET IM 200 mg 1/sem pdt 18 mois Phase inhibitrice 6 mois puis phase d'efficacité contraceptive 12 mois si azoo	58% couples entrés dans phase d'efficacité contraceptive. 1 grossesse pdt phase d'efficacité contraceptive/1486 mois d'exposition. Indice de Pearl = 0.8
Anderson et al. 1992 (45)	31 H	Effets sur sexualité et humeur	ET IM 200 mg 1/sem pdt 8 sem Grp placebo : placebo 1/sem pdt 4 sem puis ET 200 mg 1/sem pdt 4 sem	↑ score SES 2 pdt ttt (SES 2 = échelle de stimulation psycho sexuelle). Pas de modif autres paramètres (désir sexuel, masturbation, érection, humeur …)
Wallace et al. 1992 (46)	30 H	Capacités fécondantes des spz résiduels chez H avec oligo	ET IM 200mg 1/sem pdt 53 sem ?	2 grossesses (1 rebond de spermatogenèse chez 1 sujet azoo les sem précédentes et 1 oligo entre 2 et 3 M/mL, HOP test précédent date présumée de conception = pénétration de 0%) →Capacité résiduelle des spz à pénétrer ZP malgré ↓ apparente du HOP test
Arsyad 1993 (47)	21 H	Capacités fécondantes spz chez H avec oligo	ET IM 50 mg 1/sem (n=7) ou 100 mg 1/sem (n=7) pdt 6 mois Grp placebo n=7	↓ significative de mobilité, vitalité, intégrité mbr et capacité de pénétration dans grp ttt. Réversible après 1 an

Wallace et al. 1993 (48)	28 H		Différences entre R et NR	ET IM 200mg 1/sem pdt 6 mois	↓ FSH et LH < limite détectable = dans 2 grp, ↑ T et E2 = dans 2 grp. ↓ inhibine B = dans 2 grp
Wallace et al. 1993 (49)	30 H		Effets 2ndaires sur la prostate	ET IM 200 mg 1/sem pdt 18 mois	Pas d'↑ vol prostate à examen clinique. Pas de modif du PSA. Petite ↑ diam transv de prostate à écho d'en moy 14,6 % (4/5 H ayant terminé l'étude)
Young et al. 1993 (50)	21 H		Effets sur la composition corporelle et la force musculaire	ET IM 200mg 1/sem pdt 6 mois Grp placebo n=8	↑ masse maigre totale env 9,6 % ↓ masse grasse env 16,2 % ↑ DMO colonne vertébrale, pelvis, côtes et fémurs, ↓ DMO crâne. ↑ force musculaire
Bagatell et al. 1994 (51)	19 H		Effets 2ndaires métaboliques et comportementaux	ET IM 200mg 1/sem pdt 20 sem	↓ HDL, ↓ apoprotéine A1, ↓ calcémie, calciurie inchangée, ↑ PTH, petite ↓ 25 OH VitD, acné, prise de poids
Anderson et al. 1995 (52)	63 H		Effets sur le bilan lipidique	ET IM 200mg 1/sem pdt 12 mois	↓ HDL et ↑ ratio LDL/HDL Pas modif CT, LDL ni TG
Anderson et al. 1995 (53)	32 H		Effets 2ndaires hémostatiques	ET IM 200mg 1/sem pdt 52 sem	↓ fibrinogène, ↑ Hb et Ht, ↑ transitoire AT III et prothrombine fragment F1+2. Pas d'↑ marquée de l'état prothrombotique.
Handelsman et al. 1995 (54)	271 H		Différences entre R et NR	ET IM 200 mg 1/sem pdt 6 mois	Inhibition spermatogenèse et taux récupération + rapide chez R. Proportion azoo + importante dans centres chinois. Âge, poids, taille, IMC, VT, concentration spz, mobilité, morpho spz et T = entre R et NR
Liu et al. 1995 (55)	11 H		Capacités des spz à se fixer à ZP lors d'une oligo	ET IM 200 mg 1/sem pdt 18 mois	↓ nbr spz se fixant à ZP chez H avec oligo mais ce nbr reste élevé et pour la ½ des H avec oligo, ce nbr est = à échantillon contrôle. Capacité pénétration ZP inchangée
Meriggiola et al. 1995 (56)	36 H		Effet sur HDL	ET IM 200 mg 1/sem pdt 1 an	↓ HDL ds 3 grp de 15 à 25 %. ↓ chez 78% des H à 3 mois, 83% des H à 6 mois, 94% des H à 9 mois et 97% des H à 12 mois. Réversible à 1 mois après arrêt ttt
World Health Organization 1995 (57)	Etude 1 : 271 H Etude 2 : 399 H		Pourcentage d'H traités par ET qui atteignent oligo	ET IM 200 mg 1/sem pdt 18 mois	Etude 1 : Azoo : 69,8% des H dont 60 % non asiatiques et 91,4% asiatiques Etude 2 : Oligo < 5M/mL 91,6% des H non asiatiques et 95,7% des H asiatiques
Anderson et al. 1996 (58)	33 H		Différences entre R et NR	ET IM 200 mg 1/sem pdt 18 mois	T, T libre et T non liée à SHBG, SHBG, FSH et LH = dans les 2 grp. Pas de différence de PK (pharmacocinétique) de ET entre R et NR. Pic de T jusqu'à 5 fois > aux valeurs de départ
Anderson et al. 1996 (59)	33 H		Différences entre R et NR	ET IM 200 mg 1/sem pdt 18 mois	5α-réductase > chez NR que R pdt ttt. ↑ DHT dans 2 grp, > chez NR. Ratio DHT/T > chez NR→Hypothèse + grande activité de 5α-réductase chez NR au cours ttt par ET entrainant + grande disponibilité de DHT, suffisante pour maintenir spermatogenèse

Wu et al. 1996 (60)	271 H	Effets 2ndaires physiques, métaboliques et comportementaux	ET IM 200 mg 1/sem pdt 18 mois	15 arrêts pour douleur ou inconfort lié à injection. ↑ acné chez 29,5% (dont 9 arrêts ttt). Prise poids n=12 dont 2 arrêts. ↑ fatigue n=22 dont 1 arrêt. ↑ agressivité n=7 dont 3 arrêts. Trb humeur n=4 dont 1 arrêt (dépression). ↓ libido n=4, ↑ libido n=8. Trb sommeil n= 3. ↓ VT n=2. ↑ muscles n=2. Gynécomastie n=9. Prb prostate (vol ou autres) n=8. Prise poids de 5% après 360 j. ↑ TA de 3,3% (cliniquement non significative). ↓ VT jusqu'à 19,5%. ↑ Hb et Ht de 7,6 et 6,4 %. ↓ urée et ↑ créatinine. ↑ ASAT de 36% et ALAT de 51% chez sujets chinois mais restant dans valeurs physiologiques. ↓ CT de 6% et ↓ HDL de 18% (uniquement chez sujets non chinois)
World Health Organization 1996 (14)	399 couples	Efficacité contraceptive	ET IM 200 mg 1/sem. Phase inhibitrice puis phase d'efficacité contraceptive, si azoo ou oligo <5M/ml pdt 12 mois	Taux de grossesse totale pour azoo ou oligo comprise entre 0 et 3M/mL = 1,4 pour 100 personnes par année
Alexander et al. 1997 (61)	10 H + Grp contrôle n=20	Effets sur humeur et libido	ET IM 200 mg 1/sem pdt 18 mois	ET entraine + grand éveil sexuel et + plaisir à stimulation audio sexuelle. ↑ attention à un stimuli audio sexuel. Pas de modif humeur
Anderson et al. 1997 (62)	33 H	Différences entre R et NR	ET IM 200 mg 1/sem pdt 18 mois	↓ excrétion urinaire épitestostérone, ↑ ratio T/épitestostérone urinaire, ↓ 17OHprogestérone = dans 2 grp. ↓ DHAS sang et DHA urinaire dans grp R non observée chez NR. Différence non significative entre 2 grp
Anderson et al. 1997 (63)	33 H	Différences entre R et NR	ET IM 200 mg 1/sem pdt 18 mois	↑ DHT dans liquide séminal chez H oligo à partir de S16, non retrouvée chez azoo. ↑ excrétion sébum = dans 2 grp → + grande activité de 5α-réductase 2 induite par ET exogène pourrait expliquer différence entre R et NR
Wang et al. 1997 (64)	12 H (8 analysés)*	Capacités fonctionnelles des spz résiduels au cours d'une oligo	ET IM 200 mg 1/sem pdt 15 mois	Pas de modif fonctions des spz résiduels (mobilité, morpho, réaction acrosomale, hyperactivation et capacité franchir ZP, capacité pénétration et fusion de l'ovocyte) *2 exclus car concentration spz >20M/mL et 2 car <0,1M/mL
Alexander et al. 1998 (65)	10 H + Grp contrôle n=19	Effets sur les capacités cognitives	ET IM 200 mg 1/sem pdt 18 mois	Pas de modif observée en dehors d'une meilleure capacité visuo-spatiale.
Wang et al. 1998 (66)	9 H asiatiques, 8 caucasiens	Différences de réponse entre asiatiques et caucasiens	Perfusion continue de T à différents dosages 0, 7, 14 et 28 mg IV pdt 48h	Sécrétion pulsatile LH + diminuée chez asiatiques que chez caucasiens à dose faible de T. À dose + élevée, pas différence entre les grp. Pas de différence entre les grp concernant sécrétion pulsatile de FSH

Zhengwe et al. 1998 (67)	10 H ayant le projet de réaliser une vasectomie	Effets sur la spermatogenèse	5/10 ET 200 mg IM 1/sem pdt 19 à 24 sem, 5/10 vasectomie directe.	Résultats BT : ↓ spermatogonies B (9,8% du nbr de départ) chez H traités avec ET. ↓ spermatocytes, spermatides rondes et allongées. Grande variabilité interindividuelle dans cette suppression des spermatogonies B et des cellules germinales + tardives sans relation avec le temps pour atteindre azoo.
Amory et al. 2001 (68)	51 H	Différences entre R et NR	ET IM 25mg n=10 ou 50 mg n= 9 ou 100 mg n= 10 ou 300 mg n= 10 ou placebo n=12. 1/sem pdt 6 mois	Ni FSH ni LH ni concentration de T quotidienne ou mensuelle ne permettent d'expliquer la différence entre R et NR.
Sjögren et al. 2001 (69)	25 H	Effets sur le bien-être physique, sexuel et mental	ET IM 200 mg IM 1/sem pdt 1 an	10/22 rapportent + de « vigueur », 6 + de plaisir en général dans la vie et 4 se sentaient + forts physiquement. 8/22 se sentaient + agressifs ou irritables. Pas d'effet sur désir sexuel, fonctions sexuelles ou orgasmes. Rétrospectivement, 14 H jugent avoir ↑ désir sexuel pdt ttt et 5 ↑ masturbation
Yu et al. 2001 (70)	75 H	Différence entre R et NR	ET IM 200 mg 1/sem Grp contrôle : n=106	54 H azoo, 7 H oligo <1M/ml et 14 NR. Allèle G du gène CYP3A4 absent chez H azoo et oligo mais différence non significative vs grp contrôle. Répétition triplets CAG ou GGC du gène du AR = entre azoo, oligo, NR et grp contrôle
O'Connor et al. 2002 (71)	30 H	Effets 2ndaires sur l'agressivité et l'humeur	ET IM 200 mg 1/sem pdt 8 sem	Pas de modif observée sur agressivité ni humeur pdt ttt par ET à doses supraphysiologiques chez H eugonadiques
Veldhuis et al. 2005 (72)	38 H (22 caucasiens et 16 asiatiques)	Différence de réponse entre asiatiques et caucasiens.	KTCZ 1000mg 1 fois puis 400mg 4/j + DEX 0,75mg 2/j n=18 (11 caucasiens et 8 asiatiques) pdt 5j. Vs placebo n=18 (11 caucasiens et 8 asiatiques) pdt 5j	LH, T, E2 et SHBG = entre 2 grp pdt ttt (situation de privation androgénique). Pulsatilité LH pdt ttt : H asiatiques ont pics LH + nbreux, moins intenses mais associés à + grandes concentrations de LH que H caucasiens
L'undécanoate de testostérone seul				
Nieschlag et al. 1978 (83)	7 H	Suppression de la spermatogenèse	UT *per os* 80mg 3/j pdt 10 à 12 sem	1/7 H azoo, le reste n'ayant pas atteint le seuil de oligo <3M/mL
Zhang et al. 1999 (73)	32 H	Suppression de la spermatogenèse	Grp I : UT 500 mg IM 1/mois n= 13, Grp II : UT 1000 mg IM 1/mois n=12, Grp III : placebo n=7. Pdt 16 sem	11/12 H azoo et 1 oligo <1M/mL dans grp I. Tous devenus azoo dans grp II
Gu et al. 2003 (74)	308 couples	Efficacité contraceptive	UT IM 500 mg 1/mois pdt 12 mois (6 mois de phase inhibitrice et 6 mois de phase d'efficacité contraceptive) après dose initiale de 1000 mg UT	Rebond de spermatogénèse chez 6 H entrés dans phase d'efficacité contraceptive 1 grossesse survenue soit taux d'échec de 2,3 sur 100 couples
O'Connor et al. 2004 (75)	28 H	Effets 2ndaires psycho comportementaux	Grp I : UT IM 1000 mg à S0, période de wash out S8 puis placebo à S16 Grp II : placebo S0 puis période de wash out S8 puis UT 1000 mg S16	↑ colère et hostilité pdt ttt, ↓ fatigue dans grp ttt Plus grande valeur observée pour item tension-anxiété et dépression dans grp ttt vs placebo mais en lien avec ↓ de ces valeurs dans grp placebo à la 2e sem

Li et al. 2008 (76)	43 H NR	Evaluer s'il existe des facteurs permettant prédire réponse ou non à un ttt par UT	UT IM 500 mg 1/mois pdt 24 mois	+ grande largeur testiculaire, taux FSH > au départ ou pdt ttt, Rapport LH/IMC, T au départ/nbr spz, associés à risque > de réponse partielle. Répétition triplets CAG du AR = R et NR. Sujets avec nbr répétitions > 22 avaient 1,5 fois + chance atteindre azoo en cas suppression incomplète FSH. Polymorphisme au RFSH = entre 2 grp
Gu et al. 2009 (77)	1045 couples	Efficacité contraceptive	Phase inhibitrice : UT IM 1/mois pdt 6 mois puis phase d'efficacité contraceptive si oligo <1M/mL pdt 24 mois	4,8 % des H n'ont pas atteint taux de oligo <1M/mL dans les 6 mois. 10 rebonds de spermatogenèse pdt phase d'efficacité contraceptive. 9 grossesses dont 6 en lien avec rebond de spermatogenèse soit taux d'échec 1,3%
Kornmann et al. 2009 (78)	40 H	Différence entre R et NR	Injection de testostérone propionate initiale suivie 4 sem + tard de 2 injections UT 1000 mg IM à 6 sem d'intervalle	Importante masse grasse entraine moins bonne suppression de LH et FSH (probable action sur la PK de UT) Répétition triplets CAG n'est pas corrélée au degré de suppression de FSH et LH
Nieschlag et al. 2011 (79)	18 H	Suppression de la spermatogenèse	UT IM 1000 mg pdt 34 sem à S0, 6, 14 et 24 H avec oligo <20M/mL comparés à 23 H avec paramètres spermatiques normaux	Grp paramètres spermatiques normaux : 17 H oligo <1M/mL, 6 NR. Grp avec paramètres spermatiques subnormaux : 13 H oligo <1M/mL et 5 NR. Réversibilité à S58-62 chez tous les volontaires, = dans 2 grp.
Le buciclate de testostérone seul (TB)				
Behre et al. 1995 (80)	12 H	Suppression de la spermatogenèse + Différence entre R et NR	Grp I : TB IM 600 mg n=4 1 fois Grp II : TB 1200 mg n=8 1 fois Pdt 32 sem	Grp I : pas d'oligo, pas de baisse FSH ni LH Grp II : azoo 3/8 H, ↓ LH et FSH >chez R vs NR. SHBG de départ < chez R vs NR. E2, T, poids = entre R et NR
Simoni et al. 1996 (81)	8 H	Différence entre R et NR	GnRH IV 100 µg, prélèvements sanguins à 15, 30, 45 et 60 min après l'injection chez 8 H ayant participé à une précédente étude (*cf.* Behre et al.,1995)	Pas de différence observée entre R et NR sur les gonadotrophines et la SHBG.
Les implants de testostérone seuls				
Handelsman et al. 1992 (82)	9 H	Suppression de la spermatogenèse	Implants de T n= 6 x 200 mg, pdt 6 mois Résultats comparés aux données issues d'une autre étude sur l'ET chez 38 H.	Efficacité similaire vs ET : 9/9 H oligo <1M/mL dont 5/9 azoo pour implant vs 37/38 oligo <1M/mL dont 25/38 azoo pour ET. À 4 mois, réascension progressive de concentration de spz. Effets 2ndaires androgéniques moindres avec implant vs ET
La 19-Nortestostérone seule				
Knuth et al. 1985 (84)	12 H	Suppression de la spermatogenèse	19-NT IM 200 mg 1/sem pdt 7 sem puis 19-NT 200 mg IM 1/sem n=6 ou 19-NT 200 mg IM ttes 3 sem pdt 6 sem	Pas de différence significative observée entre 2 grp. 10/12 H azoo ou oligo <5M/mL à la fin du ttt.

La 7α-methyl-19-nortestosterone (MENT)				
Suvisaari et al. 1997 (85)	Etude 1 : 18 H Etude 2 : 24 H	PK/PD	Etude 1 : MENT IM 1 fois, 2, 4 ou 8 mg et bilans bio répétés de 15 min à 9 jours après l'injection. Etude 2 : MENT IM 1/j 1, 2 ou 4 mg pdt 6 jours consécutifs et bilans bio réalisés 24h après l'injection.	Etude 1 : Pic de concentration dose-dépendante. Pas d'effet sur FSH ni LH. Etude 2 : MENT indétectable dans sang 24h après l'injection ↓ significative et dose-dépendante de T, FSH et LH (réversible 9 jours après arrêt du ttt)
Noé et al. 1999 (86)	45 H	Effets sur FSH, LH, T, DHT, SHBG, PSA et IGF1	Implants SC de MENT (1, 2 ou 4) pdt 28 jours.	↓ FSH, LH et T dose-dépendantes. ↓ > dans grp 2 et 4 implants sans différence significative entre 2 grp. ↓ max de 93% T, 95% LH et 97% FSH. ↓ SHBG ds grp 2 ou 4 implants. Pas d'effet sur PSA ni IGF1. ↓ DHT dose dépendante, parallèle à T
Suvisaari et al. 1999 (87)	15 H	PK	Implant SC de MENT (1, 2 ou 4 implants) pdt 4 sem	Concentration moy de MENT stable dans le temps. Concentration de MENT dans le sang dose-dépendante
Von Eckardstein et al. 2003 (88)	35 H	Suppression de la spermatogenèse Effets 2ndaires	Implant SC de MENT (1, 2 ou 4 implants) pdt 6 à 12 mois	Pas d'oligo avec 1 implant. Avec 2 implants : oligo <1M/mL chez 36% des H dont 18% azoo à 6 mois, disparition oligo <1M/mL à 9 mois. Avec 4 implants : 82% des H oligo < 1M/ml à 6 mois, sur les 6 ayant poursuivi l'étude à 12 mois, 5 azoo et 1 rebond de spermatogenèse à 3,2 M/mL. Pas d'effet sur performances sexuelles. ↓ non significative vol prostate, pas de modif PSA. ↑ TA >140/90mmHg n=2. Céphalées. Douleur ou gêne en lien avec injection. ↓ libido n=1, éjaculation prématurée. ↑ Ht et Hb ↓ HDL
La 11β-Methyl-19-Notestostérone (11β-MNTDC)				
Wu et al. 2019 (89)	12 H	Suppression LH, FSH et T Tolérance et toxicité	11β-MNTDC *per os,* dose progressivement croissante (100, 200, 400, 800 mg) à jeun ou non n=10 Grp placebo n=2	Prise au cours d'un repas riche en graisse ↑ absorption. ↓ LH si prise avec repas. ↓ T aux doses de 400 mg et 800 mg si prise avec un repas. Pas d'effet significatif sur E2, FSH et SHBG. Pas d'effet 2ndaire grave. ↑ modérée et transitoire des transaminases n=2. Prise poids 2,7 kg en moy. ↓ Ht (dose 800 mg avec repas).
Yuen et al. 2020 (90)	42 H	Effets sur LH, FSH et hormones sexuelles Tolérance et toxicité	11β-MNTDC *per os* 200 ou 400 mg/j n=10 ou placebo n=5 pdt 28 jours	Effets 2ndaires (survenue >5%) : céphalées, infection respiratoire haute (= placebo), acné, trb humeur, fatigue, prise poids, ↓ libido, dysfonction érectile. Tous bénins ou modérés. Autres moins fréquents : nausée, ↑ cholestérol, folliculite, séborrhée, pousse poils, ↑ TAD, ↓ QTc, ↑ créatinine, ↑ LDL ↓ HDL, ↓ désir sexuel dans grp 400mg.↓ FSH, LH, T, E2 et SHBG.

L'undécanoate de dimethandrolone (DMAU)				
Surampudi et al. 2014 (91)	19 H	PK, biodisponibilité orale et toxicité	DMAU *per os* gélule (poudre dans capsule) 25, 50, 100, 200, 400, 800 mg à jeun (10 participants et 2 placebos à chaque fois avec période wash out entre les doses) ; DMAU *per os* 200, 400, 800 mg après repas riche (>50%).	Acné modéré n=2, Prise avec repas riche en gras ↑ absorption. À jeun, concentration DMAU dans sang = limite inf chez 4/10 H si DMAU 800. Avec repas riche, à partir 200 mg concentrations correctes. ↓ LH et FSH (significatif à partir 200 mg, pas de différence entre 400 et 800mg). Suppression + importante lors administration avec un repas.
Ayoub et al. 2017 (92)	44 H	PK/PD Toxicité	DMAU *per os* 100, 200 et 400 mg (n=10/dose) dans gélule lors repas riche en graisses ou dans huile ricin, à jeun et lors repas riche en graisse ou dans SEDDS (self-emulsifying drug delivery systems), à jeun et lors repas riche en graisse. Placebo (n=2/dose/formulation)	↑ transitoire transaminases n=1. Prise DMAU avec repas riche en gras = ↑ absorption. Meilleure concentration DMAU si administrée dans huile ricin ou SEDDS vs gélule. Meilleure suppression LH et FSH à dose 400 mg. À jeun, DMAU formulé dans SEDDS entraine ↓ significative, dose-dépendante de T et FSH, sans ↓ significative LH. SEDDS + efficace à jeun qu'huile de ricin ou gélule.
Thirumalai et al. 2019 (93)	82 H	Toxicité, tolérance, PK/PD	DMAU *per os* dans poudre, 200 (P200 n=13) et 400 mg/j (P400 n=6) ou huile ricin, 100 (C100 n=13), 200 (C200 n=14) et 400 mg/j (C400 n=13). Placebo n = 23 Pdt 28 jours. Prise au cours d'un repas « classique » occidental.	Effets 2ndaires : céphalées, ↓ libido (8/73 =11 % H traités, surtout à dose 400 mg/j (6/24)), dysfonction érectile (grp 400mg uniquement, 3/24), acné 7%, ↓ désir sexuel, ↓ QTc, ↓ HDL, ↑ poids, ↑ Ht. Tous réversibles. Suppression FSH et LH 100% H avec P400 et 12/13 C400, 69% H grp P200, 64% H grp C200. ↓ T.
Thirumalai et al. 2020 (94)	81 H	Effets 2ndaires sur os	Dosages biomarqueurs osseux pdt ttt par DMAU pdt 28 jours consécutifs (même modalités que étude précédente (93))	↑ significative de PNP1 (procollagen type I amino-terminal propeptid, marqueur formation osseuse) dans grp ttt vs placebo. Hypothèse : effet androgénique du DMAU + prise poids en lien avec ttt pourraient compenser carence en E2
Le dienogest (DNG)				
Meriggiola et al. 2002 (95)	25 H	Effets sur les hormones sexuelles et sur les paramètres métaboliques	DNG 10mg ou 5 mg ou 2mg/j ou CPA 10 mg/j ou placebo (n=5/grp), *per os*, pdt 21 jours	↓ FSH = entre DNG5 et 10. Similaire à CPA. ↓ LH, + importante grp DNG10 vs 5 et 2. Pas différence entre CPA10 et DNG 10 ↓ T. Pas d'effet sur SHBG. ↓ spz à j35 dans tous les grp DNG. Arrêt étude n=1 grp DNG5 pour trb humeur et ↓ libido. Pas d'autres effets physiques ou biologiques rapportés.
Association androgène + étonogestrel (ENG)				
Anderson et al. 2002 (96)	28 H	Suppression de la spermatogenèse	T pellet 400 mg SC ttes 12 sem + 1 implant ENG (grp 1n=14) ou 2 implants ENG (grp 2 n=14). Pdt 24 sem	64% H azoo dans grp 1 et 75% dans grp 2. Oligo <1M/mL chez 10/14 H grp 1 et 13/14 grp 2 (tous < 0,1M/mL). Rebond spermatogenèse n=5 grp 1, non observé grp 2
Anderson et al. 2002 (97)	20 H	PK Suppression de la spermatogenèse	TD IM 400 mg ttes 4 sem + 2 implants ENG. Pdt 12 à 18 sem	Pic de T à S1 post injection TD. 100% H oligo <1M/mL, 86% azoo. Retour à concentrations normales de spz chez 19/20 H dans les 24 sem suivant arrêt du ttt.

Brady et al. 2004 (98)	15 H	Suppression de la spermatogenèse	T pellet SC ttes 12 sem + 3 implants ENG. Pdt 48 sem	100% azoo ou oligo <1M/mL.1 rebond de spermatogenèse.
Hay et al. 2005 (99)	112 H	Suppression de la spermatogenèse Effets 2ndaires	ENG 300 µg *per os* 1/j + TD IM 400 mg ttes 4 sem (n=55) ou ttes 6 sem (n= 57). Pdt 48 sem	94,3% H oligo <1M/mL à S16 grp TD4 vs 83% grp TD6 ; 98% et 87,5% d'oligo <1M/mL à S24 grp TD4 et TD6 respectivement. À la fin des 48 sem de ttt, oligo <1M/mL chez tous les H sauf 1 grp TD6 (concentration spz = 1,3 M/ml) Prise poids 2 à 5%. Acné 14 à 29,1%. Gynécomastie n=1 ↑ Hb, ↓ CT et HDL de 17 à 22%. 14/112 H ont stoppé étude en raison d'effets 2ndaires. Pas d'effet sur vie sexuelle
Brady et al. 2006 (100)	130 H	Suppression de la spermatogenèse Effets secondaires	2 implants ENG + TD IM Grp 1 : TD 400 mg ttes 4 sem n=42 Grp 2 : TD 400 mg ttes 6 sem n=46 Grp 3 : TD 600 mg ttes 6 sem n=42 Pdt 48 sem	S24 : oligo <1M/mL chez 89,7%, 82,2 % et 88,6 % H grp 1,2 et 3 respectivement. Suppression + rapide dans grp 1 et 3. Prise poids de 5% grp 1 et 3, de 3,5 % grp 2. 14/130 H ont stoppé pour effets 2ndaires (2 dysfonction érectile, 3 agressivité, 2 complication de implant, 2 dépression, 2 labilité humeur, 1 arthralgies, 1 laryngite, 1 myocardite).
Walton et al. 2007 (101)	29 H	Suppression de la spermatogenèse Effets 2ndaires de	2 implants ENG + 2 implants de MENT ou T pellet SC ttes 12 sem Pdt 48 sem	Oligo <1M/mL 80 % H grp MENT et 81% grp T à S12. Rebond spermatogenèse grp MENT : seuls 4 H ont maintenu oligo <1M/mL vs 100% azoo dans grp T à S24 3H ont stoppé étude dans grp MENT dont 2 pour effets 2ndaires (baisse libido et dysfonction érectile). 2 H ont stoppé étude dans grp T dont 1 pour effet 2ndaire (labilité humeur et trb sommeil). Baisse libido et trb érection n= 4 H grp MENT. ↑ Hb et Ht dans 2 grp. ↓ HDL dans 2 grp. ↑ TA systolique grp MENT. ↑ vol prostate grp T. ↓ PSA grp MENT.
Mommers et al. 2008 (102)	354 H	Suppression de la spermatogenèse Effets 2ndaires	Implant « Low-release » LR n = 149 ou implant « High-release » HR d'ENG n= 152 + UT IM 750 mg ttes les 12 sem (UT1) ou 750 mg ttes les 10 sem (UT2) ou 1000 mg ttes les 12 sem (UT3) pdt 42 à 44 sem. Placebo n=53	Meilleure efficacité dans grp implant HR + UT2 ou UT3 : 93% et 95% d'H oligo <1M/mL respectivement. Effets 2ndaires : acné, sueurs nocturnes, modif libido (généralement ↑) gynécomastie, ↓ HDL.
Association androgène + acétate de cyprotérone (CPA)				
Føgh et al. 1979 (103)	8 H	Suppression de la spermatogenèse	CPA *per os* 5 ou 10mg/j. Pdt 6 mois	↓ concentration spz mais pas suffisante pour CM.
Roy et al. 1979 (104)	Etude 1 : 14 H Etude 2 : 3 H	Suppression de la spermatogenèse	Etude 1 : CPA *per os* 5 ou 10 mg/j pdt 28 sem. Etude 2 : CPA *per os* 10 mg/j puis ajout 2ndairement une fois le taux de spz diminué de mesterolone 75mg/j	Etude 1 : ↓ nbr et mobilité des spz, ↑ nbr de spz de formes anormales et ↓ capacités de pénétration du mucus pdt ttt par rapport aux valeurs de départ. Etude 2 : idem. Réversible avec ajout de mesterolone mais < aux valeurs de départ

Meriggiola et al. 1996 (105)	15 H	Suppression de la spermatogenèse	ET IM 100 mg 1/sem seul n=5 ou + CPA 100 mg/j (50 mg 2/j *per os*) n=5 ou CPA 50 mg/j (25 mg 2/j *per os*) n=5 pdt 16 sem	Tous H dans 2 grp CPA sont devenus azoo vs 3/5 dans grp ET seul
Meriggiola et al. 1997 (106)	8 H	Suppression de la spermatogenèse	CPA 12,5 mg + UT 80 mg *per os*, 2 fois par jour pdt 16 sem	5/8 oligo <3M/mL
Meriggiola et al. 1998 (107)	10 H	Suppression de la spermatogenèse	CPA 25 mg/j ou CPA 12,5 mg *per os* + ET IM 100 mg 1/sem pdt 16 sem	Azoo 5/5 grp CPA 25 après 16 sem. Azoo 3/5 grp CPA 12,5 mg après 16 sem + 2 oligo < 1M/mL
Meriggiola et al. 2002 (108)	18 H	Suppression de la spermatogenèse	CPA 5 mg/j *per os* + ET IM 100 ou 200 mg 1/sem pdt 16 sem	Grp ET 100 à S16 : 5/9 azoo, 4 oligo <1M/mL Grp ET 200 à S16 : 4/9 oligo <1M/mL, pas d'azoo
Meriggiola et al. 2003 (109)	24 H	Suppression de la spermatogenèse	UT IM 1000 mg ttes 6 sem + CPA 20 mg/j pdt 12 sem puis UT IM 1000 ttes 8 sem + CPA 20 mg/j *per os* ou UT + CPA 2mg/j *per os* ou UT + placebo. Pdt 32 sem	Phase de suppression : oligo <1M/mL chez tous H Phase de maintien : dans 3 grp maintien oligo <1M/mL
Association androgène + lévonorgestrel (LNG)				
Føgh et al. 1980 (110)	12 H	Suppression de la spermatogenèse	ET IM 200 mg 1/mois + LNG 250 µg/j *per os* ou LNG 500 µg/j *per os* Pdt 6 mois	Grp LNG 250, ↓ nbr spz mais faible. Grp LNG 500 oligo <6M/mL chez 3/5 H. 2 H sortis de l'étude.
Bebb et al. 1996 (111)	36 H	Suppression de la spermatogenèse	ET IM 100 mg 1/sem seul ou + LNG 500 µg/j *per os* Pdt 6 mois	67% des H azoo grp ET+LNG vs 33% azoo grp ET seul. 94% des H oligo <3M/ml grp ET+LNG vs 61% ET seul.
Anawalt et al. 1999 (112)	72 H	Suppression de la spermatogenèse Effets 2ndaires	ET IM 100mg/sem seul ou + LNG *per os* 125 µg/j ou LNG 250 µg/j ou LNG 500 µg/j. Pdt 6 mois	94% des H oligo <3M/mL grp LNG 125, 89% grp LNG 250 et 94% grp LNG 500 89% des H oligo <1M/mL grp LNG 125, 89% LNG 250, 78% LNG 500 61% H azoo LNG 125, 78% LNG 250, 67% LNG 500 ↓ HDL dans 4 grp, + importante selon ↑ dose LNG. ↓ apoprotéine A1 grp LNG 125 et 250, + importante dans grp LNG 250. Prise poids, + importante avec dose de LNG. Acné, gynécomastie (2 dans grp LNG 125).
Büchter et al. 1999 (113)	11 H	Suppression de la spermatogenèse	Patch T + LNG 250 µg/j *per os* pdt 12 sem puis 500 µg si pas atteint azoo. Pdt 24 sem	2 H azoo et 3 oligo <3M/mL, ↓ spermatogenèse chez les 6 autres mais > seuil 3M/mL de spz. Patch ne permet pas délivrance suffisante de T pour être efficace.

Kamischke et al. 2000 (114)	28 H	Suppression de la spermatogenèse Effets 2ndaires	UT IM 1000 mg ttes 6 sem + LNG 250 µg/j ou UT IM 1000 mg ttes 6 sem + placebo. Pdt 24 sem	7/14 H azoo grp UT+LNG et 8/14 grp UT + placebo. 4/14 H oligo <3M/mL grp UT + placebo et 7/14 grp UT+LNG. Acné n=2 dans chaque grp. Sueurs nocturnes n=2 grp UT +LNG Prise poids n=2 grp UT + placebo, ↑ érythrocytes, Ht et Hb grp UT+LNG. ↓ HDL et Apo A1 dans 2 grp
Pöllänen et al. 2001 (115)	43 couples	Suppression de la spermatogenèse Efficacité contraceptive	-DHT gel+ 1 implant LNG -2 DHT gel + 2 implants LNG -DHT gel + 4 implants LNG -DHT gel+ LNG *per os* -DHT gel seul Phase inhibitrice pdt 6 mois puis phase d'efficacité contraceptive si oligo <3M/mL pdt 12 mois	Aucun atteint azoo. 1 seul sujet a atteint oligo <3M/mL une seule fois au 5e mois dans grp DHT gel + LNG *per os* ➔ Probablement que DHT gel inefficace sur suppression de spermatogenèse.
Cherrier et al. 2002 (116)	32 H	Effets 2ndaires cognitifs	ET 100 mg IM 1/sem + placebo *per os* 1/j ou placebo IM 1/sem + LNG *per os* 125 µg/j ou ET 100 mg IM 1/sem + LNG 125 µg 1/j ou placebo IM 1/sem + placebo *per os* 1/j pdt 8 sem	↓ mémoire verbale dans grp LNG. Pas de changement observé dans grp T+LNG ou placebo.
Eckardstein et al. 2002 (117)	85 H	Différences entre R et NR	Données issues de différentes études : -Büchter et al., 1999 -Kamischke et al., 2000 -Kamischke et al., 2001 -Kamischke et al., 2002 -Von Eckardstein et al., 2001	10 NR. Répétition couplets CAG = entre R et NR. H avec suppression faible ou intermédiaire de LH avaient significativement nbr de couplets CAG pour AR + important. Dans cas suppression incomplète gonadotrophines, H avec couplets CAG > 22 avaient + de 2,5 fois + de chances de devenir azoo.
Gonzalo et al. 2002 (118)	68 H	Suppression LH et FSH et de la spermatogenèse	Grp 1 = patch T seul Grp 2 = patch T + 2 implants LNG Grp 3 = patch T + LNG *per os* 125 µg/j Grp 4 = ET 100 mg IM 1/sem + 2 implants LNG,pdt 24 sem	Forme patch ne permet pas délivrance suffisante de T permettant suppression gonadotrophines et de spermatogenèse. Dans grp 4 : 100% des sujets oligo <1M/mL.
Herbst et al. 2003 (119)	26 H	Effets 2ndaires sur la composition corporelle	ET 100 mg IM 1/sem + LNG *per os* 125 µg/j ou ET 100 mg IM 1/sem + placebo ou Placebo + LNG 125 µg/j ou Placebo + Placebo. Pdt 8 sem	↑ masse maigre totale et du tronc grp ET + LNG. ↓ masse maigre totale et du tronc avec ET seul vs placebo mais pas par rapport aux valeurs de départ. ↓ masse grasse abdo avec ET seul alors que LNG seul entraine ↑ masse grasse abdo
Coviello et al. 2004 (120)	7 H	Lien entre testostéronémie et testostérone intratesticulaire (ITT) pdt CHM	ET 100 mg IM 1/sem + LNG 62,5 µg ou 31,25 µg 1/j *per os* pdt 6 mois Aspirations percutanées de fluide testiculaire à 0 et 6 mois et dosage ITT	T = valeurs physio pdt 6 mois de ttt. ↓ LH de 98% et FSH de 97% ↓ ITT de 98% après 6 mois de ttt. ↓ de 93% de bioactivité androgénique intratesticulaire après 6 mois de ttt mais 3 fois supérieure à ITT (activité androgénique = 70% de ITT au départ).

Gui et al. 2004 (121)	62 H	Suppression de la spermatogenèse	Grp I : 4 implants LNG + 4 sem plus tard UT IM 500 mg ttes 8 sem Grp II : 4 implants LNG + 4 sem plus tard UT 1000 mg IM ttes 8 sem Grp III : UT 1000 mg ttes 8 sem Pdt 24 sem	Azoo : 90% des H dans grp II vs 62 % grp I et 67% grp III. Azoo ou oligo <3M/ml 100% des H dans grp II, 95% grp I, 86% grp III. 3 rebonds spermatogenèse dans grp II, 1 dans grp III.
Liu et al. 2004 (122)	16 H	Différence entre R et NR	2 implants LNG + UT IM 250 mg ttes les 4 sem, commencée 3 sem après l'insertion des implants. Pdt 18 sem.	7 R et 9 NR. Nbr de spz, mobilité, vitalité = entre R et NR au départ. T au départ et pdt ttt = entre R et NR. FSH et LH au départ = entre R et NR. Pdt ttt, ↓ + importante de FSH et LH chez R vs NR
Anawalt et al. 2005 (123)	48 H	Suppression de la spermatogenèse Effets 2ndaires	ET IM 100 mg 1/sem + LNG 62,5 µg /j *per os* ou 31,25 µg /j *per os* Pdt 6 mois	LNG 31 : 60% H azoo, 85% oligo <1M/mL, 90% oligo <3M/mL. LNG 62 : 62% H azoo, 91% oligo <1M/mL 95% oligo < 3M/mL. ↓ CT dans 2 grp, ↓ LDL de 6 à 7 % dans 2 grp, ↓ HDL de 12 à 15%. Prise poids 2,5 kg grp LNG 62. Acné, 1 gynécomastie asymptomatique.
Matthiesson et al. 2005 (124)	22 H	Suppression LH et FSH	Injection ET 100 mg IM 1 /sem + LNG *per os* 125 µg/j ou LNG 125 µ/j + dutastéride 0,5 mg/j *per os* ou acyline 300 µg/kg SC ttes 2 sem ou LNG 125 µg/j *per os* + acyline 300 µg/kg SC ttes 2 sem Pdt 8 sem	↓ significative FSH et LH dans tous les grp sans différence entre les grp → Ajout acyline (antagoniste de la GnRH) ou dutastéride (inhibiteur 5α-réductase) n'entraine pas de meilleure suppression des gonadotrophines que ET+LNG
Wang et al. 2006 (125)	40 H américains et 40 H chinois	Suppression de la spermatogenèse	4 Implants de T seuls ou + 4 implants de LNG. Pdt 30 sem	H chinois 90% oligo <1M/mL dans les 2 grp H américains oligo <1M/mL 59% implants de T seuls vs 89 % pour LNG + T. → Ajout de LNG à T ↑ suppression de spermatogenèse chez H américains.
Ilani et al. 2012 (126)	36 H	Effet sur l'intégrité de la barrière hémato-testiculaire	Grp 1 : UT IM 1000 mg une seule fois, puis UT 500 mg IM ttes 6 sem Grp 2 : idem + LNG 250 µg *per os* 1/j Pdt 18 sem	4 H/ grp ont eu une biopsie testiculaire à S2 et S9 de ttt. Ttt par UT ou UT+LNG n'a pas d'effet sur l'intégrité de la barrière hémato testiculaire à S2 ni S9. Pas d'Ac anti spz détecté après ttt.
McCabe et al. 2016 (127)	22 H	Effet sur l'intégrité de la barrière hémato-testiculaire	Données issues d'une précédente étude (Matthieson et al., 2005) Analyse de claudin 11 au niveau de la barrière hémato-testiculaire sur biopsie testiculaire. Analyse par immunohistochimie ou RT-PCR	Modif observées de l'organisation de claudin 11 lors de la suppression des gonadotrophines par CHM. Modif des cellules germinales (↓) s'accompagne de modif de claudin 11.

Association androgène + désogestrel (DSG)				
Wu et al. 1999 (118)	24 H	Suppression de la spermatogenèse Effets 2ndaires sur le bilan lipidique	ET IM 100 mg 1/sem + DSG 300 µg/j *per os* ou ET IM 50mg 1/sem + DSG 300 µg/j *per os* ou ET IM 100 mg 1/sem + DSG 150 µg/j *per os* (ET administré à partir de la 4e sem de ttt). Pdt 24 sem	78% des H azoo, 91,7% oligo <1M/mL et 95,8% oligo <3M/mL. Combinaison + efficace = DSG 300 + T50 (8/8 azoo après 20 sem de ttt) DSG seul entraine ↓ CT et LDL. Lors ajout ET, ↓ HDL seul.
Anawalt et al. 2000 (129)	24 H	Suppression de la spermatogenèse Effets 2ndaires sur la prise de poids et le bilan lipidique	Grp 1 : ET IM 50 mg 1/sem + DSG 150 µg *per os* 1/j Grp 2 : ET IM 100 mg 1/sem + DSG 150 µg *per os* 1/j Grp 3 : ET IM 100 mg 1/sem + DSG 300 µg *per os* 1/j. Pdt 6 mois	100% azoo grp 2, tous azoo sauf 1 H grp 3. ↓ HDL dans 3 grp mais + marquée selon que dose ET et DSG augmente, ↓ Apo A1 dans 3 grp. Prise poids dans 3 grp.
Martin et al. 2000 (130)	31 H	Suppression des gonadotrophines	T pellets 300 mg SC + DSG 75 µg/j *per os* ou DSG 150 µg/j *per os* ou DSG 300 µg/j *per os*. Pdt 8 sem	↓ FSH et LH dans tous les grp. Grp DSG 75, rebond partiel. ↓ spz, + rapide et + marquée dans grp DSG 300 avec une médiane de spz à S8 de 24, 10 et 0,1 M/mL ds grp DSG 75, 150 et 300 respectivement.
Hair et al. 2001 (131)	23 H	Suppression des gonadotrophines et de la spermatogenèse, Effets 2ndaires	T patch de 50 mg 1/j + DSG 75 µg/j *per os* ou DSG 150 µg/j *per os* ou DSG 300 µg/j *per os*. Pdt 24 sem	41% des H azoo, 53% oligo < 1M/mL. + efficace dans grp DSG 300. Suppression LH et FSH, + importante dans grp DSG 300. Suppression non maintenue pdt tout le ttt : dans grp 300, suppression initiale de FSH et LH sous limite détectable puis ré-↑. ↓ HDL. Prise poids moy 1,94 kg. n=4 ↑ libido, n=7 ↓ libido, n=2 trb humeur, n=5 irritabilité, n=2 fatigue, 65% H réactions locales au patch (3 bénignes, 8 modérées nécessitant dermocorticoïdes et 4 sévères). Prb adhérence patch à la peau. Patch ne permet pas de délivrer dose suffisante de T (parfois T < valeurs normales) pour être efficace.
Kinniburgh et al. 2001 (132)	16 H	Suppression de la spermatogenèse	T pellets 400 mg SC ttes 12 sem + DSG 150 µg/j *per os* + finastéride 5 mg/ *per os* vs T pellets 400 mg ttes 12 sem + DSG 150 µg/j *per os*. Pdt 24 sem	Azoo 6/8 H grp T+DSG, 5/7 H grp T+ DSG + finastéride Suppression LH et FSH idem dans les 2 grp. → Ajout finastéride n'entraine pas de meilleure suppression de spermatogenèse, conversion de T en DHT ne serait pas responsable du maintien de spermatogenèse chez certains H.
Anderson et al. 2002 (133)	52 H	Suppression de la spermatogenèse	T pellets 400 mg SC ttes 12 sem + DGS 150 µg/j *per os* ou DSG 300 µg/j *per os*. Pdt 52 sem	Dans centre Cap : azoo 8/10 H grp DSG 150 et 8/12 grp DSG 300. Dans le centre Sagamu : Tous H sont devenus azoo.
Kinniburgh et al. 2002 (134)	30 H à Édimbourg, 36 H à Shangaï	Suppression de la spermatogenèse	T pellets 400 mg SC ttes 12 sem + DSG 150 µg/j *per os* ou DSG 300 µg/j per os. Pdt 24 sem	Azoo : 28/28 H grp DSG 300 vs 22/31 grp DSG 150 Oligo <1M/mL : 100% des H caucasiens dans grp DSG 150 vs 28/31 chez H asiatiques dans grp DSG 150

Association androgène + énanthate de noréthistérone (NETE) ou acétate de noréthistérone (NETA)				
Kamischke et al. 2000 (135)	7 H	Effets sur LH, FSH, T,spermatogenèse, bien-être et fonctions sexuelles	NETE IM 200 mg 1 seule fois	↓ libido et nbr érections spontanées (2 participants ont demandé supplémentation en androgène). ↓ FSH, LH, T et SHBG ↓ significative concentration spz à J84.
Kamischke et al. 2001 (136)	14 H	Suppression de la spermatogenèse	UT IM 1000 mg + NETE 200 mg ttes 6 sem vs UT 1000 mg IM + placebo *per os* pdt 24 sem	Azoo : 7/14 H grp UT + placebo, 13/14 grp UT + NETE. Oligo <3M/mL : 4/14 H grp UT + placebo, 0/14 UT + NETE.
Kamischke et al. 2002 (137)	42 H	Suppression de la spermatogenèse Effets 2ndaires	Grp I : UT IM 1000 mg Sem 2,6,12,18 + NETE IM 200 mg Sem 0,6,12,18 Grp II : UT IM 1000 mg + NETE IM 400 mg Sem 0,6,12,18 Grp III : UT 1000mg IM 0,6,12,18 + NETA 10 mg 1/j oral pdt 24 sem	13/14 H grp I, 11/12 grp II, 12/14 grp III azoo, tous les autres oligo <1M/mL. 2 sujets dans grp II ont stoppé étude pour sueurs nocturnes et prise poids. Acné mineure n=5, douleurs mammaires/indurations n=4, sueurs nocturnes n=13, ↑ sueur n=3, ↑ agressivité n=1, douleur au site injection n=1, trb sexuels transitoires n=1. ↓ PAL, ↑ LDH grp I et III et du glutamate pyruvate. ↑ érythrocytes, Hb et Ht grp II.↑ CT grp III. ↓ HDL.
Meriggiola et al. 2005 (138)	50 H	Suppression de la spermatogenèse Effets 2ndaires sur la prostate	NETE 200 mg + UT 1000 mg IM ttes 8 sem ou NETE 200 mg + UT 1000 mg IM ttes 12 sem ou NETE 200 mg + UT 1000 mg IM ttes 6 sem pdt 12 sem puis ttes 12 sem ou NETE 200 mg + UT 1000 mg IM ttes 6 sem pdt 12 sem puis UT seul ttes 12 sem ou placebo + placebo ttes 6 sem pdt 12 sem puis ttes 12 sem pdt 48 sem	Grp NETE + UT toutes les 8 sem : azoo 9/10 H et oligo <1M/mL 1/10 H. Autres grp, ↓ variable. ➔ Injections NETE + UT ttes les 8 sem semble être schéma le + efficace sur suppression spermatogenèse Pas de modif du vol prostate.
Qoubaitary et al. 2006 (139)	20 H	PK Effets sur gonadotrophines	UT IM 750 ou 1000 mg seul ou associé à NETE 200 mg IM ttes 8 sem pdt 24 sem	Concentration max T = entre UT 750 ou 1000 ou associé à NETE. Dose cumulée T > dans grp UT 1000 + NETE. UT 1000 + NETE entraine meilleure suppression de FSH et LH
Pelusi et al. 2012 (140)	50 H	Effets 2ndaires anthropométriques et métaboliques	UT IM 1000 mg + NETE IM 200 mg ttes 8 sem ou 12 sem ou ttes 6 sem pdt 12 sem puis ttes 12 sem ou ttes 6 sem pdt 12 sem puis UT seul ttes 12 sem. n=10/grp. placebo n=10. Pdt 48 sem	↑ T libre et ↓ SHBG dans grp NETE8 et NETE6/12. T supraphysiologique qqs jours après l'injection grp NETE8 et NETE6/12. Prise poids et ↑ IMC grp NETE8, réversible, d'env 0,9 ± 0,9 kg. ↑ masse maigre grp NETE8 et NETE 6/12
Behre et al. 2016 (141)	320 couples	Efficacité contraceptive	NETE IM 200 mg + UT IM 1000 mg toutes les 8 sem pdt 56 sem Phase d'inhibitrice puis phase d'efficacité contraceptive si oligo <1M/mL	274/320 oligo <1M/mL. 4 grossesses survenues/266 participants soit indice de Pearl de 2,18 (3 avaient un taux de spz <1M/mL et 1 à 1,6 M/mL qqs jours après date présumée de conception et 0,2 M/mL qqs jours avant date présumée). Étude terminée prématurément en raison des effets 2ndaires : trb humeur, dépression, douleur au site d'injection et ↑ libido

Association androgène + acétate de medroxyprogestérone (MPA)				
Bain et al. 1980 (142)	23 H	Suppression de la spermatogenèse	Grp I MPA 5 mg/j + MT (méthytestostérone) 10 mg/j Grp II MPA 10 mg/j + MT 10 mg/j Grp III MPA 20 mg/j + MT 10 mg/j Grp IV MPA 20 mg/j+ MT 20 mg/j. *Per os* Pdt 15 mois	↓ spz, mais insuffisante pour atteindre seuil contraceptif. Pas de modif mobilité des spz. ↓ LH mais pas niveau suffisant, pas de modif FSH. ↓ +++ de T Effets 2ndaires : acné, gynécomastie
Doody et al. 1985 (143)	23 H	Effets 2ndaires sur la sexualité	*cf.* Bain et al., 1980	↓ désir sexuel. Pas d'effet sur nbr érections ni éjaculations ni nbr rapports sexuels
Friedl et al. 1985 (144)	30 H	Effets 2ndaires sur le bilan lipidique	TC IM 250 mg 1/mois + MPA IM 50 ou 100 ou 200 mg 1/mois. Pdt 6 mois	↓ HDL dans les 3 1ers mois après arrêt ttt. Pas de différence significative observée sur CT, LDL ou TG.
Wu et al. 1989 (145)	10 H	Capacités fécondantes des spz résiduels	MPA IM 200 mg + ET IM 250 mg 1/mois pdt 3 mois	6/10 H azoo. 4/10 oligo en moy à 1,5 M/mL Abolition capacités de pénétration de ZP et de ovocyte.
Pangkahila et al. 1991 (146)	20 H	Suppression de la spermatogenèse	Grp 1 : MPA IM 100 mg + ET IM 100 mg 1/mois. Grp 2 : MPA IM 250 mg + ET IM 250 mg 1/mois. Pdt 3 mois	Azoo atteinte chez tous les H à 3-4 mois. Médiane pour retour à des valeurs normales = 2 mois après arrêt du ttt. ↓ ++++ de T pdt le ttt.
World Health Organization 1993 (147)	96 H	Suppression de la spermatogenèse.	ET IM 200 mg ou nortestostérone IM 200 mg 1/sem pdt 7 sem puis ttes 3 sem + MPA 250 mg IM ttes 6 sem	Taux de suppression comparable entre les 2 grp avec 96,7% et 95,6 % d'azoo pour grp ET et nortestostérone respectivement Plus de plainte de ↓ libido dans grp nortestostérone.
Handelsman et al. 1996 (148)	30 H	Suppression de la spermatogenèse	T 2 ou 4 pellets 200 mg SC ou T 4 pellets 200 mg + MPA IM 300 mg (1 seule injection)	0 H oligo <3M/mL et 0 H azoo grp T400. 4 H azoo grp T800 ; 6 autres H taux de spz >3M/mL. 9 H azoo et 1 oligo <3M/mL grp T800 + MPA.
McLachlan et al. 2002 (149)	35 H ayant pour projet de réaliser une vasectomie	Suppression des gonadotrophines et de la spermatogenèse	ET IM 200 mg 1/sem + MPA IM une fois Pdt 2, 6 ou 12 sem (n=5/grp) avant vasectomie et biopsie testiculaire (BT) Grp contrôle n=5	ET+MPA accélère ↓ des gonadotrophines. + grande ↓ inhibine B grp T+MPA. Taux et vitesse de ↓ spz = dans 2 grp, oligo <1M/mL atteinte chez 9/10 H dans ET seul et 8/10 H dans ET + MPA. ↓ ITT, = dans 2 grp entre S6 et S12 <u>À la BT</u> : ↓ maturation spermatogonie Ap = dans 2 grp, excepté à S2 où ↓ semble plus marquée dans grp ET+MPA.
Turner et al. 2003 (150)	55 couples	Efficacité contraceptive	4 implants de T 200mg tous 4-6 mois + MPA IM 300 mg tous 3 mois Phase inhibitrice sous couvert contraception puis phase d'efficacité contraceptive si oligo <1M/mL à 2 reprises Pdt 12 mois	94 % des couples entrés dans phase d'efficacité contraceptive 0 grossesse survenue sur les 51 couples entrés en phase d'efficacité soit 426 personnes-mois T dans valeurs physiologiques 4 premiers mois mais en dessous le 5e et 6e mois → décision changer implants tous 4 mois
Gu et al. 2004 (151)	30 H	Suppression de la spermatogenèse Effets 2ndaires	UT IM 1000 mg seul ou UT IM 1000 mg + MPA IM 150 mg ou UT IM 1000 mg + MPA IM 300mg	Azoo ou oligo <1M/mL chez tous les sujets. Rebond de spermatogenèse chez 2 sujets dans le grp UT seul. Douleur ou inconfort au site d'injection. Gynécomastie n=2 (1

			Ttes 8 sem pdt 24 sem	dans chaque grp avec MPA) nécessitant ttt anti oestrogénique). Prise de poids (max 1,4 kg). ↓ HDL dans 3 grp. ↑ Hb et Ht dans le grp UT seul.
Page et al. 2006 (152)	44 H	Suppression de la spermatogenèse	T gel 100 mg/j + MPA IM 300 mg tous les 3 mois avec ou sans acyline 300 µg/kg SC toutes les 2 sem. Pdt 12 sem	90 % H oligo <1M/mL.Ajout d'acyline n'entraine pas d'accélération ni de meilleure efficacité sur la suppression de la spermatogenèse.
Page et al. 2007 (153)	20 H	Différences entre R et NR	Aspiration fluide testiculaire chez des H ayant reçu : T gel 100 mg/ j + MPA IM 300 mg ttes 12 sem +/- 300µg/kg SC ttes 2 sem pdt 12 sem	15/20 H oligo <1M/mL à la fin du ttt dont 9 azoo. LH ou T à fin du ttt = entre R et NR FSH basse associée à azoo mais pas à oligo <1M/mL. Pas de corrélation entre ITT et T ou FSH-LH ni INSL3 Pas de corrélation entre ITT et densité de spz.
Soufir et al. 2011 (154)	35 couples	Efficacité contraceptive	MPA orale 20 mg/j + gel ou solution T (50-125 mg) /j Phase inhibitrice puis phase d'efficacité contraceptive si oligo <1M/mL entre 1er et 3e mois. Pdt 18 mois	80% des H après 3 mois oligo <1M/mL. 1 grossesse survenue dans la phase d'efficacité en raison d'une mauvaise observance (1 sur 211 mois d'exposition pour 25 couples).
Mostaghel et al. 2012 (155)	32 H	Effets 2ndaires sur la prostate	T gel 10 mg 1/j, ou T gel 10mg 1/j + MPA 300 mg IM 1 fois, ou T gel 10 mg 1/j + dutastéride 0,5 mg/j, ou placebo. Pdt 12 sem. Biopsie prostate S10 : évaluation des androgènes prostatiques et de expression gènes des cellules épithéliales	Gel T : ↓ LH et ↑ T et DHT dans le sang, pas de modif des androgènes intraprostatiques. Gel T + DMPA : forte ↓ LH et ↓ T sous valeurs normales, ↑ non significative DHT, ↓ de 40% DHT intraprostatique Gel T + dutastéride : ↑ T, ↓ DHT et ↑ androstenedione et E2, ↓ de 90% de DHT intraprostatique et ↑ de 7 fois T et 11 fois androstenedione. Pas de différence dans expression des gènes.
Association androgène + gel de Nestorone (NES)				
Mahabadi et al. 2009 (156)	140 H	Suppression des gonadotrophines	NES gel 2 mg/jou NES gel 4 mg/j ou T gel 10 g/j ou T gel 10 g/j + NES gel 2 mg/j ou T gel 10 g/j + NES gel 4 mg/j ou T gel 10 g/j + NES gel 6 mg/j ou T gel 10 g/j + NES gel 8 mg/j. Pdt 20 jours	↓ LH et FSH dans tous les grp. Combinaison gel T + NES gel 6 mg et 8 mg + efficace sur suppression des gonadotrophines.
Ilani et al. 2012 (157)	99 H	Suppression de la spermatogenèse	T gel 10g + placebo gel 1/j ou T gel 10g + NES gel 8 mg 1/j ou T gel 10g + NES gel 12 mg 1/j. Pdt 24 sem	Oligo <1M/mL chez 88,5 % des sujets : 89% dans grp T+NES8, 88% dans grp T+NES12 vs 23% grp gel T seul.
Roth et al.2013 (158)	99 H	Suppression des gonadotrophines Différences en R et NR	T gel 10 g + placebo gel 1/j ou T gel 10g + NES gel 8 mg 1/j ou T gel 10g + NES gel 12 mg 1/j. Pdt 20 à 24 sem	Taux + élevé de LH et FSH à S2 et S4 associé moindre réponse. Taux FSH et LH étaient hautement sensibles pour prédire réponse au ttt. Mais faible spécificité : seulement 1/3 des H avec LH et FSH <1UI/mL a atteint oligo <1M/mL. Une suppression des gonadotrophines <1UI à S4 ne garantit pas réponse au ttt. Variations LH et FSH n'expliquent que pour 34% les différences de réponse.

Anawalt et al. 2019 (159)	44 H	Suppression des gonadotrophines	Gel combiné de 8,3 mg de NES + 62,5 mg de T (n=29) vs T gel 67,5 mg 1/j seul (n=15). Pdt 28 jours	FSH et LH < à 1UI/L chez 84 % des sujets dans le grp gel T+NES vs 16,7 % dans le grp gel T seul.
Yuen et al. 2019 (160)	12 couples	Transfert de gel à la partenaire	Gel T/NES 62mg/8mg sur épaule et haut du bras. 2h après les partenaires ont frotté la zone d'application du gel pdt 15 min dans 3 situations différentes : pas de protection ou port d'un T-shirt par l'H recouvrant le site d'application du gel ou douche avant le contact	T chez les partenaires = aux valeurs de départ dans grp T-shirt et grp douche. → Douche ou port d'un T-shirt permet de diminuer le transfert 2ndaire de gel aux partenaires.
Association androgène + différents progestatifs				
Zhengwei et al. 1998 (161)	15 H	Effets sur la spermatogenèse	ET IM 50-100 mg /sem + DSG 150-300 µg/j oral ou LNG 125-250 µg/j oral pdt 24 sem. Grp contrôle n=9	Pas d'↑ nbr de spermatides immatures observée dans le sperme après ttt par CHM.
Zitzmann et al. 2002 (162)	Phase 1 : 7 H Phase 2 : 42 H	Effets 2ndaires hémostatiques	Phase 1 : NETE 200 mg IM 1 fois Phase 2 : UT 1000 mg toutes les 6 sem + placebo ou LNG 250 µg 1/j ou NETE 200 mg IM toutes les 6 sem Pdt 24 sem	Conclusion : ajout d'un progestatif ici LNG et NETE semble amoindrir effet de T sur paramètres hémostatiques.
Brady et al. 2003 (163)	20 H	Suppression des gonadotrophines	Progestérone 50 mg IM 1/j ou DSG *per os* 300 µg 1/j. Pdt 7 jours	↓ significative de LH, FSH et T dans les 2 grp.
McLachlan et al. 2004 (164)		Différences entre R et NR	Données issues de précédentes études : DSG : Anawalt et al. 2000 LNG : Bebb et al. 1993 et Anawalt et al. 1999 CPA : Meriggiola et al. 1996, Meriggiola et al. 1998 et Meriggiola et al. 2002	Taux LH et FSH détectables chez majorité des patients avec azoo → Probable effet additionnel de l'androgène ou du progestatif en + des gonadotrophines sur la spermatogenèse Ni taux FSH ni LH ne permettent prédire une suppression spermatogenèse sous ttt associant androgène + progestatif.
Liu et al.2006 (165)	1549 H	Taux, degrés et facteurs prédictifs de réversibilité d'un ttt de CHM	Synthèse de 30 études sur CHM conduite entre 1990 et 2005, analyse uni et multivariée 1549 patients	Temps médian pour récupérer spermatogenèse à 3 M/mL est de 2,5 mois, 10 M/mL : 3 mois et 20 M/mL 3,4 mois. Âge + avancé, origine asiatique, durée ttt + courte, testostérone de courte durée d'action, + grande concentration de spz au départ, inhibition rapide de spermatogenèse, et concentration de LH au départ, associés à taux + élevé de réversibilité. Probabilité retrouver taux de spz à 20 M/mL = 67% dans les 6 mois, 90% dans les 12 mois, 96% dans les 16 mois et 100% dans les 24 mois

Amory et al. 2007 (166)	107 H	Différence entre R et NR	Données issues de 3 études précédentes -LNG : Anawalt et al. 1999 ET Anawalt et al. 2005 -MPA : Page et al. 2006	Taux INSL3 au départ ne permet pas prédire azoo. À la fin du ttt, taux INSL3 significativement + élevé chez sujets non azoo et positivement corrélé à concentration de spz
Zitzmann et al. 2017 (167)	56 H	Suppression des gonadotrophines	-CPA 10/20 mg /j ou NES 2/3 mg/j NETA 5/10 mg/j, LNG 120/240 µg/j 2 semaines de ttt progestatif seul puis combiné pdt 4 semaines à T gel	Efficacité + importante avec CPA mais pas toujours significativement
Antagonistes de la GnRH +/- androgène				
Jockenhövel et al.1988 (168)	6 H	Suppression des gonadotrophines et de la T	Nal-Glu SC 0,5 mg, 1,5 mg, 5 mg une seule fois	Pas ↓ significative FSH. ↓ LH dose- et temps-dépendante. Idem pour T.
Bagatell et al. 1989 (169)	9 H	Suppression des gonadotrophines	ET IM 200 mg 1/sem seul ou Nal-Glu seul (75 µg/kg/j SC) ou Nal-Glu + ET. Pdt 10 jours	↓ LH dans 3 grp, mais + importante grp Nal-Glu + ET, idem pour la FSH. ↓ inhibine B + importante grp Nal-Glu + ET.
Pavlou et al. 1991 (170)	8 H	Suppression de la spermatogenèse	Nal-Glu 10 mg SC/j + ET 25 mg SC 1/sem Nal-Glu 20mg/j SC + ET 25 mg SC 1/sem Pdt 20 sem	Azoo chez 6/8 H à S12. + 1 H supplémentaire azoo S16 après majoration Nal-Glu à 20 mg. 1 oligo 1,4 M/mL.
Behre et al.1992 (171)	30 H	Suppression des gonadotrophines et de la T	Cétrorélix SC 0,25 /0,5/1/ 2 ou 5 mg ou placebo. 1 seule injection N=5/grp	Suppression significative de LH aux doses 1, 2 et 5 mg idem pour T. Pas de modif significative de FSH.
Tom et al. 1992 (172)	8 H	Suppression de la spermatogenèse	ET IM 150 mg ttes 2 sem + Nal-Glu SC 7,5 mg/j. Pdt 16 sem (ET à partir de S2 jusqu'à S14)	7/8 H azoo entre S6 et S10
Bagatell et al. 1993 (173)	7 H	Suppression gonadotrophines et T. Effets 2ndaires	Nal-Lys SC à 0,10, 25, 50 µg/kg 1 seule injection	Aux doses les + hautes, ↓ 50-70% T et LH et 70-80% FSH. Réversible en 24h. Effets 2ndaires : chez 4 H, induration, douleur site d'injection. Érythème site d'injection à la + haute dose.
Bagatell et al. 1993 (174)	22 H (19 ont terminé l'étude)	Suppression de la spermatogenèse	ET IM 200 mg /sem+ Nal-glu 100 µg/kg/j SC ou placebo. Pdt 16 à 20 sem	6/9 azoo grp placebo et 7/10 grp Nal-Glu + 1 oligo <1M/mL dans chaque grp → Pas d'efficacité supplémentaire démontrée par ajout Nal-Glu
Behre et al. 1994 (175)	16 H	Suppression des gonadotrophines Effets 2ndaires	Cétrorélix SC de 2, 5 ou 10 mg ou placebo 1/j pdt 8 jours. N=4/grp	↓ LH et T grp Cétrorélix, ↓ FSH dans grp 5 et 10 mg. Érythème au point d'injection durant env 1h après l'injection, significative à partir de 5 mg de Cétrorélix. ↑ HDL. ↓ Hb. Baisse libido et activité sexuelle.
Bagatell et al. 1995 (176)	30 H	Suppression des gonadotrophines	Nal-Glu SC 100 ou 200 µg/kg/j ou placebo + ET 50 mg IM 1/sem.N=10/grp. Pdt 4 sem	Suppression FSH et LH + marquée dans Grp Nal-Glu que T mais dose 200 pas + efficace que dose 100.

Swerdloff et al. 1998 (177)	15 H	Suppression de la spermatogenèse	ET IM 100 mg 1/sem + Nal-Glu 10 mg SC/j pdt 12 sem puis si oligo <3M/mL ET seul 100 mg 1/sem pdt 20 sem	14/15 H ont atteint au moins oligo <3M/mL pdt la phase inhibitrice. ET seul a permis maintenir oligo <3M/mL chez 13/14 H.
Behre et al. 2001 (178)	6 H	Suppression de la spermatogenèse	Cétrorélix SC 10 mg/j par jour pdt 5 jours puis 2 mg/j pdt 12 sem + 19 Nortestostérone 400 mg IM à S2 puis 200 mg ttes 3 sem pdt 26 sem	Tous ont atteint azoo à S12. Phase avec 19 Nortestostérone seule, 5/6 n'ont pas maintenu azoo ou oligo suffisante.
Herbst et al. 2002 (179)	8 H	Suppression des gonadotrophines et de la T	Acyline SC 0, 2, 5, 7,5, 25 et 75 µg/kg, 1 seule injection/dose à 10j d'intervalle	↓ FSH, LH et T dose-dépendante. Réaction cutanée locale au site d'injection quasi-totalité des participants (érythème, prurit).
Herbst et al. 2004 (180)	28 H	Suppression gonadotrophines et T	Acyline SC 150 µg/kg 1 seule injection ou 300 µg/kg 1 seule injection ou 75 µg/kg à J0, J4, J8 ou 75 µg/kg à J0, J2, J4, J6, J8 N=7/grp	1 seule injection d'acyline : ACY 150 : ↓ FSH H8 sous valeurs initiales jusqu'à J4 ↓ LH H1,5 sous valeurs initiales jusqu'à J3. ↓ T jusqu'à J7. ACY300 : ↓ FSH H1 jusqu'à J21. ↓ LH H1,5 jusqu'à J15. ↓ T jusqu'à J15 Injections répétées acyline : ACY 75X3 ou 75X5, ↓ FSH et LH jusqu'à J15. Idem pour T jusqu'à J30
Agoniste de la GnRH +/- androgène				
Swerdloff et al. 1985 (181)	7 H	Effets sur les hormones sexuelles et sur la spermatogenèse	1er protocole : Nafarelin SC 200 µg/j + ET IM 200 mg toute les 2 sem, pdt 16 sem 2e protocole : Nafarelin injection continue ou en une seule fois 20 ou 200 µg	1er protocole : Ajout ET à Nafarelin permet inhibition supplémentaire sur FSH et LH mais 0 H azoo. Stimulation initiale des gonadotrophines puis inhibition. 2e protocole : Injection continue 200 µg de Nafarelin entraine meilleure suppression T et LH.
Pavlou et al. 1986 (182)	8 H	Suppression des gonadotrophines et de la spermatogenèse	Agoniste GnRH (LHRHA) SC continue 500 µg/j pdt 16 à 20 sem + ET 100 mg ttes 2 sem	6/8 H ↓ spz, min de 4,1 M/ml à S16 ↓ FSH sauf chez 2 NR. ↑ LH x2 chez tous les sujets. ↓ T
Behre et al. 1992 (183)	24 H	Suppression des gonadotrophines et de la spermatogenèse	19 nortestostérone IM 400 mg puis 200 mg ttes 3 sem + implant buserelin SC 3,3 mg ou implant buserelin SC 6,6 mg ou implant placebo. 1 sem après 1ere injection de 19NT. Pdt 24 sem	↓ FSH et LH sous valeurs physiologiques dans grp 19-NT+ placebo. Dans grp buserelin, ↑ 2ndaire LH et T dans jours suivant pose implant puis de nouveau ↓. Grp 19-NT+ placebo S30 : 4/8 azoo et 4/16 oligo. Grp avec buserelin : azoo 4/16 H et oligo 8/16.
Association androgène + inhibiteur de 5α-réductase				
McLachlan et al. 2000 (184)	29 couples	Efficacité contraceptive	T implants 800 mg pdt 3 mois = phase inhibitrice. Si oligo <1M/mL dans les 3 mois, renouvellement implant et entrée dans phase d'efficacité contraceptive sinon soit implant + placebo ou implant +	13/29 H oligo <1M/ml dans les 3 premiers mois et entrés dans phase d'efficacité contraceptive. Les 16 restants ont reçu placebo + implant n= 9 ou finastéride + implant n= 7 2 dans grp finastéride et 3 dans grp placebo oligo <1M/ml. → Ajout finastéride n'entraine pas meilleure efficacité sur

			finastéride. Pdt 3 à 16 mois	suppression spermatogenèse. 8 H n'ayant pas atteint oligo après implant + finastéride ou implant + placebo ont reçu implant 1200 mg : 5 oligo <1M/mL. 4 rebonds de spermatogenèse pdt phase d'efficacité contraceptive. En tout, 72%H oligo <1M/ml après 1, 2, 3 implants de 800 ou 1200 mg de T. 0 grossesse pdt phase d'efficacité de 214 mois d'exposition.
Garett et al. 2005 (185)	59 H	Effets sur spz	Échantillons provenant de sujets ayant participé à des études précédentes (McLachlan et al., 2000, pour implants de T n=26 et WHO, 1996, pour ET n=33)	↓ longueur tête. Altération + tardive de morpho et mobilité des spz que concentration. Temps médian pour commencer observer ↓ concentration de spz = 15J. Suggère que apport exogène de T entraine inhibition spermatogenèse probablement d'abord à un stade tardif de celle-ci (spermiation ?).
Amory et al. 2008 (186)	20 H	Suppression des gonadotrophines	Finastéride 0,5 mg *per os* 1/j + ET *per os* 400 mg 2/j ou ET per os 800 mg 1/j Pdt 4 sem	↓ FSH grp ET 800, et après 4 sem de ttt grp ET 2x400. ↓ LH à S2 grp ET 800. ↓ FSH sous seuil détectable 1/10 H grp ET 400 et 6/10 grp 800. ↓ LH sous seuil détectable 1/10 H grp ET 400 et 3/10 grp ET 800.
Autres méthodes de CHM				
Handelsman et al. 2000 (187)	26 H	Suppression de la spermatogenèse	T implants SC 600 mg seuls n=11 ou + implant d'œstradiol (E2) 10 mg n=7 (TE10) ou implant d'œstradiol 20 mg n= 8 (TE20), pdt 12 mois	3H oligo <1M/ml grp TE2 10mg et 3H grp TE2 20 vs 1 dans le grp T seul Dans grp TE2 plaintes de 11/15 H de symptômes en lien avec déficit androgénique et hyperœstrogénie.
Le RISUG®				
Guha et al. 1993 (188)	38 H	Toxicité	Injection RISUG® dans canaux déférents doses 5 à 140 mg (140 = 2 fois la dose thérapeutique)	Pas d'effet 2ndaire grave observé. Un hématome scrotal pour 1 individu à 40 mg. Un volumineux œdème scrotal pour 1 individu à 140 mg.
Guha et al. 1997 (189)	12 couples	Efficacité contraceptive	Injection de RISUG® 60 mg dans les canaux déférents 1 seule fois pdt 1 an	Pas de grossesse survenue pdt 1 an. Œdème scrotal n=4 jours suivants l'injection, résorption spontanée après 1 à 2 sem.
Guha et al. 1998 (190)	20 couples	Efficacité contraceptive	Injection de RISUG® entre 40 et 70 mg dans les canaux déférents 1 seule fois pdt 2 an	1 grossesse survenue chez un couple pour lequel H avait eu une injection incomplète. À dose faible, pas toujours d'azoo pourtant pas de grossesse, probablement en lien avec perte des capacités fécondante des spz résiduels. 1 évènement indésirable pdt l'injection : 1 H a eu mouvement brusque entrainant injection incomplète (env 30 mg sur 50 prévus au départ).
Sharma et al. 2001 (191)	17 H	Effets 2ndaires sur la prostate	Évaluation des caractéristiques biochimiques du sperme par spectrométrie chez H ayant reçu injection	Citrate dans le sperme = grp témoin. ↓ du glucose, lactate, glycérophosphorylcholine et choline dans le liquide séminal des H ayant reçu le RISUG®.

			de RISUG® 8 ans auparavant Grp contrôle n=20	
Chaudhury et al. 2002 (192)	17 H	Comprendre les mécanismes d'action du RISUG	Évaluation des acides aminés du liquide séminal après injection RISUG® par spectrométrie chez H ayant reçu injection RISUG® 8 ans auparavant Grp contrôle 19 H sains + 14 H avec diagnostic azoospermie obstructive	Mécanisme probable = obstruction partielle
Chaki et al. 2003 (193)	25 H	Effets sur paramètres spermatiques et des glandes sexuelles accessoires	Injection de 60 mg de RISUG® Analyses régulières du sperme pdt 6 mois	6 H azoo après 1 mois, 15 après 2 mois, 3 après 3 mois. 0 grossesse survenue. Parfois présence spz de forme anormale ou immobiles. Présence de cellules germinales immatures dans plupart des échantillons, de forme normale. Pas de modif fructose ni phosphatase acide. ↓ significative de α-glucosidase.
Guha 2007 (194)	21 H	Morphologie des spz	Grp 1 : Analyse du sperme 3 heures après injection de RISUG® n=3 Grp 2 : Analyse sperme à partir du 14e jours injection de 80 µL (dose sous thérapeutique) n=6 Grp : Analyse sperme à partir du 14e jour après injection de 120 µL (dose normale) n= 12	Grp 1 : 50 % spz avec tête élargie. Irrégularités de la membrane plasmique dans 50% avec acrosome intact. Décondensation de la chromatine. Grp 2 : spz ayant initié réaction acrosomale. Perte acrosome et chromatine granulée. Plupart spz ayant commencé réaction acrosomale sont morts. Modif queue (microtubules). Grp 3 : Après 6 sem, 0 spz morphologiquement normaux observés. Produits de dégradations des spz. ↓ de la queue.
Sharma et al. 2019 (195)	139 couples	Efficacité contraceptive Effets 2ndaires	Injection de 60 mg de SMA dans 120 µL de DMSO de manière bilatérale dans les canaux déférents Étude de 6 mois	Échec d'injection chez 6 volontaires. Œdème scrotal les jours suivants l'injection. 36,2% H douleur légère scrotale après injection, 23,4% H nodule au site d'injection. Tous azoo dans les 6 mois sauf 6 pour lesquels il y a eu échec d'injection dont 82,7% dans les 2 premiers mois. 0 grossesse survenue chez les 133 couples correctement injectés.
Les injections intradéférentielles de polyuréthane (MPU)				
Zhao 1990 (196)	12000 H	Suivi de cohorte constituée de 12 000 H ayant reçu une injection de MPU entre 1983 et 1987	Injection de MPU dans les canaux déférents Chirurgie de réversibilité (retrait des bouchons)	56 cas complication sur 12 000 procédures : 47 infections locales et 9 hématomes. Sur 2600 H suivis jusqu'à 3 ans, pas d'effet 2ndaire relevé ni sur les 1000 suivis jusqu'à 5 ans Sur les 500 spermogrammes recueillis, 98% d'azoo à 1 an. Sur les 86 chirurgies de réversibilité, 51 ont eu 1 grossesse. Non prouvée au-delà de 4 ans.
Zhen et al. 1992 (197)	53 H	Taux d'azoospermie	Injection de 0,16 – 0,22 mL de MPU de manière bilatérale dans les canaux déférents 0,16 – 0,22 ml	85% H azoo à M12 et 96% à M18 74% avaient bouchons réguliers bilat, 21% 1 bouchon irrégulier et l'autre régulier et 6% irréguliers bilat.

				Taux d'azoo si bouchon de forme régulière bilat à 18 mois = 100%, 91% si 1 bouchon irrégulier et 67% si irréguliers bilat.
Zhao et al. 1992 (198)	130 H	Réversibilité	Chirurgie de réversibilité (retrait des bouchons) après injection MPU 0,5 à 5 ans auparavant	Réapparition spz après 1 mois chez tous H, >20M/mL chez 75% des H à 1 an et 96% à 18 mois. Toutes les partenaires ont eu grossesse dans 0,5 à 4 ans après l'opération, dont 85% dans les 2 1ères années.
Chen et al. 1996 (199)	20 H	Comprendre les mécanismes de l'occlusion des canaux déférents par le MPU	Analyse histologique de canaux déférents après injection de MPU Analyse histologique de canaux déférents après chirurgie de réversibilité (retrait des bouchons) de MPU injecté 4 ans auparavant	10 H après injection : les 20 canaux déférents rompus par le bouchon avec fragmentation de la membrane de la muqueuse, de la couche musculaire lisse et de l'adventice. 10 H après chir réversibilité : 20 canaux déférents rompus, seulement petite partie de MPU présente dans lumière, reste avait fui à travers et encerclé le déférent. Canaux totalement obstrués en partie proximale et distale des bouchons par fibrose. 4 nodules douloureux avec infiltration lymphocytes et macrophages n=2 et 1 granulome de spz chez les 2 autres Granulome à corps étrangers entourant le bouchon de MPU sur tous les canaux déférents.
Les injections intradéférentielles de silicone				
Zhao et al. 1992 (200)	14 H	Taux d'azoospermie	Injection dans les canaux déférents de silicone formant un bouchon 1 cm de long	Pas d'effet 2ndaire Oligo sévère ou azoo dans les 5 mois suivant l'injection. Azoo chez tous les H à M9.
Soebadi et al. 1996 (201)	1ere étude :65 H 2e étude : 58 H	Taux d'azoospermie	1e étude : détermination quantité de silicone minimale efficace : analyse *in vitro* d'injections réalisées in *vivo* : injections de différentes doses de silicone avec 2 clamps différents avant vasectomie 2e étude : injection silicone dose et technique prédéterminées dans la 1e étude Comparaison : vasectomie n=64	Après 6 mois : azoo chez tous H sauf 1 dans le grp silicone. Après 9 mois : azoo chez tous H. Moins de plainte post-intervention que vasectomie (douleur).
Zambon et al. 2000 (202)	75 H	Taux d'azoospermie Effets 2ndaires	Injection dans les canaux déférents de silicone formant un bouchon n=58 Comparaison : Vasectomie n=17	1 an post-injection : 84% H ont occlusion totale des canaux déférents, 12% occlusion unilatérale et 3% 0 canaux déférents occlus. 8% H azoo 1 an après injection. Frq effets 2ndaires moindre dans grp silicone vs vasectomie (douleur et œdème).

Les dispositifs mécaniques d'occlusion réversible des canaux déférents				
Clausen et al. 1993 (203)	79 patients	Taux d'azoo	Insertion chir de clips en tantale dans les canaux déférents n=39 Vasectomie n=40	77/79 azoo. 1 échec dans chaque grp. Dans grp clips, erreur au cours insertion du clip, insertion au mauvais endroit.
Song et al. 2006 (204)	288 H	Efficacité contraceptive	Insertion chir de 2 aiguilles épidurales remplies fil nylon dans canaux déférents (IVD) ou vasectomie (n=144/grp)	Pas de différence de complications chir et post-chir entre 2 grp. 5 grossesses survenues dans les 3 mois post-intervention (3 grp IVD et 2 grp vasectomie). Pas d'autre grossesse survenue.
La contraception masculine thermique				
Rock et al. 1965 (205)	137 H	Effets sur la spermatogenèse	Série 1 : mesure temp° scrotale à temp° ambiante dans différentes positions n=36 Série 2 : mesure temp° scrotale chez H euspermiques n=21 vs H avec oligo n =37 ou porteurs d'une varicocèle n=8 Série 3 : mesure temp° scrotale au cours bain 38°C à 43°C pdt 2h n=8 Série 4 : mesure temp° scrotale lors port sous-vêtement isolant 6-14 sem n=7 Série 5 : mesure temp° scrotale 20 H avec oligo traités par bains scrotaux entre 43 et 45°C durant 30 min à 1h pdt 6j consécutifs	Différence temp° rectale/scrotale en position couchée à temp° ambiante = en moy 2,38°C ↓ concentration spz à partir S3 du port de sous-vêtement isolant. Entre S5 et S9 ↓ 5 à 25 M/mL. Réversibilité après 3 à 12 sem après arrêt méthode.
French et al. 1973 (206)	5 H	Suppression de la spermatogenèse	↑ temp° scrotale à la temp° corporelle pdt 30 min/j ou 15 min/j par les H eux même Pdt 5 jours	↓ concentration spz débutant 7j après ↑ temp° chez 3/5 H 1 ne parvenant pas à induire une ↑ de la temp° du scrotum ; 1 autre chez qui ↑ de la T° était maintenue 15 min.
Mieusset et al. 1985 (207)	14 H	Suppression de la spermatogenèse	↑ temp° testiculaire de 1,5 à 2°C en utilisant le corps des H comme source de chaleur grâce à un suspensoir spécifique maintenant les testicules pdt les 15 heures diurnes, pdt 12 mois	Nbr spz : 3 à 10 M/mL entre S7 et S13. Mobilité : 21 à 34 % entre la 7e et le 13e sem et 1 à 3 M/mL spz mobiles à cette période. Pas d'effet 2ndaire rapporté pdt la durée de l'étude. Réversibilité totale après 6 à 8 mois après arrêt de la méthode.
Mieusset et al. 1987 (208)	19 H	Réversibilité des effets sur la spermatogenèse	↑ temp° de 1,5 à 2°C testiculaire au moyen d'un sous-vêtement spécifique porté pdt les 15 heures diurnes pdt 6 à 24 mois puis après arrêt de la méthode.	Concentration spz 5 à 18 M/mL M4 et M24 d'exposition vs 89 M/mL au départ. Mobilité 18 à 36% à M4 et M24 d'exposition vs 67% au départ ↑ nbr anomalies morpho : initialement <30% puis env 50% à M10. Principalement : élongation tête, courbure flagelle. Persistance des anomalies morpho en nbr > au départ jusqu'à 14 à 18 mois après arrêt méthode, mais sans csq sur fertilité

Mieusset et al. 1987 (209)	19 H	Suppression de la spermatogenèse	↑ temp° testiculaire 1,5 à 2°C : Technique 1 n=13 Sous-vêtement spécifique avec trou au centre laissant passer verge et peau du scrotum vide. Technique 2 n=6 Sous-vêtement spécifique comparable mais trou renforcé par anneau. Porté pdt 15 heures diurnes pdt 6 à 24 mois	2e technique + efficace en termes de ↓ nbr de spz et de leur mobilité : 0,6 M/mL de spz en moy à M12 et 7,5% de mobiles avec la technique 2 vs 6,7 M/mL de spz et 29% de mobilité avec la technique 1
Shafik 1991 (210)	28 H	Suppression de la spermatogenèse Efficacité contraceptive Réversibilité	↑ temp° testiculaire 1,5 à 2°C. Grp I : fixation chir des testicules en position suprascrotale n=15. Grp II : maintien en position suprascrotale à l'aide d'un suspensoir n=13 Pdt 12 mois	Azoo n=11 grp I et n=8 grp II, oligo <10M/mL n= 9 Retour concentration spz normale chez 28 H dans les 6 mois suivant arrêt. ↓ mobilité avec 8 à 18% de spz mobiles à fin du ttt, réversible en 9 mois chez tous H. ↑ anomalies morpho réversible dans les 6 mois chez tous H. ↓ T. 0 grossesse survenue. Grossesse chez ttes les partenaires désirant enfant après arrêt des ttt (n=19).
Shafik 1992 (211)	14 couples	Efficacité contraceptive	↑ temp° testiculaire 1,5 à 2°C par maintien des testicules en position suprascrotale par un suspensoir en polyester, porté pdt 12 mois jour et nuit.	0 grossesse survenue. Azoo durable observée chez tous H. Délai pour atteindre azoo : 120 à 160 jours (moy 139,6 jours).
Mieusset et al. 1994 (212)	9 couples	Efficacité contraceptive	↑ temp° testiculaire 1,5 à 2°C par technique1 : sous-vêtement spécifique avec trou au centre laissant passer verge et peau du scrotum vide, n=3 ou technique 2 : sous-vêtement spécifique comparable mais trou renforcé avec caoutchouc souple ou anneau de caoutchouc seul maintenu avec straps. n=6	Meilleure inhibition spermatogénèse avec technique 2. 0 grossesse sur 117 cycles d'exposition, soit efficacité 100% pour technique 2. Concentration spz mobiles <1M/mL dans 86,4% des échantillons sans jamais dépasser 1,6 M/mL. Pas d'effet 2ndaire reporté. Retour aux valeurs initiales 12 à 18 mois après arrêt technique. 1 grossesse survenue technique 1 (H avait cessé porter sous-vêtement pdt 7 sem). Tps moy d'exposition à cette technique comme méthode contraceptive pour les 3 couples = 13,3 mois. Concentration moy spz mobiles = 1,86 M/ml.
Moeloek 1995 (213)	10 H	Suppression de la spermatogenèse	↑ temp° testiculaire 1,5 à 2°C par port en continu d'un suspensoir en polyester pdt 6 mois	Oligo <20M/mL n=10H. Oligo <10M/mL n=3H. Oligo <5M/mL n=1H. ↓ du % de formes normales 18,8 vs 57,85 au départ.
Wang et al. 1997 (214)	21 H	Suppression de la spermatogenèse	↑ modérée temp° testiculaire par Grp I : suspensoir en polyester (simple couche) ou Grp II : suspensoir en polyester double couche (1 couche polyester + 1 couche polyester imprégnée aluminium) ou Grp III : suspensoir double couche polyester. Pdt 52 sem	Suspensoir non porté pdt moy 0,74 h. ↑ de 0,8 à 1°C de la temp° scrotal pdt le port du suspensoir Pas de modif significative des paramètres spermatiques

Zhu et al. 2010 (215)	12 H	Effets sur la spermatogenèse	Analyses protéomiques sur biopsies testiculaires à différents temps (S2 et S9) après ↑ temp° testiculaire par bains chauds de 43°C pdt 30 min par jour, tous les jours pdt 6 jours consécutifs.	Différentes expressions des protéines avant et 2 sem après ttt. 2 sem après traitement par chaleur : ↓ expression de certaines protéines en jeu prolifération et survie cellulaire. ↑ expression de certaines protéines impliquées dans apoptose des cellules germinales et mécanismes antiprolifératifs. HNRNPH1 semble jouer rôle-clé. Expression corrélée à spermatogénèse (diminuée 2 sem après ttt et réaugmente 9 sem après).
Ahmad et al. 2012 (216)	5 H	Effets sur la spermatogenèse	↑ temp° de 1,5 à 2°C testiculaire et épididymaire par port sous-vêtement spécifique porté pdt 15h diurnes, pdt 120 jours consécutifs	↑ significative de DFI (index de fragmentation de l'ADN) et HDS (high DNA stainability) à partir de J20. ↑ DFI d'env 200%. HDS 13.0 ± 1.1 J45 vs 5.9 ± 0.3 au départ.
Rao et al. 2015 (217)	20 H	Effets sur spermatogenèse et glandes sexuelles accessoires	↑ temp° testiculaire : grp 1 = bains chauds à 43°C pdt 30 min 1/j pdt 10 j consécutifs ou grp 2 = bains chauds à 43°C pdt 30 min 1/j tous les 3 j (10 bains au total).	↓ concentration spz et nbr total spz dans 2 grp. ↓ + importante grp 2 (15,5% des valeurs initiales à S8 vs 28,8 %grp 1). Oligo sévère (< 5M/ml) n= 4H/grp. ↓ mobilité progressive dans 2 grp. ↓ HOS test (hypo-osmotic swelling test) dans 2 grp. ↓ significative total acrosin activity assay dans 2 grp. Pas de modif paramètres biochimiques du sperme. Évaluation stress oxydatif : ↑ significative dans 2 grp du malondialdehyde
Zhang et al. 2018 (218)	30 H	Effets sur spermatogenèse et glandes sexuelles accessoires et hormones sexuelles	↑ temp° du scrotum grâce à un dispositif électrique chauffant à 43°C pdt env 30 à 40 min 1/j, 2 jours successifs par sem, pdt 3 mois.	↓ nbr de spz, mobilité et nbr spz de forme normale. ↓ significative de HOS, ↓ de intégrité ADN, jusqu'à 1 mois après ttt. ↑ MIF et DFI. ↓ significative de la T et ↑ de FSH et LH. ↑ taux d'anomalies chromosomiques pour les chromosomes 13, 18, 21, X, et Y (13,7 fois plus).
Abdelhamid et al. 2019 (219)	5 H	Effets sur la spermatogenèse	↑ temp° de 1,5 à 2°C par port d'un sous-vêtement spécifique pdt 15h diurnes pdt 120 jours consécutifs. n=5 Contrôle : sperme provenant de 27 sujets sains.	Nbr spz de forme normale divisé par 5 pdt période d'exposition. ↑ MAI (index d'anomalies multiples) à J20, retour à des valeurs normales à J193.
Abdelhamid et al. 2019 (220)	5 H	Effets sur la spermatogenèse	↑ temp° de 1,5 à 2°C par port sous-vêtement spécifique pdt 15h diurnes entrainant élévation pdt 120 j consécutifs n=5. Analyse FISH sur 234038 spz	↑ x2 du nbr d'aneuploïdies à J45 post-exposition. Effet réversible à J180 post exposition.

Le gossypol				
Coutinho et al. 1984 (221)	12 H	Suppression de la spermatogenèse	Gossypol 20 mg/j *per os* pdt 4 mois puis 20 mg/j 3j/sem pdt 1 an	Oligo sévère ou azoo chez tous H après 4 mois de ttt. Pas d'effets 2ndaires en dehors d'une fatigue chez 1 sujet.
Liu et al. 1987 (222)	152 H	Efficacité contraceptive	Phase inhibitrice : gossypol 20 mg/j *per os* n=75 (pdt 75 jours) puis phase d'efficacité contraceptive à 50 mg/sem pdt 14,5 mois Placebo n = 77	Gossypol 20mg/j: 31 % azoo ; 61% oligo < 4M/ml Gossypol 50mg/sem Oligo <4M/mL 87%, 97%, 95%, 92%, 98% à 3, 6, 9 et 12 mois. 0 grossesse Hypokaliémie pdt phase d'efficacité contraceptive, fatigue.
Liu et al. 1987 (223)	120 H	Effets 2ndaires	Gossypol *per os* 20 mg/j n=30 ou gossypol + sel de K 1,5 n=30 ou gossypol + triamterene 50 mg n=30 ou placebo n=30. Pdt 12 mois.	↓ kaliémie 3 grp avec gossypol. ➔ Sel de K ou bloqueur ne permettent pas maintenir kaliémie, probable que gossypol agisse au niveau rénal entrainant hypoK.
Frick et al. 1988 (224)	3 H	Suppression de la spermatogenèse Effets 2ndaires	Gossypol *per os* 10 mg/j pdt 3 mois	↓ mobilité et nbr spz mais pas aussi importante qu'avec doses + importantes généralement utilisées dans les autres études. Pas d'azoo. Pas d'effet 2ndaire rénal ou sur kaliémie.
Coutinho et al. 2000 (225)	151 H	Suppression de la spermatogenèse	Gossypol *per os* 15 mg/j pdt 12 à 16 sem Puis gossypol 7,5 mg/j (grp I) ou gossypol 10 mg/j (grp II) ou placebo n=51. Pdt 10 sem	47 arrêts car pas atteint oligo nécessaire. Suppression spermatogenèse chez 41%. ↓ kaliémie mais dans valeurs normales. Fluctuation des transaminases. Dans le grp I 4H restés azoo après 1 an et 3 oligo. Dans le grp II 4H restés azoo après 1 an et 10 oligo. Taux de réversibilité de 51%.
Gu et al. 2000 (226)	77 H	Effets 2ndaires Réversibilité	Gossypol *per os* 10 mg/j n = 29 ou 12,5 mg/j n= 26. Placebo n = 22	Oligo <4M/mL chez 69% des H grp gossypol 10mg et 73% grp gossypol 12,5 mg.0 grossesse survenue Grp gossypol 12,5 mg K ≤ 3,5 meq/l chez 7H occasionnellement.
Les antagonistes des récepteurs α1-adrénergiques				
Homonnai et al. 1984 (227)	9 H	Effets sur le sperme	Phenoxybenzamine *per os* de 10 à 30 mg/j jusqu'à 150j	Anéjaculation à dose 10 mg pour 5 H, à 20 mg pour 3 H et à 30 mg pour le dernier. Pas d'effets sur les hormones sexuelles.
Kjærgaard et al. 1988 (228)	10 H	Effets sur le sperme	Prazosine *per os* 0,5 à 5 mg 2/j Pdt 40 jours	Pas de modif vol sperme éjaculé ni sur concentration spz.
Wang et al. 2012 (229)	40 H	Effets sur le sperme Effets 2ndaires	Grp A : Tamsulosine 0,4 mg *per os* puis 0,8 mg puis placebo avec période de wash out de 7 j entre chaque prise Grp B : schéma inverse	Anéjaculation chez tous H après prise tamsulosine 0,8 mg. 11 H se sont plaint inconfort en lien avec anéjaculations après prise tamsulosine 0,8 mg. Effets 2ndaires rapportés après prise tamsulosine 0,8 mg : n= 1 blépharoptôsis, n= 2 rhinorrhée, n=3 fatigue

Articles sur l'acceptabilité de la CM				
Gough 1979 (230)	151 H	Acceptabilité théorique d'une pilule contraceptive masculine	Questionnaires	« seriez-vous prêt à utiliser une pilule contraceptive masculine si cette dernière était disponible ? », 55,6% oui, 18,5% probablement oui, 18,5% probablement non, 7,3% non.
Ringheim 1995 (231)	154 H	Acceptabilité pratique de l'ET comme CHM	Injections ET IM 1/sem Focus group + questionnaires	Motivations pour participer à étude : nécessité changer contraception=36%, encouragés par partenaire=23%. Pour majorité H, partenaire avait eu pb dans passé avec contraception. H expriment envie partager responsabilité contraceptive pour ne plus voir leur partenaire souffrir des effets 2ndaires. H australiens évoquent aussi remise en question rôles traditionnels genrés alors que H asiatiques + « conservateurs ». H rapportent effets 2ndaires tels que : acné, prise poids ou ↑ masse musculaire, mais aussi sensation bien-être, impression être + viril et ↑ libido. Effets 2ndaires le + ressenti comme négatif = irritabilité.
Glasier et al. 2000 (232)	1894 F : Écosse 450, Chine 900, Afrique du Sud 544	Acceptabilité théorique d'une CHM	Questionnaires	84% d'accord pour + grand partage responsabilité contraceptive. Différences culturelles : 29% à Hong Kong pensent que pilule pour H inutile ou pas une bonne idée vs 13% à Shangaï, 7% au Cap, 6% à Édimbourg. >30% (sauf Hong-Kong) prêtes à utiliser CHM si disponible et 43 à 78% (sauf Shangaï) l'utiliseraient dans le futur. >50% (sauf Hong-Kong) pensent que leurs partenaires utiliseraient CHM. Modalités administration : pour pilule dans ½ cas à Édimbourg, ½ plutôt pour injections mensuelles. Raisons pour lesquelles F pensent que CHM n'est pas bonne idée : pas confiance en leur partenaire et/ou peur effets 2ndaires (F chinoises).
Martin et al. 2000 (233)	1829 H : 436 en Ecosse, 493 en Afrique du Sud et 450 en Chine	Acceptabilité théorique de la CHM	Questionnaires	Pilule perçue comme forme la + pratique par H à Édimbourg et au Cap. 16% des H noirs au Cap et 34% des H chinois pensaient que CHM altèrerait leur sexualité ou masculinité. 44% H chinois à 83% H blancs du Cap prêts à utiliser pilule contraceptive masculine. Forme injectable moins acceptable avec 32% prêts à l'utiliser à Édimbourg et Hong Kong et 62% des H blancs au Cap. Sur nécessité faire spermogrammes, les H chinois et écossais avaient tendance trouver cela moins acceptable que H du Cap, idem pour le délai d'efficacité.

Weston et al. 2002 (234)	148 H	Acceptabilité théorique de la CHM	Questionnaires distribués aux H dont la partenaire venait d'accoucher	118 questionnaires exploitables. 75,4% peut-être, probablement ou définitivement prêts à essayer CHM. Ils préféraient (dans l'ordre) : pilule quotidienne, injection trimestrielle ou 2/an. Injection hebdomadaire de ET dernier des choix (bien que = la seule forme ayant fait preuve de son efficacité).
Weston et al. 2002 (235)	76 H	Acceptabilité théorique de la CHM	Questionnaires distribués H immigrés australiens dont la partenaire venait d'accoucher, données comparées à des données d'une précédente étude interrogeant des H natifs australiens (234)	13,6% « probablement » ou « définitivement » prêts essayer CHM vs 47,5% des H nés en Australie, mais 52,7% des H immigrés ont répondu « peut-être ». Parmi les modalités d'administration préférées (dans l'ordre) : injection 2/an, pilule quotidienne, injection 4/an.
Heinemann et al. 2005 (236)	9342 H dans 9 pays, 4 continents	Acceptabilité théorique de la CM	Questionnaires	Décision contraception généralement prise par les 2 partenaires. 55,1 % voudraient utiliser nouvelle CM vs 20,7% non. Facteurs corrélés à meilleure acceptabilité : haut niveau d'éducation, désir vasectomie, utilisation actuelle d'une contraception. Modalités d'administration préférées : orale, application quotidienne gel, injection mensuelle, implant annuel.
Heinemann et al. 2005 (237)	9342 H	Déterminants de l'acceptabilité théorique de la CM	Questionnaires	Facteurs positifs influençant décision utiliser CM : efficacité, rapidité d'action et réversibilité, peu effets 2ndaires, amélioration virilité et sexualité, amélioration force musculaire, facilité utilisation, non-dépendance à CF. Facteurs négatifs influençant décision utiliser CM : attitude négative envers CM, peur hormones sexuelles, peur médicaments, rejet suivi médical régulier, idée que contraception est une responsabilité féminine, peur impact sur sexualité, oppositions religieuses.
Marcell et al. 2005 (238)	30 H et femmes	Acceptabilité théorique CHM	Entretiens semi-dirigés	67% H et 67% F avaient impression positive de CHM. Inversion des rôles dans responsabilité contraceptive reçue positivement par majorité F et vue de manière « surprenante » ou non naturelle par H. Beaucoup F interrogées évoquaient fait que plupart H pas habitués à suivi médical régulier contrairement à elles et pointaient manque de services ou programmes prévention destinés aux H. H exprimaient aussi appréhension sur effets 2ndaires. 85% des F feraient confiance à leur partenaire pour prendre CHM.

Meriggiola et al. 2006 (239)	20 H	Acceptabilité pratique de l'association UT+NETE	UT + NETE -Toutes les 6 sem - Toutes les 8 sem - Toutes les 12 sem Pdt 48 sem	92% H pensent que H et F doivent partager responsabilité contraceptive. 38% prêts assumer l'entière responsabilité. 75% prêt essayer nouvelle méthode de CM et 74% affirment que partenaire aussi. 66% prêts utiliser UT+NETE si disponible. 32% pensent que frq des injections est principal désavantage, pour 25% c'est manque de protection contre IST. Délai 12 sem pour être efficace jugé inacceptable par 39% des H. 64% trouvent délai 18 sem pour retour à nle acceptable. 62% prêts payer 10 à 20€/mois, 32% 10€, 6% <10€
Zhang et al. 2006 (240)	308 H	Acceptabilité pratique de UT	Injections UT 500 mg IM 1/mois Questionnaires, entretiens et focus group.	Raisons motivant H participer à l'étude : partage responsabilité contraceptive 41,2%, faire qch de bien pour mon pays 36,7%, contribuer résoudre pb surpopulation 41,6 %. H et F évoquent regard des autres H, CM serait mal perçue par les autres H face aux normes de genre culturellement admises. > ½ des interrogés pas remarqué chgmt pdt ttt. 40,3% percevaient inconvénients pdt ttt dont 72,3% en lien avec les injections mensuelles jugées trop frq et 21,7% le fait de devoir venir régulièrement à la clinique.
Amory et al. 2007 (241)	38 H	Acceptabilité pratique de l'association DMPA +Gel T	Gel T 100 mg/j + DMPA 300 mg injection tous les 3 mois +/- acycline 300 µg/kg toutes les 2 sem pdt les 12 1eres sem Pdt 24 sem	50% satisfaits par méthode, 45 % voudraient l'utiliser si dispo vs 42% non. 40% préfèrent cette méthode à celle qu'ils utilisent actuellement vs 42% non. Sujets + âgés ont avis + favorable que jeunes. Sujets dont partenaire utilise DIU ont tendance à moins préférer la méthode (satisfaits par DIU). 74% trouvent gel facile à administrer, 55% sèche vite, 81% trouvent leur peau « gluante »
vSolomon et al. 2007 (242)	24 couples	Acceptabilité pratique de UT+MPA	Injection UT+MPA Entretiens semi-dirigés	Motivations participer à étude : 8/24 H par curiosité, 6/24 par nécessité. Pour F, raisons étaient partage risques et responsabilité. Majorité H ont remarqué ↑ appétit, prise poids pdt ttt et ↑ libido. Certaines F rapportent + haut niveau de stress et colère de leur partenaire pdt ttt.
Eberhardt et al. 2009 (243)	100 H et 110 femmes	Acceptabilité théorique d'une pilule contraceptive masculine	Questionnaires	F avaient attitude + positive que H sur pilule contraceptive masculine. F avaient moins confiance en H à utiliser une pilule contraceptive que H eux-même. H en couple stable avaient attitude + favorable que ceux qui avaient des partenaires occasionnelles.

Walker 2011 (244)	54 H et 134 femmes	Acceptabilité théorique d'une pilule contraceptive masculine	Questionnaires + entretiens semi-dirigés	49,5% prêts utiliser pilule contraceptive masculine, 19,2% non, 31,3 % peut-être. Idem chez H et F. Pas d'effet observé de âge, durée relation ou niveau éducation sur acceptabilité. Remarques les + frq (53%) concernaient effets 2ndaires et risques à long terme. 52% F et 17% H évoquaient risque oubli prise d'une pilule quotidienne. Certains (H et F) évoquent possibilité avoir + de contrôle sur planification familiale et partage responsabilité contraceptive. 37% H interrogés préféreraient pilule contraceptive masculine au retrait ou préservatif. Certains H exprimaient remarques à propos virilité.
Roth et al. 2014 (245)	79 H	Acceptabilité pratique de l'association gel T + gel de Nestorone comme CHM	T gel 10g + - Placebo gel - Nes 8 - Nes 12 Pdt 20 à 24 sem	58% satisfaits par méthode et 53% la recommanderaient si dispo. 1/3 volontaires utiliseraient comme 1e méthode de contraception si dispo. H africains moins enclins à utiliser méthode que caucasiens et asiatiques. 34% trouvent méthode meilleure que celle qu'ils utilisent actuellement vs 35% non.
Amouroux et al. 2018 (246)	« New fathers » H dont F était à maternité pour accoucher (potentiel utilisateurs) « New providers » potentiels prescrip-teurs, internes ou jeunes MG ou gynéco (H + F)	Acceptabilité théorique de la CMT	Questionnaires dans 6 hôpitaux marseillais + listing de mails de la fac de Aix-Marseille (New providers).	Connaissances sur CM : Idem dans 2 populations sur retrait et préservatif (99 et 98%). Au sujet vasectomie et « nouvelles » méthodes de CM, NP + informés que NF (88 vs 48 et 26 vs 10%). « Seriez-vous prêt à utiliser une méthode de CM comme forme principale de contraception ? » : Oui 58,4% NF vs 70,1% MNP et 73,9% FNP. Principales motivations : partage responsabilité contraceptive et éviter effets 2ndaires de CF. Parmi 53 FNP qui ont répondu « non », manque confiance en partenaire était principale raison dans 28,3% pour H, sentiment trop restrictif 21,6 et 31% et peur effets 2ndaires 14,4 et 31%. Catégorie socio-pro élevée ou scientifique ou haut niveau éducation statiquement associés à + gde acceptabilité ainsi que atcd d'effets 2ndaires avec CF Religion statistiquement + associée à réponse « non ». 43,2 %NF et 92% NP veulent + d'infos sur CM et 54,2 et 84,6 + de choix de CM. Concernant CMT : 29,2% NF prêt essayer, principaux avantages : naturel=52%, non hormonal=36,2% sans effets 2ndaires=38,2% // principaux désavantages : durée d'utilisation trop longue=55,9%, port quotidien=43,1%, peur inconfort =38,8% Attitudes des prescripteurs : 33,7% NP ne proposent jamais CM

				lors consultations, >½ ne propose pas d'autres méthodes que préservatif. 82,2% intéressés par participation à cours sur CM. NP + préoccupations sur virilité pour leurs patients que les patients eux-même (32,3 vs 13,5)
Vera Cruz et al. 2019 (247)	412 H	Acceptabilité théorique de pilule contraceptive masculine	Questionnaires à l'aide de vignettes présentant différents scénarii d'usage d'une pilule contraceptive masculine	11% n'essayeraient jamais pilule contraceptive masculine, généralement sujets + âgés, avec un + faible niveau d'éducation ou pratiquant religion. Pour 11% dépendrait prix et effets 2ndaires. Pour 25% dépendrait effets 2ndaires. Pour 46% dépendrait contexte et effets 2ndaires.
Cartwright et al. 2020 (248)	80 H 398 F	Acceptabilité théorique de CM	Analyse qualitative issues de données de focus group	Env 2/3 H et ¾ F ont opinion favorable sur dvlpt CM. Raisons opinion favorable : partage risques et responsabilité contraceptive, éviter grossesses hors mariage, améliorer offre CM, impliquer davantage et donner + pouvoir aux H dans planification familiale. Raisons opinion défavorable : H n'accepteraient pas et préservatif déjà suffisant, peur impact nég sur sexualité et fertilité, norme sociale de CF, manque confiance des F sur leur partenaire. Formes CM désirées : injectables ou gel local
Lacasse et al. 2020 (249)	151 H	Acceptabilité théorique du RISUG® en fonction des stéréotypes de genre	Questionnaire en ligne	Ressentis immédiats après lecture description RISUG® = « efficacité », « douleur », « innovation ». Facteurs associés à envie essayer RISUG® = sexualité active. Normes de genre auxquelles adhèrent H négativement associées à envie essayer RISUG® : -donner image d'une personne hétérosexuelle, + svt associé au ressenti « impact nég sur sexualité » et « inconvénients » -pensent que H doivent avoir + pouvoir que F, + svt associé au ressenti « impact nég sur sexualité »
Nguyen et al. 2020 (250)	57 H	Acceptabilité pratique du DMAU	DMAU 4 capsules/j pdt 28 jours 30 min avant un repas riche en graisse n = 39 Placebo n=18	28% ont difficultés respecter repas riche en graisses. 54% prêts utiliser méthode. 77% recommanderaient méthode. H prêts utiliser CHM + svt en couple ou avec niv éducation + élevé.
Sax et al. 2021 (251)	162 H	Acceptabilité théorique CHM	Questionnaire	45% prêts utiliser CHM, 23,5% non et 30,9% peut-être. Modalité administration préférée = forme injectable. Principales préoccupations sur utilisation CHM = efficacité et risque d'effets 2ndaires.

Annexe 3 : Freins potentiels sociaux, économiques et culturels identifiés dans les études de sociologie

Références	Thèmes et sous-thèmes identifiés
Articles qui abordent le thème de la CM	
Oudshoorn et al. 1999 *Contraception masculine et querelles de genre*. (252)	Représentation culturelle : contraception = femme - stéréotypes de genre - exclusion des hommes Histoire de la contraception - Mouvements féministes et révolution contraceptive Absence de l'industrie pharmaceutique
Oudshoorn 1999 *On Masculinities, Technologies, and Pain: The Testing of Male Contraceptives in the Clinic and the Media.* (253)	Stéréotypes de genre dans la presse
Oudshoorn 2004 "*Astronauts in the Sperm World": The Renegotiation of Masculine Identities in Discourses on Male Contraceptives*. (254)	Représentation culturelle : contraception = femme Histoire de la contraception - féminisation - exclusion des hommes
Castro-Vázquez et al. 2007 *Heterosexual Japanese Males Negotiating Contraception. Men and Masculinities*. oct (255)	Stéréotypes de genre - virilité
Kalampalikis et al. 2007 *La contraception masculine médicalisée : enjeux psychosociaux et craintes imaginaires*. (256)	Représentation culturelle : contraception = femme Stéréotypes de genre - Virilité/sexualité/fertilité
Desjeux 2009 *Histoire et actualité des représentations et pratiques de contraception masculine*. (257)	Représentation culturelle : contraception = femme Stéréotypes de genre - virilité/fertilité Histoire de la contraception - histoire de la recherche Manque de moyens - absence de l'industrie pharmaceutique - fonds publics

Desjeux 2010 *Histoire de la contraception masculine [L'expérience de l'Association pour la recherche et le développement de la contraception masculine (1979-1986)].* (258)	Histoire de la contraception - Mouvements féministes - exclusion des hommes Manque de moyens - fonds publics
Desjeux 2013 *La « contraception masculine » aujourd'hui. Une réalité plurielle*. (259)	Représentation culturelle : contraception = femme Stéréotypes de genre - virilité/fertilité Occultation des hommes dans le domaine de la planification familiale
Desjeux 2013 *La contraception du côté des hommes. L'émergence d'une « conscience masculine ».* (260)	Représentation culturelle : contraception = femme Stéréotypes de genre - sexualité/fertilité
Shih et al. 2013 *He's a Real Man: A Qualitative Study of the Social Context of Couples' Vasectomy Decisions Among a Racially Diverse Population*. (261)	Stéréotypes de genre - virilité/fertilité
Welzer-Lang 2013 *La contraception masculine, ARDECOM et les groupes d'hommes, prémisses de l'évolution des rapports sociaux de genre* (262)	Histoire de la contraception - mouvements féministes Représentations traditionnelles genrées (par médecins)
Dismore L et al. 2016 *Social constructions of the male contraception pill: When are we going to break the vicious circle?* (263)	Manque de moyens - absence de l'industrie pharmaceutique Stéréotypes de genre - virilité
Wilson 2018 "*Put It in Your Shoe It Will Make You Limp": British Men's Online Responses to a Male Pill.* (264)	Représentation culturelle : contraception = femme Hommes exclus du domaine de la planification familiale Manque de moyens absence de l'industrie pharmaceutique
Campo-Engelstein et al. 2019 *Where Is the Pill for the "Reproductive Man?": A Content Analysis of Contemporary US Newspaper Articles*. (265)	Représentation culturelle : contraception = femme
Schmidhauser et al. 2021 «*La contraception masculine: ça fait mâle?»* (266)	Histoire de la contraception - féminisation Représentation culturelle : contraception = femme Exclusion des hommes du domaine de la planification familiale Stéréotype de genre - virilité

Articles qui abordent thème des hommes dans la santé reproductive ou la planification familiale	
Chabot M. 1985 *Les hommes ne font que passer*. (267)	Histoire de la contraception - exclusion des hommes Stéréotypes de genre - virilité
Gardey 2006 *Les sciences et la construction des identités sexuées.* (268)	Stéréotypes de genre
Ventola 2016 *Le genre de la contraception : représentations et pratiques des prescripteurs en France et en Angleterre*. (269)	Féminisation de la contraception Médicalisation de la contraception Représentation culturelle : contraception =femme (par médecins) Stéréotypes de genre : sexualité.
Andro et al. 2009 *Régulation des naissances et santé sexuelle : où sont les hommes ?* (270)	Hommes exclus du domaine de la planification familiale Stéréotypes de genre : - virilité
Stratonovitch 2009 *Genre et médecine*. (271)	Stéréotypes de genres - rôles traditionnels H/F
Ventola 2014 *Prescrire un contraceptif : le rôle de l'institution médicale dans la construction de catégories sexuées*. (272)	Histoire de la contraception - médicalisation - féminisation - exclusion des hommes Représentation culturelle : contraception = femme Stéréotypes de genre - rôles traditionnels H/F - virilité/sexualité
Le Guen et al. 2015 *Men's contraceptive practices in France: evidence of male involvement in family planning*. (273)	Histoire de la contraception - féminisation - médicalisation Représentation culturelle : contraception = femme Stéréotype de genre - sexualité
Casey et al. 2016 *Family Planning and Preconception Health Among Men in Their Mid-30s: Developing Indicators and Describing Need*. (274)	Hommes exclus du domaine de la planification familiale
Roux et al. 2017 *Des experts aux logiques profanes : les prescripteurs de contraception en France*. (275)	Médicalisation de la contraception Représentation culturelle : contraception = femmes (par médecins) Histoire de la contraception

Wilson et al. 2018. *Marginalisation of men in family planning texts: An analysis of training manuals*. (276)	Stéréotypes de genre (par médecins). - virilité Représentation culturelle : contraception = femme
Chernick et al. 2019 *A Qualitative Assessment to Understand the Barriers and Enablers Affecting Contraceptive Use Among Adolescent Male Emergency Department Patients*. (277)	Hommes exclus du domaine de la planification familial Représentation culturelle : contraception = femmes
Articles qui abordent le thème de l'histoire de la contraception	
De Guibert-Lantoine 1998. *La contraception en France : un bilan après 30 ans de libéralisation*. (278)	Féminisation de la contraception Médicalisation de la contraception
Bajos et al. 2001 *L'avortement à l'âge de raison.* (279)	Féminisation de la contraception Médicalisation de la contraception Stéréotypes de genre (par les médecins)
Bajos et al. 2004. *La contraception, levier réel ou symbolique de la domination masculine*. (280)	Stéréotypes de genre - rôle traditionnels H/F Histoire de la contraception - féminisation
Bajos et al. 2005 *Contraception et avortement.* (281)	Histoire de la contraception - Médicalisation de la contraception
Jacquemart A. 2006 *Quand le militantisme trouble l'identité de genre*. (282)	Histoire de la contraception - Mouvements féministes - exclusion des hommes
Jaspard et al. 2017 *Révolution sexuelle ou révolution des rapports entre les sexes ? Des années 1960 aux années 2010*. (283)	Histoire de la contraception - exclusion des hommes
Guen et al. 2017 *Cinquante ans de contraception légale en France : diffusion, médicalisation, féminisation*. (2)	Histoire de la contraception - médicalisation - féminisation - exclusion des hommes

Asselin et al. 2019 *Contraception, IVG : panorama actuel* (284)	Histoire de la contraception - féminisation Représentation culturelle : contraception =femme
Articles qui abordent le thème des hommes et la paternité	
Castelain-Meunier 2001 *Paternité, virilité et identité* (285)	Stéréotypes de genre - virilité - rôles traditionnels H/F
Devreux 2004 *Les résistances des hommes au changement social : émergence d'une problématique*. (286)	Stéréotypes de genre - rôles traditionnels H/F
Devreux 2005 *Des hommes dans la famille*. (287)	Stéréotypes de genre - rôles traditionnels H/F
Blais 2018. *Réinventer la paternité ?* (288)	Exclusion des hommes dans le domaine de la planification familiale

AUTEUR : Nom : MOREAU Prénom : Anissa

Date de soutenance : 01 juillet 2021

Titre de la thèse : Quels sont les freins au développement de la contraception masculine ? Une revue de la littérature en sciences médicales et en sciences sociales.

Thèse - Médecine - Lille « 2021 »

Cadre de classement : *Médecine*

DES + spécialité : *Médecine générale*

Mots-clés : contraception masculine, androgènes, progestatifs, contrôle de la spermatogenèse

Résumé : Introduction : Depuis la révolution contraceptive dans les années 1960, l'offre contraceptive féminine n'a cessé de s'étoffer. Les méthodes de contraception masculine restent elles limitées aux anciennes méthodes : retrait et préservatif, auxquelles s'ajoute une méthode de stérilisation : la vasectomie. Comment expliquer en 2021 une telle asymétrie entre offre contraceptive féminine et offre contraceptive masculine ?
Objectifs : L'objectif de ce travail est d'identifier et d'analyser, à travers une revue de la littérature, les freins au développement de la contraception masculine (CM).
Méthode : Une revue de la littérature a été réalisée dans les principales bases de données en sciences médicales et en sciences sociales. Après inclusion et lecture des articles, une liste de freins potentiels a été établie puis confrontée aux données issues de la recherche.
Résultats : 21 articles de type « revue », 214 essais cliniques et études d'acceptabilité et 38 articles de sociologie ont été inclus et analysés. Les principaux freins potentiels identifiés portaient sur l'efficacité, les effets secondaires, la réversibilité, l'acceptabilité, le manque d'investissement dans la recherche, l'histoire de la contraception et les représentations sociales traditionnelles genrées.
Conclusion : Plus de 50 années de recherche ont permis de prouver qu'une CM efficace, sans effet secondaire grave et réversible était possible. Hommes et femmes se disent prêts à utiliser une CM. Le développement de cette dernière semble freiné par l'absence d'investissement de l'industrie pharmaceutique et les représentations sociales traditionnelles genrées.

<u>Composition du Jury</u> :

Président : Professeur Sophie CATTEAU-JONARD

Assesseurs : Professeur Arnaud VILLERS, Docteur Geoffroy ROBIN, Docteur Clara LEROY

Directeur de thèse : Docteur Roger MIEUSSET