

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
ÉCOLE DE SAGES-FEMMES DE STRASBOURG

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2019-2020

LA CONTRACEPTION HORMONALE MASCULINE
Étude bibliographique

DIPLÔME D'ÉTAT DE SAGE-FEMME

MÉMOIRE PRÉSENTÉ ET SOUTENU PAR

Stéphane MICHAEL

Né le 06/09/1996 à Haguenau

Directeur de mémoire : Dr Marius TELETIN

Co-directrice de mémoire : Mme Laurence MIRABEL

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
ÉCOLE DE SAGES-FEMMES DE STRASBOURG

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2019-2020

LA CONTRACEPTION HORMONALE MASCULINE
Étude bibliographique

DIPLÔME D'ÉTAT DE SAGE-FEMME

MÉMOIRE PRÉSENTÉ ET SOUTENU PAR

Stéphane MICHAEL

Né le 06/09/1996 à Haguenau

Directeur de mémoire : Dr Marius TELETIN

Co-directrice de mémoire : Mme Laurence MIRABEL

REMERCIEMENTS

Merci au Docteur Marius TELETIN d'avoir accepté de suivre mon travail, et de m'avoir guidé tout au long de celui-ci.

Merci à Madame Laurence Mirabel pour ses lectures et ses conseils avisés.

Merci à Marianne pour ses relectures.

Merci à mes amies de promotion pour ces quatre années passées avec elles.

Merci à ma famille de m'avoir soutenu et encouragé tout au long de mes études.

Et Merci à Amélie, pour ses relectures, ses encouragements et sa présence au quotidien.

Sommaire

INTRODUCTION.....	4
1. Intérêts d'une nouvelle méthode de contraception masculine.....	7
2. Rappels sur la spermatogenèse et le spermogramme.....	8
MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	11
1. Choix du matériel.....	12
2. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	13
2.1. Critères d'inclusion des articles	13
2.2. Critères d'exclusion	13
2.3. Critères de jugement	13
3. Sélection des articles.....	15
RÉSULTATS.....	16
1. Articles retenus.....	17
2. Inhibition de la spermatogenèse.....	20
2.1. Testostérone seule.....	20
2.2. Testostérone et progestatifs.....	20
2.3. Testostérone et cétrorélix.....	25
3. Taux de grossesse.....	26
3.1. Testostérone seule.....	26
3.2. Testostérone et progestatifs.....	26
3.3. Testostérone et cétrorélix.....	27

4. Réversibilité.....	28
4.1. Testostérone seule.....	28
4.2. Testostérone et progestatifs.....	28
4.3. Testostérone et cétrorélix.....	30
5. Effets secondaires.....	31
5.1. Testostérone seule.....	31
5.2. Testostérone et progestatifs.....	31
5.3. Testostérone et cétrorélix.....	34
DISCUSSION.....	35
1. Points forts, limites et validité externe de notre travail.....	36
2. Quelles hormones ont prouvé leur efficacité en contraception hormonale masculine ?.....	40
2.1. Les hormones administrées dans les études contraceptives.....	40
2.2. Effets des hormones sur la concentration en spermatozoïdes.....	42
2.3. Effets des hormones sur la survenue de grossesses.....	43
2.4. Quelles sont les doses efficaces ?.....	44
3. Effets secondaires.....	47
3.1. Effets secondaires fréquents.....	47
3.2. Effets indésirables graves.....	48
4. Les différentes méthodes de contraception hormonale masculine sont-elles acceptables ?.....	51
4.1. Mode d'administration de la contraception hormonale masculine.....	51
4.2. Délai d'efficacité.....	52

4.3. Rebond de la concentration en spermatozoïdes.....	53
4.4. Réversibilité de la suppression de la spermatogenèse.....	53
CONCLUSION.....	58
BIBLIOGRAPHIE.....	60
ANNEXES.....	68

Annexe I : Guide d'analyse de la littérature

Annexe II : Dérivés de la testostérone utilisés en contraception hormonale masculine

Annexe III : Hormones progestatives utilisées en contraception hormonale masculine

Annexe IV : Antagoniste de la GnRH utilisé en contraception hormonale masculine

Annexe V : Pourcentage d'hommes ayant atteint l'azoospermie ou l'oligospermie sévère dans les groupes de traitement hormonal contraceptif actif

Annexe VI : Grossesses et indice de Pearl chez les couples en phase d'efficacité contraceptive

Annexe VII : Recouvrement d'une concentration de spermatozoïdes normale après arrêt du traitement

INTRODUCTION

Avec encore 216 685 avortements en France, en 2017, selon l'Institut National d'Études Démographiques (INED), la contraception semble plus que jamais un enjeu majeur de santé publique du XXI^e siècle (1). La population mondiale est en constante augmentation. En 50 ans, elle a plus que doublé (environ trois milliards en 1960 contre plus de sept aujourd'hui), et sa régulation dépend du contrôle des naissances (2). D'autre part, l'augmentation de l'âge de la maternité traduit le fait que la société actuelle est dans une optique de planification des naissances, qui passe également par la contraception (3).

Les principales méthodes contraceptives sont majoritairement féminines. Les femmes disposent d'un large choix en matière de contraception (4) :

- hormonales comme la pilule, le stérilet hormonal, l'implant, l'anneau vaginal, les patchs, les progestatifs injectables
- mécaniques comme le préservatif féminin, le diaphragme, la cape cervicale, la contraception définitive
- chimique avec les spermicides
- contraceptif d'action locale avec les dispositifs intra-utérins au cuivre

De leur côté, les hommes ne disposent que du préservatif masculin et de la vasectomie (4). Il faut noter ici, que l'indice de Pearl – qui correspond au nombre de grossesses non souhaitées pour 100 femmes sur une année – du préservatif masculin en utilisation courante est à 15. Cette méthode est donc modérément efficace selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (5). Les principaux motifs d'échec du préservatif sont la mauvaise utilisation et la rupture de celui-ci lors de l'acte sexuel (6). Le préservatif – masculin et féminin confondus – se classe troisième sur la liste des contraceptifs les plus utilisés, avec 15,5 % d'utilisation sur la tranche d'âge 15 - 49 ans. Il est très utilisé chez les jeunes (15 - 19 ans), où près d'un tiers y ont recours. Son utilisation diminue avec l'âge, pour ne représenter plus que 11,3 % entre 45 et 49 ans (7). Le préservatif ne représente pas un moyen de contraception durable. En effet, c'est l'un des moyens de contraception d'utilisation courante ayant le taux d'abandon le plus élevé (53%) après la première année d'utilisation (8). À l'inverse, l'avantage notable du préservatif est évidemment sa

fonction de protection contre les infections sexuellement transmissibles. De plus, les « effets » du préservatif sont complètement et immédiatement réversibles, puisqu'il suffit de le retirer pour que l'homme retrouve une fertilité normale (6). Enfin, le préservatif est un moyen de contraception très facilement accessible, puisqu'une prescription médicale n'est pas nécessaire pour pouvoir s'en procurer, et on peut en trouver aussi bien en grandes surfaces qu'en pharmacies. Son prix reste abordable, autour de 50 centimes l'unité en moyenne, mais il se distribue également gratuitement dans les centres de planification familiale, ou auprès d'une infirmière scolaire pour les mineurs (9). Depuis décembre 2018, les préservatifs sont même devenus remboursables à hauteur de 60 % par la sécurité sociale, sur prescription d'une sage-femme ou d'un médecin (10).

Pour ce qui est de la vasectomie, elle consiste en la section des canaux déférents, empêchant le transport des spermatozoïdes, des testicules vers les voies génitales féminines. Il s'agit d'un moyen de contraception définitif. De ce fait, elle exclut tous les hommes ayant encore un projet de paternité. Pour les autres, son efficacité représente une méthode contraceptive de choix, mais il faut noter qu'elle passe par une opération, et peut avoir un certain impact psychologique sur les hommes y ayant recours (6,11). La loi impose un délai de réflexion de quatre mois avant sa réalisation, auxquels il faut ajouter trois mois supplémentaires après l'opération, et la disparition totale de tout spermatozoïde dans l'éjaculat, pour qu'elle soit complètement efficace. Dans de rares cas, on peut observer la survenue d'une grossesse après vasectomie. Cela peut être le cas lorsque la procédure chirurgicale n'a pas été respectée, qu'il y a eu un rapport non protégé avant la confirmation de l'absence de spermatozoïdes dans l'éjaculat, ou que le canal déférent s'est spontanément reperméabilisé (6,11).

Au préservatif et à la vasectomie, on pourrait ajouter les méthodes naturelles. Cependant, ces méthodes, comme le retrait, – qui consiste au retrait du pénis en-dehors du vagin avant l'éjaculation – nécessitent une excellente connaissance de soi, et restent controversées pour leur efficacité variable et aléatoire (4). Les choix restent donc limités pour les hommes.

1. Intérêts d'une nouvelle méthode de contraception masculine

Nous avons vu qu'à ce jour, les hommes disposent de peu de méthodes de contraception efficaces. Les femmes, de leur côté, disposent d'un choix bien plus large. Or, nous savons que les contraceptions féminines ont elles aussi leurs limites. Nous pouvons citer les défauts d'observance dans la contraception par pilule, la contre-indication des œstrogènes chez les femmes à risque d'accident thromboembolique et veineux, obèses, fumeuses, et dans le post-partum,... D'autres problèmes de santé peuvent également limiter l'accès aux contraceptifs féminins hormonaux. Et certaines femmes n'envisagent pas de dispositif étranger à l'intérieur de leur corps (12–14).

C'est ici que le développement de nouvelles méthodes de contraception masculine prend tout son sens. Elles pourraient être utilisées lorsque les méthodes féminines ne sont pas adaptées à certaines femmes. Elles permettraient de partager la contraception au sein des couples, pour plus d'égalité entre les femmes et les hommes. On pourrait également utiliser la contraception masculine en association avec un autre contraceptif, pour réduire davantage le risque de survenue d'une grossesse non souhaitée. Enfin, elle offrirait aux hommes la possibilité de se protéger contre une paternité non désirée, à leur insu (15).

Les hommes se montreraient favorables à l'avènement d'une telle contraception. Selon une enquête réalisée en 2014, auprès de 3 368 hommes en âge de procréer, 61,88 % d'entre eux seraient prêts à utiliser une pilule contraceptive masculine si elle existait. Leur principale motivation serait de prendre le relais de leur partenaire, pour plus de la moitié d'entre eux. Parmi ceux étant opposés à la pilule masculine, la moitié aurait peur des effets secondaires. Les effets secondaires les plus redoutés étant la stérilité définitive (33,40%), la perte d'érection (18,56%) et la diminution de libido (16,57%) (15).

Avant de présenter notre question de recherche, il nous a semblé important d'effectuer quelques brefs rappels sur la spermatogenèse et le spermogramme.

2. Rappels sur la spermatogenèse et le spermogramme

La gamétogenèse, chez l'homme – comme chez la femme – est sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Elle conduit à la formation des gamètes féminins et masculins, que sont les ovules et les spermatozoïdes. Si chez la femme, l'ovogenèse permet la production d'un seul ovule par cycle de 28 jours en moyenne, chez l'homme, la spermatogenèse conduit à une production de millions de spermatozoïdes au quotidien. Mais la spermatogenèse dure en réalité 74 jours en moyenne. Ceci étant dû aux cycles qui n'interviennent pas au même moment dans tous les tubes séminifères (16).

La spermatogenèse fonctionne sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire. L'hypothalamus sécrète la Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH), qui, au niveau de l'hypophyse, va entraîner la sécrétion d'Hormone Folliculo-Stimulante (FSH) et d'Hormone Lutéinisante (LH) (16).

La FSH et la LH agissent au niveau des testicules, notamment sur deux types de cellules, que sont les cellules de Leydig et de Sertoli. La LH permet la sécrétion de testostérone par les cellules de Leydig. La testostérone va alors, pouvoir agir sur les cellules de Sertoli, qui vont participer à la fabrication et la maturation des spermatozoïdes, et produire de l'inhibine B (16).

En parallèle, la testostérone et l'inhibine B vont exercer un rétrocontrôle au niveau de l'hypothalamus et de l'hypophyse, avec pour conséquence la régulation de la sécrétion de FSH et de LH. Les recherches actuelles en contraception hormonale masculine sont axées sur l'induction de ce rétrocontrôle hormonal, dans le but de réduire la spermatogenèse (16).

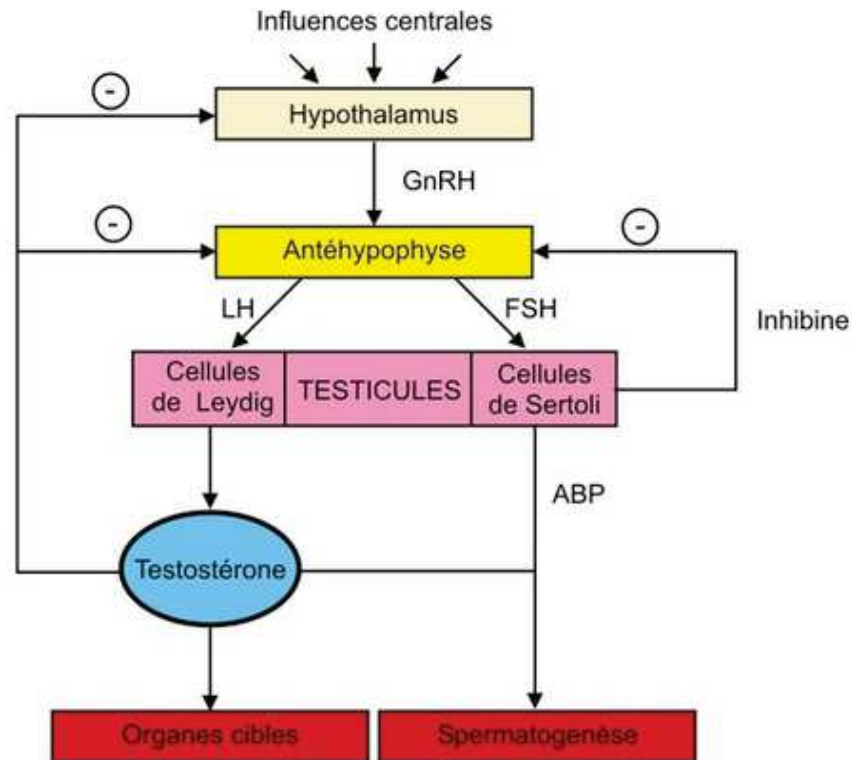


Figure 1 : Régulation hormonale de la spermatogenèse (17)

Le spermogramme est un examen d'analyse du sperme. Il permet d'étudier différents éléments comme son volume, son pH, le nombre de spermatozoïdes, leur mobilité et leur morphologie. Nous nous intéresserons particulièrement à la concentration en spermatozoïdes dans l'éjaculat, qui est un paramètre important en termes de fertilité. Les autres éléments ne seront pas détaillés (16).

Les valeurs normales des différents paramètres spermatiques ont été revues par l'OMS en 2010. Avant cette date, une concentration supérieure à 20 millions de spermatozoïdes par millilitre d'éjaculat était considérée comme normale. Depuis 2010, le seuil de normalité a été fixé à 15 millions/ml. En-dessous de ce seuil, on parle d'oligospermie. L'oligospermie est dite sévère lorsque la concentration devient inférieure à 5 millions/ml (19). Selon les auteurs, on parle d'oligospermie sévère seulement sous le seuil de 3 millions/ml voire même en-dessous de 1 million/ml (20). Nous avons choisi de retenir ces deux dernières valeurs limites pour la suite de notre travail. En effet, la survenue d'une grossesse spontanée est en partie corrélée à la

concentration. En nous basant sur des concentrations plus basses, nous choisissons des critères d'efficacité plus stricts. Lorsque la concentration en spermatozoïdes est nulle, on parle d'azoospermie, et une grossesse spontanée est alors théoriquement impossible (21).

Dans ce travail, nous souhaitons nous intéresser aux hormones masculines contraceptives. Notre question de recherche bibliographique est :

Quelles hormones contraceptives masculines permettent d'atteindre un seuil d'efficacité caractérisé par un indice de Pearl ≤ 9 , une azoospermie ou une oligospermie sévère (concentration en spermatozoïdes inférieure à 1-3 millions/ml) ?

L'objectif de ce travail est de décrire les hormones ayant un effet contraceptif chez l'homme, de déterminer s'il existe une dose efficace selon les différentes méthodes d'administration de celles-ci, et d'identifier les effets secondaires imputables à l'administration de ces hormones.

Nos hypothèses sont :

- La testostérone est l'hormone clé de la contraception hormonale masculine
- Les doses efficaces des contraceptions hormonales masculines induisent des effets indésirables difficilement acceptables par les hommes.

Pour répondre à notre problématique, nous effectuerons une revue de la littérature. Après avoir présenté nos matériels et méthodes, nous exposerons nos résultats, puis nous analyserons et discuterons ces derniers avant de conclure.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

1. Choix du matériel

Afin d'explorer les différentes hormones qui ont fait l'objet d'essais thérapeutiques dans le cadre de la contraception masculine, nous avons réalisé une revue de la littérature scientifique.

Nous avons utilisé le moteur de recherche « articles et + » du site internet des bibliothèques universitaires de Strasbourg (bu.unistra.fr). En effet, ce moteur de recherche permet d'interroger directement toutes les ressources de l'université, et regroupe entre autres, les bases de données suivantes : Science Direct, PubMed/Medline, Cochrane, Em Premium, Sudoc.

Nous avons utilisé les mots clés suivants issus du MeSH : contraception, contraceptive, hormonal*, hormone, male, masculin*. Dont la combinaison la mieux adaptée à nos recherches était : « male and hormonal contraception ».

Nous avons ensuite appliqué les opérateurs de restriction suivants :

- Publication de 2000 à 2019
- Texte intégral avec lien
- Revues académiques (relues par comité de lecture)

2. Critères d'inclusion et d'exclusion

2.1. Critères d'inclusion des articles

Les articles devaient rapporter des études menées sur des hommes en âge de procréer, sans limitation géographique de population. En effet, il nous importait peu que la bonne posologie de la bonne hormone soit trouvée sur le territoire français ou ailleurs, à partir du moment où l'étude avait été correctement réalisée. Les essais thérapeutiques devaient observer l'incidence de l'administration d'hormones à but contraceptif sur la quantité de spermatozoïdes dans l'éjaculat, et/ou sur la survenue d'une grossesse au cours du traitement.

Nous nous sommes limités aux articles écrits dans des langues que nous maîtrisons, comme le français et l'anglais.

2.2. Critères d'exclusion

Nous avons exclu les articles faisant référence uniquement à la contraception hormonale féminine, présentant des méthodes contraceptives masculines non hormonales (méthodes mécaniques, naturelles et chimiques), ainsi que les articles où les hormones n'ont pas été utilisées à visée contraceptive.

Nous avons complété notre recherche d'articles avec des articles issus des références bibliographiques des articles retenus.

Nous avons ensuite procédé à la lecture intégrale des articles, et à leur évaluation à l'aide de la Grille d'analyse de la littérature : Niveau de preuve et gradation des recommandations (Annexe I).

2.3. Critères de jugement

L'analyse des résultats a été réalisée de la manière suivante : nous avons considéré comme efficaces, les méthodes de contraception hormonales permettant d'observer un nombre de grossesses non désirées sur 100 femmes par an, inférieur ou égal à 9.

Ce chiffre est issu des données de l’OMS, considérant les échelles d’efficacité suivantes :

0-0,9 = très efficace ; 1-9 = efficace ; 10-25 = modérément efficace ; 26-32 = moins efficace (5).

Nous avons également considéré l’observation d’une azoospermie ou d’une oligospermie sévère – concentration en spermatozoïdes inférieure à 1-3 millions/ml – comme preuve d’efficacité de la méthode employée.

De plus, nous avons étudié les effets indésirables associés aux différents contraceptifs administrés.

3. Sélection des articles

La recherche a été effectuée le 16 juillet 2019. Six cent soixante-huit articles ont été trouvés, pour un total de 478 après suppression des doublons. La lecture des titres nous a permis de conserver 29 articles. Les autres ont été exclus, car le titre était hors-sujet, faisait mention de contraception féminine, d'études réalisées sur des animaux, ou que les hormones étaient utilisées à des fins non contraceptives.

La lecture des résumés a permis d'exclure quatre articles, qui n'étaient pas au format IMRAD (Introduction, Matériel et Méthode, Résultats-Analyse, Discussion).

Enfin, nous avons réalisé la lecture critique des articles retenus, et rempli pour chacun une fiche, relevant : type d'étude, objectif, critère de jugement, critères d'inclusion, critères d'exclusion, produits utilisés, lieu de l'étude, niveau de preuve. Nous avons également résumé brièvement les chapitres matériels et méthodes, résultats, discussion, conclusion. Cela nous a permis d'apprécier la qualité des articles, ainsi que leur concordance avec notre recherche, et a conduit à l'exclusion de 16 articles. Certains de ces articles exclus ont été conservés pour la discussion. Ce sont ainsi huit articles qui ont été retenus pour notre travail, auxquels s'ajoutent trois articles issus des références bibliographiques d'articles étudiés.

Afin de nous tenir à jour d'éventuelles autres publications après cette date, nous avons réalisé une veille documentaire.

La bibliographie a été élaborée à l'aide du logiciel Zotero.

RÉSULTATS

Nous allons, dans ce chapitre, présenter à travers les études trouvées, les résultats en lien avec notre problématique. Afin de faciliter la lecture des résultats, nous avons réalisé une synthèse des articles retenus. Celle-ci résume brièvement les principaux essais menés et les schémas thérapeutiques utilisés. Ensuite, nous présenterons les effets contraceptifs sur la concentration en spermatozoïdes et la survenue de grossesses. Enfin, nous exposerons la réversibilité des différentes méthodes de contraception hormonale masculine et leurs effets secondaires.

1. Articles retenus

Tableau I : Présentation des articles retenus.

	Type d'étude	Nombre de participants	Durée du traitement ; surveillance post-traitement (en semaines)	Produits testés
Gu et al. 2003 (22)	Essai clinique multicentrique de phase II	308	52 ; 52	TU 1 000 mg IM puis 500mg/mois puis 500mg/mois ou 500mg/45j
Gu et al. 2009 (23)	Essai clinique multicentrique de phase III	1045	130 ; 52	TU 1 000 mg puis 500 mg IM /mois
Brady et al. 2006 (24)	Essai thérapeutique randomisé multicentrique de phase IIB	130	48 ; 16-24	2 IE (102 mg Implanon®) + TD IM 400 mg /4 ou 6sem ou 600 mg /6sem
Mommers et al. 2008 (25)	Essai clinique de phase II randomisé, multicentrique, double-insu, placebo	354	44 ; 24	IE à faible ou IE à haute libération + TU IM 750 mg /10 ou 12sem ou 1 000 mg /12sem OU Implant Placebo + Injections Placebo / 10 ou 12sem

Kamischke et al. 2000 (26)	Essai clinique de phase II	28	24 ; ± 28	TU IM 1 000 mg / 6sem pdt 18sem + 250 µg L ou placebo PO /j pdt 24sem
Kamischke et al. 2002 (27)	Essai clinique randomisé de phase II	42	24 ; 28	TU 1 000 mg IM / 6sem + 200 ou 400 mg NE IM / 6sem ou NA 10 mg PO /j
Brady et al. 2004 (28)	Étude ouverte à groupe unique	15	48 ; 16-24	3 IE 68 mg (Implanon®) + 2 pellets de T 200 mg / 12sem
Kinniburgh et al. 2002 (29)	Essai comparatif prospectif randomisé	66	24 ou 48 ; 16	Désogestrel 150 ou 300 µg PO /j + 2 pellets de T 200 mg / 12sem
Ilani et al. 2012 (30)	Essai clinique randomisé comparatif à double insu, mené dans deux centres médicaux universitaires	99	24 ; 12	T gel transdermique 100 mg (Testogel® 10g) /j + Gel Nestorone® 0 (placebo), 8 ou 12 mg /j
Soufir et al. 2011 (31)	Essai thérapeutique de phase II	35	78 ; 17	T percutanée 50-125 mg /j + MPA PO 10 mg 2 fois /j
Behre et al. 2001 (32)	Essai clinique à groupe unique	8	26 ; 34	Cétrorelis SC 10 mg /j pdt 5j puis 2 mg /j jusqu'à 12sem + 19NT-HPP IM 400 mg à J14 puis 200 mg /3sem jusqu'à S26

Abréviations :

TU = testostérone undécanoate

IE = implant étonogestrel

PO = per os

NA = norethistérone acétate

T = testostérone

19NT-HPP = 19-nortestostérone hexyloxyphenylpropionate

Sem = semaines

Pdt = pendant

IM = intramusculaire

TD = testostérone décanoate

NE = norethistérone énanthate

L = lévonorgestrel

MPA = médroxyprogestérone acétate

SC = sous-cutané

j = jour

/ = par

Les articles retenus exposent divers essais cliniques, réalisés sur des échantillons de 8 à 1 045 personnes (Tableau I). La durée des études s'étendait d'un an à trois ans et demi, avec une durée de traitement allant de 24 semaines à 30 mois, pour une moyenne de 48,5 semaines de traitement. Le suivi post-traitement durait de 3 à 12 mois selon les études (22–32).

Les hommes ayant participé à l'étude ont été recrutés sur des critères similaires dans chacun de ces articles. Tous avaient entre 18 et 50 ans, étaient en bonne santé, et avaient des paramètres spermatiques normaux selon les normes de l'OMS. Les études ont été réalisées sur différents continents : en Europe, Asie, Amérique du Nord et Océanie (22–32). Tous les articles retenus ont été classés en Niveau de preuve 2 selon la grille d'analyse de la littérature : Niveau de preuve et gradation des recommandations (Annexe I).

Différents dérivés de la testostérone ont été utilisés dans les études, avec des dosages variés, et parfois en association avec un autre principe actif. Ainsi, dans huit études, la testostérone a été associée à un progestatif. Deux études se sont intéressées à l'administration de testostérone seule, et une autre l'a associée au Cétrorelix (un antagoniste de la GnRH) (Annexes II-IV) (22–32).

Diverses méthodes d'administration ont été utilisées. Le plus fréquemment il s'agissait d'injections intramusculaires (7/11) et/ou d'implants sous-cutanés (5/11), mais pour certaines études la voie orale, la voie transdermique (application de gel) et la voie sous-cutanée ont été employées (22–32).

2. Inhibition de la spermatogenèse

Les effets des hormones contraceptives masculines sur la concentration en spermatozoïdes éjaculés sont disponibles sous forme de tableau en Annexe V.

2.1. Testostérone seule

Deux essais cliniques ont administré de la testostérone seule par voie intramusculaire. Des injections mensuelles ou par 45 jours de 1 000 mg puis 500 mg de testostérone undécanoate ont permis d'atteindre une concentration inférieure à trois millions de spermatozoïdes par millilitre d'éjaculat chez 299 sur 308 personnes (97,1%) après six mois de traitement dans un essai clinique de phase II (22). Sur 286 de ces personnes, qui ont continué le traitement pour six mois supplémentaires, 6 ont eu un rebond de leur concentration de spermatozoïdes au-dessus de trois millions par millilitre (22).

En suivant un schéma thérapeutique similaire, mais avec des injections mensuelles uniquement, dans un essai clinique de phase III, 95,2 % (855/898) d'hommes avaient atteint une concentration inférieure à un million de spermatozoïdes par millilitre d'éjaculat. Parmi eux, 93 % étaient azoospermiques, et ce taux augmentait jusqu'à un pic de 99,9 % vers 30 mois d'injections (23). Seuls 1,3 % (10/743) des hommes ayant terminé 30 mois de traitement ont observé un rebond dans la concentration en spermatozoïdes de leur éjaculat, pour repasser au-dessus d'un million par millilitre (23). Pour chacun de ces essais cliniques, le temps médian pour atteindre l'azoospermie était de 108 jours (22,23).

2.2. Testostérone et progestatifs

2.2.1. Testostérone intramusculaire et progestatifs

Nous avons retenu quatre études associant la testostérone par voie intramusculaire à des progestatifs. La testostérone utilisée était de la testostérone undécanoate pour trois études et de la testostérone décanoate pour la dernière. Pour deux études, le progestatif était administré sous la forme d'implants d'étonogestrel. Pour les autres, il s'agissait de norethistérone énanthate par voie intramusculaire, de norethistérone acétate per os, ou de lévonorgestrel per os.

- Testostérone intramusculaire et implants progestatifs

Dans la première étude, le schéma utilisé pour l'association de testostérone avec des implants de progestatifs consistait en l'administration de deux implants sous-cutanés d'étonogestrel 102 mg (Implanon®) pour 48 semaines, et des injections intramusculaires de 400 mg de testostérone décanoate par quatre ou six semaines, ou de 600 mg par six semaines, pendant 48 semaines (24).

Dans la seconde étude, il s'agissait d'implants sous-cutanés d'étonogestrel 178 mg à basse libération ou 144 mg à haute libération, et de testostérone undécanoate à la dose de 750 mg par 10 ou 12 semaines ou 1 000 mg par 12 semaines, pendant 42 ou 44 semaines. Dans cette étude, un groupe a reçu des implants placebo et des injections placebo (25).

L'association testostérone décanoate intramusculaire et Implanon® a permis d'atteindre un seuil inférieur à un million de spermatozoïdes par millilitre au bout de 16 semaines chez 81,8 à 89,2 % des hommes selon les groupes. À cet instant 38,6 à 52,9 % étaient azoospermiques. À la 48^e semaine, ils étaient de 93,5 à 100 % avec moins d'un million par millilitre pour 77,5 à 84,8 % d'azoospermie (24).

L'association de testostérone undécanoate et d'implants d'étonogestrel à faible et haute libération n'a pas montré de différences significatives entre les différents groupes traités. Au total, ce sont 89 % des hommes qui avaient une concentration de spermatozoïdes inférieure à 1 million/ml au bout de 16 semaines de traitement. Quarante-quatre pourcent d'entre eux passaient même sous la barre des 0,1 million/ml à ce moment-là. Ces pourcentages sont restés stables aux alentours des 90 % d'oligospermie sévère tout au long des 44 semaines de l'étude. Quarante-vingt-dix-sept pourcent des hommes ayant terminé l'étude se sont retrouvés au moins une fois en oligospermie sévère, et 91 % d'entre eux ont maintenu cette oligospermie sévère jusqu'à la fin de l'étude. Aucune différence significative n'a été observée entre les différents groupes de traitement actif. Les hommes sous traitement placebo n'ont pas observé cette suppression de la spermatogenèse, bien

que le spermogramme de certains d'entre eux soit ponctuellement passé sous le seuil de normalité (25).

- Testostérone intramusculaire et progestérone orale ou intramusculaire

Deux études se sont penchées sur l'administration de testostérone undécanoate intramusculaire à la dose de 1 000 mg par six semaines, en association avec 250 µg de lévonorgestrel oral par jour, ou 200 / 400 mg de norethistérone énanthate intramusculaire par six semaines, ou 10 mg de norethistérone acétate oral par jour, ou la prise de comprimés placebo oraux par jour, pour une durée totale de traitement de 24 semaines (26,27).

Dans l'association avec du lévonorgestrel oral quotidien, 7/14 hommes sont devenus azoospermiques, tandis que les 7 autres présentaient une oligospermie sévère (concentration inférieure à trois millions/ml dans cette étude). Lorsque la testostérone était administrée avec du placebo oral quotidien, l'azoospermie était obtenue chez 8/14 hommes. Quatre sur 14 présentaient alors une oligospermie sévère, et les deux autres avaient une concentration à 4,4 et 7,2 millions/ml. Ces deux traitements ont également engendré une diminution de la motilité des spermatozoïdes, et une augmentation des formes anormales de spermatozoïdes (26).

En associant des injections intramusculaires de norethistérone énanthate à 200 mg et 400 mg par six semaines aux injections de testostérone undécanoate, 13/14 et 11/12 hommes respectivement sont devenus azoospermiques. Les deux derniers présentaient une oligospermie sévère, avec des concentrations respectives de 0,1 et 0,7 million de spermatozoïdes par millilitre. Les temps moyens pour atteindre l'azoospermie étaient de 16,3 et 16,7 semaines pour chacun de ces régimes d'injections. Dans le groupe recevant 10 mg de norethistérone acétate quotidien en plus des injections de testostérone, 12/14 hommes présentaient une azoospermie, et les deux autres une oligospermie sévère, avec moins de 0,1 million de spermatozoïdes par millilitre. Le temps moyen pour atteindre l'azoospermie était de 16,0 semaines dans ce groupe. Dans chacun des trois groupes, le nombre de spermatozoïdes de formes anormales était augmenté, et leur motilité était diminuée (27).

2.2.2. Pastilles de testostérone et progestatifs

L'administration de testostérone sous forme de pastilles sous-cutanées (pellets), a été décrite dans deux études. Il s'agissait de deux pastilles de 200 mg de testostérone chacune, insérées en sous-cutanée, dans la paroi abdominale antérieure. Ces insertions étaient répétées toutes les douze semaines sur les 24 ou 48 semaines respectives de traitement. Les pellets de testostérone ont été associés respectivement avec trois implants d'étonogestrel 68 mg (Implanon®) introduits dans le bras non dominant du patient pour la durée de l'étude, ou avec du désogestrel oral à une dose de 150 ou 300 µg par jour (28,29).

L'insertion de pellets de testostérone et d'implants d'étonogestrel a permis une forte diminution de la concentration en spermatozoïdes dans l'éjaculat chez tous les patients. Sur les 14 hommes participant à l'étude, tous avaient une concentration inférieure à un million de spermatozoïdes par millilitre d'éjaculat à 16 semaines de traitement, dont 10 (71%) étaient azoospermiques. Au bout de 24 semaines, 11 présentaient une azoospermie, et les trois autres avaient une concentration inférieure à 0,1 million/ml. Neuf patients ont continué l'étude pour 24 semaines supplémentaires, et huit d'entre eux ont présenté une azoospermie à chaque recueil mensuel. Le neuvième patient a eu une réapparition de spermatozoïdes à la semaine 40 (0,7 million/ml), et présentait une concentration de 7 millions/ml à la semaine 48. Le temps nécessaire à l'obtention de l'azoospermie allait de 8 à 28 semaines, avec une médiane à 16 semaines (28).

L'association de désogestrel quotidien par voie orale aux pellets de testostérone a elle aussi permis de réduire la concentration de spermatozoïdes éjaculés. Ainsi, au bout de 12 semaines, 17/32 patients (53,1 %) du groupe recevant le désogestrel à la dose de 150 µg et 23/28 patients (82,1%) à la dose de 300 µg étaient azoospermiques. Au total, ce sont 22/31 patients (71%) du groupe 150 µg et 28/28 patients (100%) qui étaient azoospermiques à au moins un moment des 24 semaines de traitement. Deux patients azoospermiques à la 24^e semaine ont continué pour 12 semaines supplémentaires, et 13 autres pour 24 semaines. Tous ont conservé leur azoospermie (29).

2.2.3. Testostérone transdermique et progestatifs

Une étude a analysé les effets de l'administration de testostérone sous forme d'un gel transdermique à application quotidienne (Testogel®, 10 g par jour, soit 100 mg de testostérone), associée à un gel transdermique de Nestorone® quotidien (acétate de segestérone - progestatif) à une dose de 8 mg, 12 mg ou à un gel placebo. Soixante-deux sur 99 hommes inclus ont terminé les 24 semaines d'application de gels. Au bout de huit semaines, seulement 18 % des hommes appliquant le gel de testostérone associé à un gel placebo ont atteint le seuil de un million de spermatozoïdes par millilitre. Ils étaient plus de 60 % à avoir atteint ce seuil au bout de huit semaines dans les deux groupes où le gel de testostérone a été administré avec le gel de Nestorone®. Ces pourcentages étaient augmentés aux semaines 20-24 du traitement, avec 23 % du groupe Testogel® + Placebo, 89 % du groupe Testogel® + 8 mg Nestorone® et 88 % du groupe Testogel® + 12 mg de Nestorone®. Au total, ce sont 23 % des hommes du groupe ne recevant que de la testostérone par gel (Testogel® + Placebo) qui ont atteint l'azoospermie, contre 78 % et 69 % dans les groupes avec le Testogel® en combinaison avec du gel à 8 et 12 mg de Nestorone® respectivement. Il faut noter que trois hommes du groupe ayant appliqué le gel de testostérone en association avec 12 mg de Nestorone® ont observé une ré-augmentation de leur concentration de spermatozoïdes au-dessus du seuil de un million par millilitre d'éjaculat (30).

Une autre étude a utilisé de la testostérone par voie transdermique associée à un progestatif par voie orale, pour une durée de 18 mois. Il s'agissait d'une solution de testostérone en milieu alcoolique correspondant à une dose absorbée de 125 mg de testostérone. Suite à l'arrêt de la commercialisation de ce produit pour causes économiques, il a été remplacé par du Testogel®, à une dose de 5 g par jour, soit 125 mg de testostérone. Cette dose a été réduite à 2 g par jour, soit 50 mg de testostérone chez neuf des 35 hommes de l'étude, afin de limiter les effets hyperandrogéniques. Ce gel était associé à la médroxyprogestérone acétate, sous forme de deux comprimés de 10 mg par jour, à prendre à 12 heures d'intervalle. Ce traitement a permis à 28/35 (80%) hommes de passer sous la barre des un million de

spermatozoïdes par millilitre au bout de trois mois. Quatre de ces 28 hommes et deux autres n'ayant pas atteint ce seuil ont quitté l'étude avant six mois, et ils étaient ainsi 27/29 (93%) en-dessous de 1 million/ml dont 23/29 (79%) présentant une azoospermie. À l'exception de deux hommes, qui observaient mal leur traitement, tous les hommes ont ensuite maintenu une concentration spermatique inférieure à 1 million/ml pour le reste des 18 mois d'étude (31).

2.3. Testostérone et cétrorélix

Nous avons retenu une étude dans laquelle les expérimentateurs ont utilisé un autre principe actif que la progestérone en complément de la testostérone. Dans cette étude, du cétrorélix, un antagoniste de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (GnRH) en injections sous-cutanées, à la dose de 10 mg par jour pendant cinq jours puis 2 mg par jour pendant 12 semaines, a été associé à de la testostérone intramusculaire. Il s'agissait de 19-nortestostérone hexyloxyphenylpropionate (19NT-HPP) à une dose de 400 mg, débutée deux semaines après les premières injections de cétrorélix, puis 200 mg par trois semaines pendant 24 semaines.

Cette association a permis d'obtenir l'azoospermie au cours des 12 semaines sous cétrorélix en association avec la testostérone, chez tous les huit sujets ayant complété l'étude. L'azoospermie est apparue à divers stades du traitement selon la répartition suivante : les deux premiers aux semaines 3 et 6, deux autres l'ont atteint au bout de 8 semaines, et les deux derniers à 9 et 12 semaines. Il faut noter la diminution de la mobilité des spermatozoïdes dès la deuxième semaine de traitement, et l'augmentation de la proportion de formes anormales dès la troisième semaine chez les patients qui n'étaient pas azoospermiques (32).

3. Taux de grossesse

Les effets des hormones contraceptives masculines sur la survenue de grossesses sont disponibles sous forme de tableau en Annexe VI.

3.1. Testostérone seule

Pour étudier l'efficacité de la contraception hormonale masculine en nombre de grossesses, la méthode utilisée dans les deux essais cliniques étudiant les effets contraceptifs de la testostérone seule, était d'inclure uniquement les hommes qui étaient passés en-dessous d'une concentration de spermatozoïdes seuil. Les couples n'utilisaient à partir de ce moment que la contraception hormonale masculine et plus d'autre contraception mécanique ou féminine (22,23).

Dans la première étude, ce seuil a été fixé à trois millions par millilitre. Aucune grossesse n'a été comptabilisée, sur une durée de six mois chez les couples, où l'homme conservait une concentration inférieure à ce seuil. Il y a par ailleurs eu une grossesse parmi les six couples, où un rebond de la concentration de spermatozoïdes éjaculés avait été constaté (22).

Dans la seconde étude, le seuil a été fixé à un million par millilitre. Huit cent cinquante-cinq personnes sont entrées en phase d'efficacité, et 733 ont terminé cette phase. Neuf grossesses sont survenues au cours des 24 mois de la phase d'efficacité, dont six sont associées à un rebond dans la concentration en spermatozoïdes (2-8 millions/ml) (23).

3.2. Testostérone et progestatifs

3.2.1 Testostérone intramusculaire et progestatifs

- **Testostérone intramusculaire et implants progestatifs**

Les grossesses n'ont pas été étudiées dans les articles retenus, où la testostérone par voie intramusculaire était associée à des implants progestatifs sous-cutanés d'étonogestrel.

- Testostérone intramusculaire et progestérone orale ou intramusculaire

Bien que les auteurs ne s'intéressaient pas à la survenue de grossesses chez les partenaires des hommes traités, sept couples de l'étude administrant de la testostérone undecanoate intramusculaire et de la norethistérone énanthate intramusculaire ou de la norethistérone acétate orale, ont décidé de n'utiliser que ce traitement comme méthode de contraception. Ils ont ainsi cumulé 35 mois d'exposition (21 mois d'azoospermie et 14 mois d'oligospermie sévère) sans que la moindre grossesse ne survienne (27).

3.2.2. Pastilles de testostérone et progestatifs

Seule l'étude co-administrant les pastilles de testostérone et du désogestrel oral s'est intéressée à la survenue de grossesses chez les partenaires des hommes sous contraception. Aucune grossesse n'est apparue sur une période d'exposition de 70 mois. Toutefois, dans cette étude, les critères permettant aux couples d'arrêter les autres moyens de contraception n'ont pas été précisés (29).

3.2.3. Testostérone transdermique et progestatifs

Dans l'étude co-administrant la testostérone transdermique et la progestérone par voie orale, les couples étaient autorisés à arrêter tout autre moyen de contraception, une fois que l'homme avait un recueil de sperme avec une oligospermie sévère (< 1 million/ml). Cela a permis de remplir 211 mois de contraception masculine au total, sur 25 couples utilisant uniquement ce moyen de contraception. Il en est résulté une grossesse, et l'homme du couple concerné n'avait pas suivi son traitement pendant 2 mois. Il avait alors une concentration de spermatozoïdes entre 3 et 7 millions/ml (31).

La survenue de grossesses chez les partenaires des volontaires de l'étude sur l'administration de testostérone et de progestatifs – tous deux par gel – n'a pas été étudiée.

3.3. Testostérone et cétrorélix

La survenue de grossesses chez les partenaires des volontaires de l'étude sur l'administration de testostérone et de cétrorélix n'a pas été étudiée.

4. Réversibilité

Les différents temps nécessaires à retrouver une concentration en spermatozoïdes normale après arrêt du traitement hormonal contraceptif sont disponibles sous forme de tableau en Annexe VII.

4.1. Testostérone seule

Après 12 mois de traitement par testostérone undécanoate intramusculaire mensuelle ou à 45 jours d'intervalle, à une dose de 500 mg, qui suivait une dose initiale de 1 000 mg, tous les sujets ayant rempli la période de contrôle post-traitement d'une durée de 12 mois avaient une concentration de spermatozoïdes normale. Le temps moyen pour retrouver une concentration normale était de 87 jours (22).

La médiane de recouvrement, définie par le temps nécessaire à ce que la moitié des hommes retrouvent une concentration en spermatozoïdes normale, était, elle, de 196 jours après une dose initiale de 1 000 mg de testostérone undécanoate suivie de 30 mois d'injections mensuelles de 500 mg. Dans ce second groupe, 17/729 n'avaient pas retrouvé une concentration de spermatozoïdes normale après 12 mois de suivi. Ils n'étaient plus que deux (l'un azoospermique et l'autre à 13 millions/ml) trois mois plus tard (23).

4.2. Testostérone et progestatifs

4.2.1. Testostérone intramusculaire et progestatifs

▪ Testostérone intramusculaire et implants progestatifs

L'arrêt du traitement par testostérone décanoate intramusculaire et deux Implanons® sous-cutanés a permis à 81 % des hommes de retrouver une concentration spermatique normale au bout des 24 semaines de phase de recouvrement. Seuls trois hommes n'avaient pas dépassé les 20 millions de spermatozoïdes par millilitre après 52 semaines. Pour deux d'entre eux, la concentration était normale à la 69^e semaine, et la partenaire du troisième est tombée enceinte dans cette même période. Le temps médian nécessaire au recouvrement d'une concentration

spermatique normale chez la moitié des sujets était de 130 jours (18,6 semaines) (24).

Le recouvrement d'une concentration normale a été plus rapide dans l'association de testostérone undécanoate intramusculaire avec des implants d'étonogestrel, avec en moyenne 17 semaines nécessaires à dépasser les 20 millions/ml, pour une médiane à 15 semaines (25).

- Testostérone intramusculaire et progestérone orale ou intramusculaire

Pour tous les sujets ayant reçu des injections de testostérone undécanoate intramusculaire à la dose de 1 000 mg par six semaines, avec des injections de norethistérone énanthate intramusculaires aux doses de 200 ou 400 mg par six semaines, ou avec des comprimés de norethistérone acétate 10 mg quotidiens, de lévonorgestrel 250 µg quotidiens, ou de placebo quotidiens : la concentration de spermatozoïdes éjaculés augmentait fortement dans les 12 semaines après la fin de la période de traitement (soit 18 semaines après les dernières injections et 12 semaines après les derniers comprimés). Cette augmentation permettait à tous les hommes des deux études de retrouver une concentration de spermatozoïdes normale en 28 semaines maximum (26,27).

4.2.2. Pastilles de testostérone et progestatifs

Dans l'étude administrant les pastilles de testostérone et les implants de progestatifs, 60 % des hommes avaient retrouvé une concentration spermatique normale 16 semaines après l'arrêt du traitement (soit 16 semaines après retrait des implants progestatifs, et 28 semaines après la dernière insertion des pastilles de testostérone). Ils étaient 79 % après 24 semaines, et les deux derniers retrouvaient une concentration normale au bout de 32 et 48 semaines (28).

Tous les patients ayant pris des progestatifs par voie orale en complément de l'insertion des pastilles de testostérone ont retrouvé une concentration spermatique normale dans les 16 semaines après l'arrêt du traitement (soit 16 semaines après

l'arrêt des progestatifs et 28 semaines après la dernière insertion des pastilles de testostérone) (29).

4.2.3. Testostérone transdermique et progestatifs

Tous les participants à l'étude administrant la testostérone et les progestatifs sous forme de gel ont retrouvé une concentration en spermatozoïdes normale au cours des 12 semaines de suivi post-traitement. Le temps médian nécessaire à retrouver une concentration en spermatozoïdes supérieure à 15 millions par millilitre d'éjaculat était de 1 jour pour le groupe ayant associé le gel de testostérone avec un gel placebo. Ce temps médian était de 115 jours pour le groupe ayant associé un gel de 8 mg de Nestorone® au gel de testostérone et de 116 jours pour le groupe avec un gel de 12 mg de Nestorone® (30).

Le temps moyen nécessaire à retrouver une concentration en spermatozoïdes normale était de 73 jours après l'arrêt des applications de Testogel® en association avec les comprimés de médroxyprogestérone acétate. À noter, que certains hommes avaient déjà une concentration supérieure à 20 millions/ml au bout d'un mois (31).

4.3. Testostérone et cétrorélix

L'arrêt du cétrorélix (avec maintien de la testostérone) a entraîné une augmentation de la concentration de spermatozoïdes chez cinq patients sur six, en deux à quatre semaines. Suite à ces augmentations, une rechute de la concentration de spermatozoïdes (dont une azoospermie) a été observée sous testostérone chez ces patients. Le sixième patient est resté azoospermique tout au long du traitement, et jusqu'à 12 semaines après le traitement. Tous avaient retrouvé une concentration spermatique normale 16 semaines après la dernière injection de testostérone (32).

5. Effets secondaires

5.1. Testostérone seule

Les effets indésirables retrouvés dans les deux études employant la testostérone intramusculaire seule comme contraception hormonale masculine étaient pour partie liés à la voie d'administration du médicament, avec une sensibilité augmentée ou un inconfort au site d'injection. D'autres effets indésirables ont été retrouvés, tels que l'apparition d'acné, des variations de la libido (avec une tendance à l'augmentation), ou une augmentation de la masse corporelle (réversible à l'arrêt du traitement). On peut également noter une augmentation légère de l'hémoglobine (7-9%), des variations dans les dosages de cholestérol, avec une diminution du HDL-cholestérol dans les deux études, une augmentation du cholestérol total et du LDL-cholestérol pour le traitement de 12 mois et une diminution du cholestérol total et LDL-cholestérol pour le traitement de 30 mois (22,23).

Un autre effet indésirable notable est la diminution du volume testiculaire (de 1,3 - 5,6 ml soit 4 - 16 %), qui était réversible pour tous les hommes après l'arrêt des 12 mois de traitement, mais qui restait inférieur aux valeurs initiales chez 28 % des hommes après la phase de recouvrement des 30 mois de traitement (22,23).

Il faut également rappeler ici, l'irréversibilité de l'azoospermie chez un homme de l'essai clinique sur 30 mois (23).

5.2. Testostérone et progestatifs

5.2.1. Testostérone intramusculaire et progestatifs

▪ Testostérone intramusculaire et implants progestatifs

L'apparition d'acné, l'augmentation de la transpiration, une prise de poids, des changements d'humeur, et des désagréments liés à la pose ou au retrait de l'implant ont été rapportés dans l'association testostérone décanoate intramusculaire et implants progestatifs. Le traitement a également occasionné une augmentation de l'hémoglobine et une diminution de 25 % du volume testiculaire, toutes deux réversibles à l'arrêt du traitement. Quatorze sur les 130 hommes (10,8 %) ont quitté l'étude en raison d'effets secondaires. Ils se sont plaints de labilité émotionnelle,

d'agressivité, de dépression, de complications liées à l'implant, d'arthralgies, de laryngite, de myocardite ou d'impuissance (24).

Dans l'étude portant sur l'administration de testostérone undécanoate intramusculaire et d'implants progestatifs, 93 % des hommes ont rapporté des effets indésirables, contre 81 % des hommes sous traitement placebo. Parmi les effets indésirables les plus fréquents, on retrouve l'apparition d'acné, l'augmentation de la transpiration, des changements d'humeur et de libido (avec une tendance à l'augmentation), une prise de poids (plus importante dans les groupes de traitement actif que le groupe placebo), ainsi que des cas de gynécomastie (présents dans les groupes traitement et placebo). Le cholestérol total, le LDL-cholestérol et le HDL-cholestérol ont diminué au cours du traitement. Une augmentation de la taille de la prostate a été relevée chez un seul homme au cours du traitement. Celle-ci a été réversible durant le traitement. Il a également été rapporté neuf effets indésirables graves, que les auteurs n'ont pas considéré en lien avec le traitement, tels qu'une hernie diaphragmatique, une crise d'épilepsie, ou une ischémie myocardique par exemple (25).

- Testostérone intramusculaire et progestérone orale ou intramusculaire

Le lévonorgestrel oral, la norethistérone acétate orale, et la norethistérone énanthate intramusculaire, en adjonction de testostérone undécanoate intramusculaire, ont entraîné une augmentation fréquente mais légère de l'acné, une augmentation de la transpiration nocturne, une prise de poids, des douleurs aux points d'injections, une diminution réversible du volume testiculaire, des douleurs ou indurations mamillaires. Des cas plus rares d'augmentation de la calvitie, de troubles du comportement, ou de dysfonction érectile sont également rapportés. Sur le plan hématologique, on constate une augmentation de l'hémoglobine, du nombre de globules rouges et de l'hématocrite (26,27).

5.2.2. Pastilles de testostérone et progestatifs

Parmi les effets secondaires des pastilles de testostérone, on retrouve une baisse du cholestérol et des triglycérides, ainsi qu'une augmentation légère de l'hémoglobine lorsqu'elles sont associées aux implants d'étonogestrel (28).

Dans leur association avec du désogestrel oral, on retrouve des changements psychologiques, comme des changements d'humeur, une augmentation de l'appétit, des changements dans la libido (baisse ou augmentation). Sur le plan physique, des cas de prise de poids et des plaintes concernant les pastilles étaient rapportées. Enfin, au niveau biologique, les caucasiens ont observé une baisse des cholestérols HDL et total, réversibles à l'arrêt du traitement, que n'ont pas observé les chinois. Aucune autre variation biologique n'a été rapportée (29).

5.2.3. Testostérone transdermique et progestatifs

Le Testogel® en association avec du gel de Nestorone® ou placebo a mis en évidence des effets indésirables, comme la survenue d'acné chez 21 % et de céphalées chez 17 % de tous les individus inclus dans l'étude. L'hémoglobine était augmentée de 0,3 g/dl en moyenne. Des cas isolés d'irritabilité, de cauchemars, d'augmentation de l'appétit, de changements d'humeur, d'insomnies ou d'exacerbation d'asthme ont été rapportés. Une prise de poids générale a été observée. Cette prise de poids a été significative dans le groupe Testogel® associé avec le gel de Nestorone® à 8 mg, avec une moyenne de 5,2 kg de prise de poids. À l'arrêt du traitement, une diminution du poids a été observée, mais sans atteindre les valeurs d'avant l'étude (30).

L'association Testogel® et médroxyprogestérone acétate orale n'a pas occasionné de changements dans les paramètres hépatiques, lipidiques ou de l'hémoglobine. Il faut noter que des plaintes telles que l'apparition d'acné ou des changements d'humeur ont conduit à une réadaptation de la dose de testostérone appliquée. De plus, le mode d'administration de la testostérone a occasionné des plaintes de la part des partenaires de ces hommes. Ces plaintes étaient liées au risque de transmission de produit lors de contacts intimes (31).

5.3. Testostérone et cétrorélix

Les effets indésirables retrouvés en lien avec l'association de testostérone et de cétrorélix sont un érythème au niveau des points d'injections, et une diminution réversible du volume testiculaire. Durant la période de cétrorélix seul, le volume prostatique a diminué, avant de ré-augmenter tout au long de l'étude, sans dépasser les valeurs normales. Le dosage de l'antigène prostatique spécifique (PSA) n'a pas montré de variations significatives tout au long de l'étude. L'hémoglobine a de son côté diminué pendant les deux semaines de cétrorélix seul, avant de ré-augmenter ensuite. Les concentrations en HDL-cholestérol ont diminué, tandis que celles en LDL-cholestérol ont augmenté pendant la période de traitement à base de testostérone seule (32).

DISCUSSION

L'objectif de notre travail était de décrire les hormones ayant un effet contraceptif chez l'homme, de déterminer s'il existe une dose efficace selon les différentes méthodes d'administration, et d'identifier les effets secondaires imputables à l'administration de ces hormones. Nous allons dans un premier temps exposer les points forts et les limites de notre travail. Dans un second temps, nous discuterons les hormones efficaces en matière de contraception. Enfin, nous nous pencherons sur les effets secondaires et l'acceptabilité de ces différentes méthodes.

1. Points forts, limites et validité externe de notre travail

Notre travail de recherche recense de nombreuses études, réalisées dans de multiples centres à travers le monde. Il montre ainsi que la contraception hormonale masculine intéresse au-delà de nos frontières. Les études retenues présentent largement les moyens de contraception hormonale ayant démontré leur efficacité ces dernières années. En revanche, notre travail ne détaille pas les différentes méthodes étudiées, n'ayant pas prouvé leur efficacité contraceptive.

Nous avons présenté de nombreux résultats pour les différents schémas thérapeutiques. Ces données permettent un aperçu précis de l'efficacité individuelle de chaque méthode. Cela dit, la comparaison des méthodes les unes par rapport aux autres n'a pas toujours pu être effectuée. Il aurait par exemple été pertinent, de présenter l'efficacité des différentes contraceptions aux mêmes temps d'observation (à trois, six, neuf, douze mois de traitement), mais les résultats présentés dans les articles que nous avons retenus ne présentaient pas toujours le détail de tous les recueils de sperme effectués. Nous avons donc été contraints de présenter les résultats à des temps différents, et pouvons, de ce fait, plus difficilement conclure à la supériorité d'une méthode sur une autre. De même, les différentes études n'utilisaient pas les mêmes valeurs pour la concentration normale en spermatozoïdes, ou l'oligospermie sévère. Le temps nécessaire à retrouver une concentration normale est de ce fait surestimé avec la valeur 20 millions/ml par rapport au temps pour dépasser 15 millions/ml. La proportion d'hommes atteignant

l'oligospermie sévère est de son côté réduite si on prend la valeur 1 million/ml par rapport à 3 millions/ml. L'interprétation de ces résultats est donc biaisée.

Les études que nous avons retenues sont, pour certaines, anciennes. Nous regrettons de ne pas pouvoir présenter de résultats plus récents. Le peu d'articles parus depuis 2010 ne cache pas un manque d'intérêt pour la contraception masculine. Des études sur la contraception hormonale masculine sont notamment en cours en Europe et dans le monde (33,34). Il est possible qu'un biais de publication cache de nombreux résultats. Certaines études n'ont peut-être pas trouvé d'avancées suffisantes pour que les expérimentateurs les publient. Ou, à l'inverse, la découverte de grandes avancées pourrait inciter les investigateurs à ne pas vouloir partager leurs résultats. En effet, l'avènement d'une contraception hormonale masculine efficace et acceptable présente des enjeux financiers importants.

La taille des échantillons reste néanmoins une des principales limites des travaux menés. Certaines études avaient des effectifs plus conséquents, notamment l'essai clinique de phase III. Pour les autres, les effectifs étaient trop petits pour pouvoir généraliser à une population toute entière. Des études complémentaires avec des effectifs plus grands sont donc attendues.

Une autre limite est celle de la courte durée des études (six mois ou un an pour la majorité). Cela reste très court pour des traitements qui, dans l'optique de leur commercialisation, seront pris sur plusieurs années. Le seul essai clinique de phase III a duré plus longtemps que les autres et apporté de nouveaux éléments. Il a ainsi été démontré l'efficacité de la contraception hormonale masculine dans la durée. Par ailleurs, des effets indésirables probablement liés à la durée du traitement ont aussi été mis en évidence.

Concernant la validité externe, les protocoles d'inclusion des différentes études ont occasionné la sélection uniquement d'hommes en bonne santé, et répondant à des critères précis. Ces critères ne correspondent pas à une population globale, où certains hommes présentent des caractéristiques particulières ou des pathologies qui pourraient avoir un impact sur l'efficacité ou les effets secondaires de la contraception hormonale masculine. À ce sujet, une étude a comparé les effets de la contraception hormonale chez des hommes présentant des paramètres

spermatiques inférieurs à la normale, par rapport à des hommes aux paramètres normaux. Les mêmes proportions d'azoospermie, d'oligospermie sévère et de suppression insuffisante de la spermatogenèse étaient retrouvées entre les deux groupes. De même, les effets secondaires étaient similaires, tout comme le temps nécessaire au retour à une concentration en spermatozoïdes initiale. L'administration de 1 000 mg de testostérone undécanoate par 6 - 10 semaines ne montrait donc pas de différence entre des hommes aux caractéristiques spermatiques normales et inférieures à la norme. Ces résultats sont encourageants pour une extrapolation de l'efficacité à une population plus large, quelle que soit la concentration spermatique initiale, mais ne sont pas suffisants du fait de la petite taille des effectifs de cette étude (35).

Certaines études multicentriques avaient été réalisées dans des centres de différents continents. Des différences entre les centres ont alors été retrouvées. Les hommes d'origine asiatique répondraient mieux aux traitements que les autres. Ainsi, on observerait plus 30 % de suppression en plus chez les hommes asiatiques que chez les autres hommes dans certaines études. Ces constatations peuvent remettre en question la validité des études réalisées uniquement en Asie. C'est le cas des études de Gu *et al.* qui ont eu lieu exclusivement en Chine, ou encore celle de Kinniburgh *et al.*, où un groupe était originaire de Shanghai (22,23,29). Les moyens de contraception explorés dans ces études seront peut-être moins efficaces en Europe ou sur d'autres continents qu'ils ne le sont dans ces études.

Nous avons trouvé des éléments de précision, à travers deux revues, axées sur l'impact de l'ethnie et sur l'efficacité de la contraception hormonale masculine. La contraception hormonale masculine permet d'atteindre l'azoospermie chez plus d'asiatiques que de caucasiens, mais ce n'est vrai que pour la testostérone utilisée seule. L'ajout d'un progestatif permet d'atténuer très nettement cette différence. Lorsqu'on s'intéresse non pas à l'azoospermie mais à l'oligospermie sévère, les proportions d'hommes atteignant ce seuil sont les mêmes, peu importe l'ethnie. Il a aussi été montré que, si les asiatiques suppriment plus souvent la spermatogenèse en totalité, les caucasiens la suppriment plus rapidement (36,37).

Bien que théoriquement moins sûre que l'azoospermie, l'oligospermie sévère a montré son efficacité contraceptive ; et sur la base des résultats présentés, les différences ethniques ne devraient pas entraver la sécurité contraceptive. Il pourra cependant être plus prudent d'utiliser l'association de testostérone avec des progestatifs chez les non asiatiques.

2. Quelles hormones ont prouvé leur efficacité en contraception hormonale masculine ?

2.1. Les hormones administrées dans les études contraceptives

2.1.1. Une hormone incontournable : la testostérone

Dans toutes les études retenues, la testostérone était utilisée. Il s'agissait de testostérone undécanoate, de testostérone décanoate, de pellets de testostérone, qui sont des dérivés de testostérone à longue durée d'action, permettant d'espacer les intervalles d'administration à plusieurs semaines (22–32). Ils représentent ainsi une grande avancée sur la testostérone énanthate qui était utilisée dans les essais cliniques de la fin du XXe siècle. En effet, bien que la testostérone énanthate provoquait une oligospermie sévère chez plus de 98 % des hommes, elle nécessitait des injections hebdomadaires très contraignantes (38).

Dans une de « nos » études, la 19-nortestostérone hexyloxyphenylpropionate, était quant à elle, administrée toutes les 3 semaines (32). Ainsi, elle était administrée plus souvent que les testostérones undécanoate et décanoate, mais moins que la testostérone énanthate. De son côté, la testostérone transdermique, administrée sous forme de gel, nécessite des administrations quotidiennes. Toutefois, l'avantage qu'elle présente est qu'elle peut être appliquée par le patient lui-même. Elle ne nécessite donc pas l'intervention d'une tierce personne, comme c'est le cas pour les injections ou les insertions de pellets (30,31).

2.1.2. L'association avec des progestatifs

Pour une majorité d'études de notre travail, la testostérone n'était pas utilisée seule, mais avec des progestatifs, utilisés comme adjuvants de la testostérone. En effet, une étude sur la testostérone énanthate a montré que l'adjonction de progestérone (le lévonorgestrel dans cette étude) a permis d'augmenter considérablement la proportion d'hommes atteignant l'oligospermie sévère et l'azoospermie. Ils étaient 94 % avec testostérone et progestatifs contre 61 % avec testostérone seule à atteindre une oligospermie sévère, et 67 % contre 33 % à atteindre l'azoospermie. De plus, le temps nécessaire à atteindre ces seuils était réduit d'environ cinq

semaines dans le groupe avec progestatifs, par rapport au groupe recevant la testostérone seule (39). Dans les études que nous avons retenues, la comparaison de testostérone avec progestatifs et de testostérone avec placebo a également montré une efficacité supérieure de la suppression de la spermatogenèse lorsque le progestatif était administré. On retrouvait alors 88 % d'azoospermie avec du Testogel® et du gel de Nestorone®, contre 23 % d'azoospermie avec le Testogel® et le gel placebo (30). La supériorité de l'association testostérone et progestatifs sur la testostérone seule, était aussi présente dans l'étude sur la testostérone undécanoate avec du lévonorgestrel, bien que les résultats étaient moins nets (26).

Les progestatifs utilisés nous sont pour certains très familiers, puisqu'il s'agit des mêmes progestatifs qui sont utilisés dans la contraception hormonale féminine, ou en gynécologie. Ainsi, en plus du lévonorgestrel et de la nestorone précédemment cités, l'étonogestrel, la norethistérone énanthate, le désogestrel, et la médroxyprogestérone acétate sont administrés sous différentes galéniques (24–31).

2.1.3. L'association avec un antagoniste de la GnRH

Une autre hormone s'est montrée efficace en complément de la testostérone. Il s'agit du cétreorex, un antagoniste de la GnRH, agissant donc au niveau hypophysaire (32). D'autres études plus anciennes ont montré d'excellents résultats, avec l'association de testostérone et d'antagonistes de la GnRH. Au contraire, les études réalisées sur les agonistes de la GnRH, en combinaison avec de la testostérone, ou seuls, n'ont pas prouvé leur efficacité pour la contraception hormonale masculine (40).

2.1.4. Un essai non concluant : l'association avec des œstrogènes

Nous avons trouvé une étude, qui s'intéressait à l'association d'œstradiol et de testostérone. Cette association n'a apporté aucun bénéfice par rapport à une administration de testostérone seule. De plus, elle a conduit à une augmentation des effets indésirables liés aux œstrogènes. Ainsi, cette association n'a pas été retenue pour de nouvelles études en contraception hormonale masculine (41).

Ces résultats nous permettent de confirmer partiellement notre hypothèse de départ, selon laquelle, la testostérone est l'hormone clé de la contraception masculine. En effet, la testostérone a été utilisée dans toutes les études retenues. Mais notre travail a montré que les progestatifs sont très fréquemment utilisés pour compléter les effets de la testostérone. De plus, l'association de testostérone à des antagonistes de la GnRH, a elle aussi prouvé son efficacité contraceptive. Il apparaît donc que les dérivés de la testostérone sont des hormones indispensables dans le développement d'une contraception hormonale masculine, mais que d'autres hormones, peuvent lui être associées, pour en potentialiser les effets.

2.2. Effets des hormones sur la concentration en spermatozoïdes

Les différentes formes de testostérone utilisées dans les études sur la contraception masculine, en association ou non avec des progestatifs ont permis d'atteindre une oligospermie sévère chez 85,7 à 100 % des sujets selon les études. L'azoospermie a quant à elle été retrouvée chez 50 à 100 % des hommes dans ces mêmes études (22–32). Ces résultats sont encourageants dans l'avènement d'une contraception hormonale masculine, qui pourrait donc réduire la spermatogenèse chez une majorité d'hommes. Avant les années 2000, de bons résultats étaient également retrouvés, mais pas toujours aussi marqués que dans les études de notre travail. Des études portant sur l'utilisation de testostérone énanthate à une dose de 100 ou 200 mg par semaine en intramusculaire, avec ou sans progestatifs ont été réalisées. On retrouvait alors entre 61 et 100 % d'oligospermie sévère et de 33 à 80 % d'azoospermie. En étudiant les différents centres individuellement, certains atteignaient jusqu'à 91 % d'azoospermie (39,42,43).

Six combinaisons de testostérone et de progestatifs, et l'association de testostérone avec du cétrorelix ont permis d'atteindre une oligospermie sévère chez tous les hommes de ces groupes. Il s'agissait de l'association de pellets de testostérone et d'un implant d'étonogestrel ; l'association de testostérone undécanoate intramusculaire avec du lévonorgestrel per os, ou de la norethistérone acétate per os, ou norethistérone énanthate intramusculaire ; la testostérone décanoate

intramusculaire avec implants d'étonogestrel ; le cétrorelix sous-cutané avec la 19-nortestostérone hexyloxyphenylpropionate (19NT-HPP) intramusculaire (24,26–28,32). Ces groupes ne représentaient pas les plus gros effectifs des différents groupes recensés dans notre travail, mais les résultats n'en sont pas moins honorables. Les groupes les plus conséquents, à savoir ceux des travaux sur la testostérone undécanoate seule, ont de leur côté entraîné l'oligospermie sévère chez 95,2 % et 97,1 % des hommes, avec 88,5 % à 95,1 % d'azoospermie sur plus de 1 000 personnes au total (22,23).

2.3. Effets des hormones sur la survenue de grossesses

Très peu de grossesses ont été observées chez les partenaires des hommes sous contraception hormonale masculine. Il est important de rappeler que dans la majorité des cas, les couples n'étaient autorisés à arrêter les autres moyens de contraception qu'une fois l'oligospermie sévère atteinte. Il est donc évident que le nombre de grossesses aurait été bien plus élevé, si, dès le début des protocoles, tous les couples utilisaient uniquement la contraception hormonale masculine pour se protéger.

Pour les hommes ayant atteint au moins l'oligospermie sévère, les indicateurs de grossesse caractérisent les méthodes utilisées comme efficaces ou très efficaces, selon les données de l'OMS. En effet, nous avons calculé les indices de Pearl pour les différentes méthodes, à partir des résultats sur les grossesses présentés dans les études. Nous avons obtenu entre 0,53 et 0,71 grossesses pour 100 personnes-années pour la contraception par testostérone undécanoate intramusculaire 1 000 mg puis 500 mg par mois ou par 45 jours : méthode très efficace. Ces indices sont fiables, puisque calculés à partir de données sur des effectifs de 256 et 855 personnes sur 6 et 24 mois respectivement (22,23). Plus anciennement, l'administration de testostérone énanthate intramusculaire 200 mg par semaine était elle aussi une méthode très efficace. Son indice de Pearl était à 0,8 calculé sur 157 couples et 1 486 mois d'exposition (43).

L'indice de Pearl calculé pour la contraception par testostérone percutanée 50 - 125 mg par jour en association avec de la médroxyprogestérone acétate 10 mg

bi-quotidienne est lui à 5,69 : méthode efficace. Ce résultat est à relativiser, puisque seulement 211 mois d'exposition ont été remplis, avec 25 couples exposés. De plus, la seule grossesse survenue a été rapportée dans un contexte de mauvaise observance de la contraception (31).

Enfin, les résultats des deux dernières études doivent être considérés uniquement comme anecdotiques, puisque la première n'a enregistré aucune grossesse sur 35 mois d'exposition, auprès de sept couples, ce qui est bien trop peu pour pouvoir estimer un indice de Pearl. Qui plus est, le protocole de recherche de cette étude n'était pas prévu pour une observation des grossesses auprès des couples dont l'homme était traité par testostérone undécanoate intramusculaire 1 000 mg par six semaines et norethistérone énanthate 200 / 400 mg intramusculaire par six semaines ou norethistérone acétate per os 10 mg par jour (27). La seconde étude n'a, elle, pas précisé les critères d'inclusion, ni le nombre de couples inclus, pour remplir les 70 mois d'exposition, au cours desquels aucune grossesse n'est survenue. Nous ne pouvons donc pas estimer d'indice de Pearl pour l'association de pellets de testostérone 400 mg par 12 semaines et de désogestrel 150 ou 300 µg per os par jour, sur la base de ces résultats (29).

À titre comparatif avec les méthodes féminines les plus courantes, la testostérone undécanoate intramusculaire serait aussi efficace que le stérilet au cuivre (Pearl = 0,8), et se situerait dans la même tranche d'efficacité que l'implant et le stérilet hormonal (Pearl à 0,05 et 0,2 respectivement). La testostérone undécanoate injectable serait en revanche plus efficace que la contraception féminine injectable (Pearl = 6). L'efficacité de la testostérone percutanée avec des progestatifs est quant à elle comparable à celle des contraceptifs oraux et des patchs hormonaux (Pearl = 9) (8).

2.4. Quelles sont les doses efficaces ?

À partir de leurs effets sur le spermogramme et le taux grossesses, nous allons discuter les doses efficaces des différentes méthodes hormonales contraceptives masculines.

2.4.1. La testostérone

Pour la testostérone undécanoate, le dosage le plus convaincant est une administration intramusculaire de 500 mg par mois après une dose de charge de 1000 mg. Gu *et al*, 2003 avaient essayé d'espacer les injections à six semaines, mais cela s'accompagnait d'une augmentation des rebonds de la concentration de spermatozoïdes plus fréquents au cours du traitement (22,23). Dans les études où la testostérone undécanoate était administrée avec un progestatif, l'intervalle entre les injections était de six semaines, mais la dose était alors doublée, soit 1 000 mg (26,27). Un compromis serait peut-être l'administration de testostérone undécanoate intramusculaire par 12 semaines à 750 mg. Mais celle-ci s'est faite en parallèle avec une administration de progestatifs, et son utilisation en monothérapie doit encore faire l'objet d'études pour être confirmée (25).

La testostérone décanoate intramusculaire n'a été utilisée que dans une seule des études que nous avons analysées. Le dosage minimum efficace était de 400 mg par six semaines, cela en association avec deux implants progestatifs (19).

La testostérone sous forme de pellets a systématiquement été administrée à une dose de 400 mg par 12 semaines, et avec des progestatifs (28,29).

L'administration de testostérone transdermique, s'est, elle, faite à la dose de 100 à 125 mg, sous forme de gel d'application quotidienne, en association avec des progestatifs ou du gel placebo. Son utilisation seule est bien moins efficace qu'avec les progestatifs (30,31). La dose de testostérone avait même été réduite à 50 mg chez des hommes présentant des signes d'hyperandrogénie en lien avec le traitement (31). Cette dose de 50 mg pourrait être retenue comme efficace dans des études à venir.

Au total, mise à part la testostérone transdermique, le dosage des différentes formes de testostérone se situe entre 400 et 1000 mg pour une fréquence d'administration entre 3 et 12 semaines (22–29,32). Les données sont insuffisantes pour définir la meilleure forme au meilleur dosage. Dans tous les cas, les doses présentées sont efficaces. Il reste à voir si certaines peuvent encore être diminuées, ou si cela s'accompagne d'une baisse d'efficacité.

2.4.2. Les progestatifs

La diversité des progestatifs utilisés rend leur comparaison très compliquée. Le désogestrel et le lévonorgestrel par voie orale ont de faibles dosages, de l'ordre du microgramme (150 à 300 µg), mais sont à prendre quotidiennement (26,29). Les implants d'étonogestrel permettent des administrations de faibles doses sur une très longue durée (48 semaines dans les études, mais pourraient être laissés en place jusqu'à trois ans, comme c'est le cas chez la femme) (4,24,28). Dans les études, deux implants de 102 mg ou trois implants de 68 mg avaient été utilisés (24,28). Comme pour la testostérone, des études comparant les progestatifs sont encore souhaitables. Certaines études retenues l'ont fait, mais ont comparé des progestatifs sous différentes galéniques. Il serait intéressant de comparer les différents progestatifs pour une même voie d'administration, afin de déterminer la supériorité d'un par rapport aux autres, et définir les doses efficaces.

3. Effets secondaires

Dans cette partie, nous nous intéressons aux effets secondaires des différents contraceptifs masculins hormonaux. Une de nos hypothèses était que la contraception hormonale induit des effets indésirables difficilement acceptables pour les hommes.

3.1. Effets secondaires fréquents

La première plainte, retrouvée dans huit sur 11 études, était liée à l'administration du médicament. Les injections et insertions d'implants ou de pellets causaient régulièrement des douleurs ou réactions locales. Ce sont là des désagréments ponctuels, qui ne sont liés qu'au mode d'administration et à la nature du produit administré. Il est intéressant de constater que très peu de participants ont quitté les études pour le simple motif d'une gêne liée à l'administration (22–24,26,27,29,31,32).

Les autres effets indésirables les plus retrouvés (8/11) sont la poussée d'acné et la prise de poids (22–27,29–31). L'acné était prévisible, puisqu'il s'agit d'un effet secondaire identifié pour la plupart des progestatifs utilisés. On la retrouve en effet mentionnée sur les notices d'utilisation de Nexplanon® ou Désogestrel 75 µg dans leur utilisation comme contraception féminine, par exemple (44). L'acné est également retrouvée sur la liste des effets indésirables des traitements de l'hypogonadisme et de substitution à la testostérone. C'est le cas pour des médicaments tels que Nebido®, de la testostérone undécanoate intramusculaire, ou encore Fortigel® et Androgel®, de la testostérone percutanée (44).

La prise de poids, était elle aussi fréquente, et souvent réversible à l'arrêt du traitement. Elle serait en réalité davantage due à une prise de masse musculaire qu'à une prise de masse grasse (45,46). Cependant, des études ont relevé une augmentation de l'appétit chez leurs participants, et il pourrait bien y avoir une prise de masse grasse également (29,30). Si l'augmentation de masse musculaire s'avère effective, la prise de poids ne serait alors plus si indésirable que cela. Elle pourrait même devenir un argument permettant de convaincre certains hommes de prendre la contraception hormonale masculine.

Mises à part l'augmentation fréquente mais légère de l'hémoglobine, et quelques variations –pas toujours significatives– dans les différents dosages de cholestérol, on ne retrouve pas ou très peu de modifications hémodynamiques ou biologiques (22–32). L'administration de testostérone undécanoate 1 000 mg par six semaines pour traiter l'hypogonadisme a montré des effets similaires sur les patients traités (47).

Les études ont également relevé des effets secondaires, comme une augmentation de la transpiration, des changements d'humeur ou des cauchemars, parfois aussi des céphalées (22–32). Un certain nombre d'effets indésirables, qui sont aspécifiques. En effet, on a pu constater à travers l'étude portant sur l'administration de testostérone undécanoate intramusculaire et d'implants progestatifs, que 93 % des hommes traités ont rapporté des effets secondaires. Ils étaient à peine moins (81%) sous traitement placebo à se plaindre des mêmes effets secondaires (25).

L'effet indésirable qui risque le plus de rendre les hommes réfractaires, est probablement la diminution du volume testiculaire. Cette diminution pouvait aller jusqu'à 25 % du volume initial (24). En général, elle était réversible, mais dans l'étude de 130 semaines administrant de la testostérone undécanoate 500 mg par mois, près d'un tiers des hommes ne retrouvaient pas le volume initial après un an de suivi (23). Une atteinte à la virilité masculine, qui pourrait dissuader certains hommes. De plus, on ne connaît pas l'évolution du volume testiculaire sur une durée supérieure à deux ans et demi, et rien n'exclut une perte de volume encore plus grande.

Pour ce qui est de la libido, il n'y a majoritairement pas eu de changements significatifs, mais quatre études ont relevé une tendance à l'augmentation (22,23,25,29). Cette répercussion sur le désir sexuel n'est pas nécessairement un effet désirable. L'interprétation de ce changement en tant que positif ou négatif est laissée libre à chacun.

3.2. Effets indésirables graves

D'autres effets indésirables bien plus rares ont été retrouvés, mais demeurent non négligeables de par leur gravité. C'est le cas notamment de l'azoospermie

persistante pour un homme. Nous rappelons, que la non réversibilité est une des craintes principales mentionnée par les hommes (15).

Des effets indésirables affectant la fonction cardiaque ont aussi été relevés. Deux hommes ont souffert de myocardite et d'ischémie myocardique. Les étiologies pourraient s'avérer autres que la contraception hormonale masculine, mais le lien peut exister (24,25). Chez les haltérophiles, prenant de la testostérone pour augmenter leur masse musculaire, des anomalies à l'échocardiographie transthoracique et à l'angiographie coronaire ont en l'occurrence été retrouvées. Ces résultats ne doivent pas être strictement attribués à la testostérone, car les haltérophiles ont généralement pour habitude de prendre encore d'autres substances (48). Les effets sur le cœur ne sont pas encore prouvés à ce jour, mais d'autres affections du système cardiovasculaire peuvent avoir un effet sur le cœur. Des modifications des facteurs de la coagulation ont notamment été décrits dans diverses études, tout comme une augmentation de la pression artérielle (46,48). L'hypertension artérielle est aussi décrite comme effet secondaire des médicaments Androgel®, Fortigel® et Nebido®, à base de testostérone (39).

Au niveau de la prostate, les effets secondaires rapportés n'étaient pas significatifs, que ce soit en termes de volume ou de dosages. Seul un homme avait une taille de prostate augmentée au cours du traitement (22–32). Des études orientées principalement sur les effets secondaires de la contraception hormonale masculine n'ont majoritairement pas trouvé de variations de volume prostatique ou de dosage de l'antigène spécifique de la prostate (PSA). Des cas d'augmentation de volume, sans atteinte des fonctions urinaires ont tout de même été décrits (46,49,50). Dans notre travail de recherche, les antagonistes de la GnRH avec de la testostérone avaient à l'inverse occasionné une diminution du volume prostatique (32). Les régimes contraceptifs ne semblent pas augmenter les risques de maladies prostatiques ou de cancer de la prostate. Les résultats sont encore insuffisants à ce jour pour prédire les effets de la testostérone et des progestatifs sur la prostate, car les études sont de courtes durées, et les effets sur la prostate se développent généralement des années plus tard (46,49,50).

Il y a donc un certain nombre d'effets secondaires à la contraception hormonale masculine. Ils ne semblent cependant pas inacceptables pour autant. Certains effets des androgènes peuvent même avoir un aspect positif. C'est le cas, par exemple, de l'augmentation de l'hémoglobine, le gain de muscle, voire dans une certaine mesure, l'augmentation de la libido. Rappelons tout de même, que, pour tous les effets présentés ci-dessus, il ne s'agit que d'effets secondaires sur le court et moyen terme. En l'absence d'études plus longues, la commercialisation de ces moyens de contraception pourrait faire apparaître de nouveaux effets secondaires, d'apparition tardive, ou liés à la durée des traitements. En raison de la multiplicité de la localisation des récepteurs aux androgènes dans le corps humain, il est difficile de prédire quels seront ces effets secondaires. Les organes les plus sensibles comme le cœur et le foie, tout comme le tissu musculaire pourraient être les plus impactés (51).

4. Les différentes méthodes de contraception hormonale masculine sont-elles acceptables ?

4.1. Mode d'administration de la contraception hormonale masculine

Nous avons vu dans le passage sur les effets indésirables, que beaucoup de plaintes étaient liées à la voie d'administration du médicament. Bien qu'une majorité des hommes ait continué l'étude malgré les désagréments liés aux injections et poses d'implants ou de pellets notamment, d'autres ont quitté l'étude pour ce motif.

Les recherches de ces dernières années sont orientées dans le but d'augmenter les intervalles d'administration, ou pour trouver des voies d'administration non invasives. Des progrès ont déjà été réalisés, puisque l'on est passé d'injections de testostérone hebdomadaires à des injections mensuelles, avec le passage de la testostérone énanthate à demi-vie courte à la testostérone undécanoate ou décanoate qui ont une demi-vie plus longue (22–24,26,27,43). Plus récemment, l'auto-administration par gel est un avantage au niveau du confort de l'administration, mais présente l'inconvénient du besoin d'une application quotidienne. Également d'administration facile mais quotidienne, un contraceptif oral est difficile à obtenir en raison de sa biodisponibilité. De plus, dans certains cas, des prises régulières –comme c'est le cas pour la médroxyprogestérone acétate (2 fois par jour)– sont nécessaires à cause d'une élimination rapide (26). Cela paraît très contraignant, notamment pour respecter les horaires de prises qui doivent être précis. De plus, en multipliant les prises, on multiplie également les risques d'oublis.

Encore une fois, nous pouvons faire le parallèle avec la contraception féminine, et nous intéresser aux taux d'arrêt des différentes méthodes lors de la première année d'utilisation. La voie injectable est la méthode d'administration de contraception hormonale qui présente le plus d'arrêts au cours de la première année d'utilisation chez les femmes (44%) (8). Il est fort probable qu'il en serait autant, si la voie injectable devait être couramment utilisée chez l'homme. Une augmentation de l'intervalle des injections pourrait éventuellement se montrer plus convenable. À l'inverse, les dispositifs intra-utérins et implants ont les taux d'abandon les plus faibles (16-22%) (8). Ce sont des dispositifs à longue durée d'action, qui laissent

prétendre à un bel avenir pour l'implant progestatif, et les pellets de testostérone chez l'homme. Avec 32 % d'arrêt au cours de la première année, les administrations par voie orale ou transdermique pourraient être un juste milieu (8). Elles présentent l'avantage d'être non invasives, mais demandent une rigueur et régularité de prise quotidienne.

Les inconvénients des injections ont été soulignés dans une étude d'acceptabilité, sur un schéma d'injections mensuelles comparable à ceux des études de notre travail. L'objet de cette étude n'était pas de juger l'efficacité contraceptive de la méthode, mais d'analyser le ressenti des hommes. Les hommes de cette étude ont alors jugé les injections comme le principal inconvénient de cette médication. Ils étaient globalement moins favorables à l'utilisation de cette méthode à la fin de l'étude qu'ils ne l'étaient au début (52). De plus, la peur des aiguilles peut présenter une des limites à la demande d'une contraception nécessitant des injections (53). Dans une autre étude d'acceptabilité, le ressenti des participants sur l'utilisation de testostérone par gel et de progestérone intramusculaire était mitigé. Si l'utilisation du gel a été jugée facile par une majorité d'entre eux (74%), seulement la moitié était satisfaite de la méthode de contraception, et 45 % se disaient prêts à l'utiliser si elle était commercialisée. Un élément pertinent de cette étude est que les hommes dont la femme utilisait une contraception de longue durée d'action, à savoir un dispositif intra-utérin, étaient moins satisfaits que les autres (54). L'acceptabilité pourrait donc varier selon la relation au contraceptif précédemment utilisé chez les couples, et selon les attentes qu'ils ont d'une nouvelle contraception.

4.2. Délai d'efficacité

Le délai de suppression de la spermatogenèse, nécessaire à l'atteinte de l'azoospermie chez les participants l'ayant atteinte allait de trois semaines pour les plus rapides, à plus de six mois pour les plus lents. Il fallait en effet attendre 12 à 16 semaines (84-112 jours) pour que la moitié des hommes aient atteint l'azoospermie (22–32). Ces délais sont nettement plus longs que ceux de la contraception hormonale féminine, où il faut en général attendre une semaine pour que la méthode soit efficace. Chez les femmes, l'efficacité peut même être

considérée comme immédiate si la contraception est débutée avec les règles (4). Mais le délai d'efficacité reste proche de celui de la vasectomie (environ trois mois après l'acte chirurgical). De plus, il ne faut pas oublier que pour la vasectomie, s'ajoute le délai de réflexion de quatre mois : ce qui fait sept mois de délai minimum entre la première demande et l'efficacité effective pour la vasectomie (6,11).

4.3. Rebond de la concentration en spermatozoïdes

Des cas de ré-augmentation de la concentration en spermatozoïdes de l'éjaculat sont apparus chez certains sujets. Ces ré-augmentations touchaient tout aussi bien les hommes azoospermiques que ceux présentant une oligospermie sévère. Elles n'excluaient pas un retour à l'oligospermie sévère ou à l'azoospermie au cours des recueils suivants (22–25,28–32).

Il n'est actuellement pas possible de prédire sur quels hommes ces réapparitions de spermatozoïdes ou augmentations vont se produire. La seule exception concerne les rebonds dus à une mauvaise observation de traitement, où les rebonds sont de ce fait prévisibles. Ce fut le cas notamment dans une des études, où la testostérone était auto-administrée par gel transdermique et la médroxyprogestérone acétate par voie orale (31). La contraception par gel transdermique nécessite une observance quotidienne du traitement, et peut donc entraîner des oublis, mettant à mal l'efficacité de la méthode. Dans la contraception féminine par pilule, les oublis sont également cause d'échec et de grossesses non désirées (4).

Bien que peu fréquents, car touchant au maximum 10 % des hommes des études, mais en général moins de 5 % et parfois même aucun, ces rebonds font bien partie des limites de la contraception hormonale masculine (22–32).

4.4. Réversibilité de la suppression de la spermatogenèse

Le temps nécessaire à retrouver une concentration en spermatozoïdes normale était généralement représenté par sa moyenne, ou la médiane nécessaire à ce que la moitié des participants aient retrouvé une concentration normale. Ce temps était ainsi de 73 à 196 jours (22–32). Dans d'autres études, la réversibilité se trouvait

dans la même tranche, soit de 89 à 108 jours, pour des traitements de testostérone énanthate 200 mg par semaine ou testostérone énanthate 100 mg par semaine en association avec la cyprotérone acétate 25 mg par jour (42,43). La médiane de recouvrement de 1 jour obtenue dans le groupe testostérone transdermique avec placebo, ne correspond pas à une réapparition particulièrement rapide des spermatozoïdes. Elle rappelle simplement que dans ce groupe, plus de la moitié des hommes gardaient une concentration en spermatozoïdes dans la norme au cours du traitement (30). Ce chiffre n'est donc pas à prendre en considération.

4.4.1. Un délai proportionnel au temps de traitement

Un même schéma thérapeutique (à savoir 500 mg de testostérone undécanoate par mois après une dose initiale de 1 000 mg), a causé une réversibilité très disparate en fonction que la durée du traitement ait été de 12 ou de 30 mois. Ainsi, pour l'étude la plus courte, la moyenne était de 87 jours, alors que la médiane de l'étude la plus longue s'élevait à 196 jours (22,23). Certes, il s'agit là de la comparaison d'une moyenne à une médiane. Mais, en sachant que tous les hommes de la première étude et quasiment tous de la seconde ont retrouvé une concentration normale de spermatozoïdes éjaculés en 12 mois, on comprend que les deux moyennes ou deux médianes sont forcément, elles aussi très éloignées. On peut alors se poser la question de l'impact de la durée du traitement sur la réversibilité de celui-ci. La tendance d'une réversibilité proportionnelle à la durée des études est également présente, si l'on s'intéresse au temps nécessaire à ce que tous les hommes retrouvent une concentration normale. Dans les études les plus courtes (24 - 26 semaines), tous les hommes trouvaient une concentration normale en 12 à 28 semaines (26,27,29,30,32). Dans les études les plus longues (48 - 130 semaines), les hommes trouvaient une concentration normale en maximum 48 à 65 semaines. De plus, dans ces études de longue durée, des difficultés à retrouver une concentration normale pouvaient être retrouvées (19-21,25).

Seules deux études ne peuvent pas être incluses dans ce schéma de proportionnalité entre la durée du traitement et le temps de recouvrement. Soufir et

al. 2011 ont observé le temps moyen pour retrouver une concentration normale le plus faible (73 jours), alors que le traitement durait un an et demie. Mais la réversibilité n'a été étudiée que sur une partie des hommes de l'étude (31). De leur côté, *Mommers et al. 2008*, n'ont pas précisé ce qui est advenu des hommes n'ayant pas une concentration normale au bout des 24 semaines de suivi post-traitement, ce qui rend leurs résultats insuffisants pour interpréter le délai maximal de réversibilité chez tous les participants (25).

4.4.2. Un délai long

Le temps nécessaire à retrouver une concentration en spermatozoïdes normale dans l'éjaculat est donc relativement long. D'autant plus si on le compare à la réversibilité de la contraception hormonale féminine. Après arrêt de la contraception, les femmes peuvent avoir une grossesse dès le cycle suivant (55). Le nombre de jours nécessaire à retrouver une concentration en spermatozoïdes normale est sans rappeler la durée de la spermatogenèse (74 jours environ), qui est un processus long. De ce fait, on comprend bien que le retour à une production de spermatozoïdes normale, soit long lui aussi (16).

4.4.3. Possibilité de grossesse spontanée avec concentration en spermatozoïdes inférieure à la normale

Il faut garder à l'esprit qu'il n'est pas nécessaire de dépasser le seuil de normalité pour retrouver la fertilité. C'est ce que témoignent, par exemple, les grossesses conséquentes à un rebond de la concentration de spermatozoïdes dans les études avec testostérone intramusculaire seule ou testostérone transdermique avec progestérone par voie orale. Les hommes avaient alors entre deux et huit millions de spermatozoïdes par millilitre de sperme (22,23,31). On peut aussi citer cet homme, dont la femme était tombée enceinte plus de 15 mois après l'arrêt du traitement, alors que sa concentration spermatique était encore inférieure aux normes (23). Dans les cas cités, il reste tout de même une incertitude à la survenue de ces grossesses, car rien ne nous prouve la paternité réelle des hommes concernés.

4.4.4. Un cas d'azoospermie irréversible

La non réversibilité chez un seul homme sur 826 suivis en phase de surveillance post-traitement, soit 0,12 % est très faible, mais ne peut pas nous laisser indifférents (23). Il s'agit de l'étude la plus longue qui a été réalisée, et ce cas pourrait cacher un effet indésirable apparaissant sur le long terme. Il laisse craindre qu'au-delà d'un certain temps, la contraception hormonale masculine ne soit plus réversible. L'administration à une plus grande population dans le cadre de sa mise sur le marché, pourrait alors faire apparaître d'autres cas de ce genre. Il faut tout de même rester prudent, car il s'agit d'un cas singulier, et que des spermatozoïdes sont peut-être réapparus après la fin du suivi de cet homme. Cela ne reste qu'hypothétique. Nous rappelons que cet homme présentait un spermogramme strictement normal au début de l'étude, alors qu'il reste en azoospermie 15 mois après l'arrêt du traitement (23).

Dans la plupart des études que nous avons recueillies, la contraception n'était pas efficace pour certains hommes. Aucun élément ne permettait d'en expliquer la cause. La taille des échantillons ne permet pas d'estimer précisément la proportion d'hommes chez qui la contraception hormonale sera efficace et chez qui elle ne le sera pas. Des travaux rétrospectifs, réalisés sur des études d'efficacité de la contraception hormonale masculine, ont recherché les facteurs de risques d'échec de suppression de la spermatogenèse (56,57). Il n'a pas été retrouvé de lien entre l'indice de masse corporelle ni l'âge avec la suppression de la production de spermatozoïdes. Ces travaux ont pu mettre en évidence que les hommes n'atteignant pas le seuil d'efficacité contraceptif avaient des concentrations en FSH et LH significativement supérieures aux autres au cours de l'étude (56,57). Une des études a même constaté que les hommes avec une concentration sérique de FSH et LH supérieure à 1 U/L au bout d'un mois de traitement n'avaient que très peu de probabilité d'atteindre le seuil d'efficacité par la suite. En revanche, pour ceux qui avaient une concentration inférieure à 1 U/L, il n'était pas possible de prédire si la contraception serait efficace (56). L'autre étude a de son côté montré, qu'avant le traitement déjà, les hommes qui n'avaient par la suite pas atteint le seuil d'efficacité, avaient une concentration de LH sérique supérieure aux autres (57). Ces études ont

alors proposé d'adapter les doses de contraceptifs aux concentrations de FSH et LH. Elles ont également suggéré d'exclure les hommes avec des concentrations trop élevées de ces hormones pour une contraception hormonale masculine (56,57).

Les données actuelles sont donc insuffisantes pour prédire les causes d'échec de la contraception hormonale masculine. La réalisation d'un spermogramme chez tous les hommes avant de considérer la contraception efficace semble être la solution la plus judicieuse à cette incertitude.

CONCLUSION

Le contrôle de la fertilité est un enjeu majeur de la société française et mondiale actuelle. L'implication des hommes dans la régulation des naissances pourrait représenter une avancée majeure dans la contraception du XXI^e siècle.

Nous nous sommes intéressés à l'efficacité et aux effets indésirables des méthodes de contraception hormonale masculine. Les données actuelles indiquent que la testostérone semble être incontournable pour la contraception hormonale masculine. De plus, son association avec des progestatifs ou des antagonistes de la GnRH permet d'améliorer ses effets contraceptifs. Les différentes formes de contraception hormonale masculine permettent en effet de réduire considérablement la concentration de spermatozoïdes éjaculés chez plus de 85,7 % des hommes, et jusqu'à 100 % selon les études. De même, les taux de grossesses observés sous contraception hormonale masculine sont comparables à ceux sous contraception féminine.

Pour ce qui est de la voie d'administration, les injections intramusculaires prédominent et pourraient occasionner des réticences chez les hommes. Les implants sous-cutanés moins contraignants, et les gels transdermiques moins invasifs pourraient être des alternatives de choix. En revanche, la voie orale n'est à ce jour pas compatible avec une administration de testostérone, mais représente une bonne méthode d'administration pour les progestatifs.

La contraception hormonale masculine n'induit pas plus d'effets indésirables que la contraception hormonale féminine à court terme. Elle est également entièrement réversible après arrêt du traitement. Cependant, des cas rares d'effets indésirables graves et un cas d'azoospermie persistante à l'arrêt du traitement ont été décrits. Aussi, les répercussions de la contraception hormonale masculine n'ont été étudiées que sur le court et moyen terme. D'autres études sont encore nécessaires, afin de décrire les effets secondaires sur le long terme. Des échantillons plus grands seront alors souhaitables, et des critères d'inclusion plus larges nécessaires, afin de représenter au mieux la population masculine.

BIBLIOGRAPHIE

1. Institut National d'Études Démographiques. Avortements [Internet]. Ined - Institut national d'études démographiques. [cité 3 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.ined.fr>
2. Institut National de la Statistique et des Études Économiques. Évolution de la population – Tableaux de l'économie française | Insee [Internet]. Insee. [cité 4 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques>
3. Avenel C. Les évolutions sociologiques de la famille. Rev Polit Soc Fam. 2003;72(1):69-73.
4. Santé Publique France. ChoisirSaContraception [Internet]. choisirsacontraception.fr. [cité 3 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.choisirsacontraception.fr>
5. Haute Autorité de Santé. Document de synthèse - Méthodes contraceptives : Focus sur les méthodes les plus efficaces disponibles. HAS; 2013.
6. E. Huyghe, S. Hamamah. Contraception masculine. EM-Consulte. juill 2014;9(3):1-9.
7. Santé Publique France. Les Françaises et la contraception : premières données du Baromètre santé 2016 [Internet]. [cité 22 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr>
8. Haute Autorité de Santé. Efficacité des méthodes contraceptives. HAS; 2013.
9. Santé Publique France, Direction Générale de la Cohésion Sociale. Les préservatifs [Internet]. [cité 22 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.filsantejeunes.com>
10. Vidal France SA. EDEN : premier préservatif masculin remboursé à compter du 10 décembre 2018 [Internet]. VIDAL. [cité 22 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr>

11. Garbin O. La place de la contraception définitive dans la contraception. Cours ESF; 2017; CMCO.
12. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Document d'aide a la prescription contraceptifs hormonaux combinés. ANSM; 2014.
13. Haute Autorité de Santé. Fiche Mémo - Contraception : prescription et conseils aux femmes. HAS; 2013.
14. Alexia Fournier, Josette Vallée. Regard des femmes consultant pour leur contraception en médecine générale sur le dispositif intra-utérin. *exercer*. 2015;26(121):196-204.
15. Lucile Blanc. Acceptabilité de la pilule contraceptive masculine : enquête auprès de 3368 hommes français [Thèse de médecine]. Université de Nice Sophia-Antipolis; 2015.
16. Inserm. Reproduction et environnement [Internet]. iPubli - Inserm. [cité 22 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr>
17. Coget J. PHYSIOLOGIE DE LA PROCRÉATION - Régulation hormonale chez l'homme [Internet]. 2008 [cité 19 mai 2020]. Disponible sur: http://passeport.univ-lille1.fr/site/biologie/scbio/procreation/procreation_web.publi/web/co/04_2_Regul_homme.html
18. Passeport Santé. Définition du spermogramme [Internet]. <https://www.passeportsante.net/>. 2015 [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.passeportsante.net/fr>
19. Abbara A. Sperme et spermocytogramme [Internet]. 2012 [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: http://www.aly-abbara.com/livre_gyn_obs/termes/sperme.html
20. Passeport Santé. Oligospermie : définition, causes, symptômes et traitements [Internet]. <https://www.passeportsante.net/>. 2017 [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.passeportsante.net/fr>

21. Salvador Z. Quelles sont les probabilités d'obtenir une grossesse avec oligospermie? [Internet]. inviTRA. 2018 [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.invitra.com/fr/oligospermie-et-grossesse/>
22. 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.
23. 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.* 1 juin 2009;94(6):1910-5.
24. 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.* 1 janv 2006;21(1):285-94.
25. 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.* 1 juill 2008;93(7):2572-80.
26. 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.
27. Kamischke A, Heuermann T, Krüger K, von Eckardstein S, Schellschmidt I, Rübiger 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.
28. 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.

29. 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.
30. 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.
31. Soufir J-C, Meduri G, Ziyat A. Spermatogenetic inhibition in men taking a combination of oral medroxyprogesterone acetate and percutaneous testosterone as a male contraceptive method. *Hum Reprod.* 1 juill 2011;26(7):1708-14.
32. 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.* 1 déc 2001;16(12):2570-7.
33. European Medicines Agency. Clinical Trials Register [Internet]. [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.clinicaltrialsregister.eu>
34. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/>
35. 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.
36. Ilani N, Liu PY, Swerdloff RS, Wang C. Does ethnicity matter in male hormonal contraceptive efficacy? *Asian J Androl.* juill 2011;13(4):579-84.
37. Gava G, Meriggiola MC. Update on male hormonal contraception. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 14 mars 2019;10:1-9.

38. Chao JH, Page ST. The current state of male hormonal contraception. *Pharmacol Ther.* 2016;163:109-17.
39. 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.* 1 févr 1996;81(2):757-62.
40. Guerin J. Contraception masculine hormonale. (French). *Horm Male Contracept Engl.* sept 1996;6(3):259-65.
41. Handelsman DJ, Wishart S, Conway AJ. Oestradiol enhances testosterone-induced suppression of human spermatogenesis. *Hum Reprod.* 1 mars 2000;15(3):672-9.
42. 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.* 1 mai 1998;13(5):1225-9.
43. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia in normal men. *The Lancet.* 20 oct 1990;336(8721):955-9.
44. Vidal France SA. VIDAL : Base de données médicamenteuse pour les prescripteurs libéraux [Internet]. VIDAL. [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
45. 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.
46. Ilani N, Swerdloff RS, Wang C. Male hormonal contraception: potential risks and benefits. *Rev Endocr Metab Disord.* juin 2011;12(2):107-17.

47. Nieschlag E, Büchter D, Von Eckardstein S, Abshagen K, Simoni M, Behre HM. Repeated intramuscular injections of testosterone undecanoate for substitution therapy in hypogonadal men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. déc 1999;51(6):757-63.
48. Zitzmann M. Would male hormonal contraceptives affect cardiovascular risk? *Asian J Androl*. 2018;20(2):145-8.
49. 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.
50. Wallace EM, Pye SD, Wild SR, Wu FCW. Prostate-specific antigen and prostate gland size in men receiving exogenous testosterone for male contraception. *Int J Androl*. 1993;16(1):35-40.
51. Tostain J, Rossi D, Martin P. Physiologie des androgènes chez l'homme adulte [Internet]. 2018 [cité 19 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/physiologie-des-androgenes-chez-lhomme-adulte>
52. Meriggiola M, Cerpolini S, Bremner W, Mbizvo M, Vogelsong K, Martorana G, et al. Acceptability of an injectable male contraceptive regimen of norethisterone enanthate and testosterone undecanoate for men. *Hum Reprod Oxf Engl*. 26 mai 2006;21(8):2033-40.
53. Marcell AV, Plowden K, Bowman SM. Exploring older adolescents' and young adults' attitudes regarding male hormonal contraception: applications for clinical practice. 2005;20(11):3078-84.
54. Amory JK, Page ST, Anawalt BD, Matsumoto AM, Bremner WJ. Acceptability of a combination testosterone gel and depot medroxyprogesterone acetate male contraceptive regimen. *Contraception*. 1 mars 2007;75(3):218-23.

55. Mansour D, Gemzell-Danielsson K, Inki P, Jensen JT. Fertility after discontinuation of contraception: a comprehensive review of the literature. *Contraception*. 1 nov 2011;84(5):465-77.
56. 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.
57. 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.

ANNEXES

Annexe I : Guide d'analyse de la littérature

Faculté de Médecine - UdS - Strasbourg LECTURE CRITIQUE D'UN ARTICLE MEDICAL ORIGINAL
2011 <http://www-ulpmed.u-strasbg.fr>.

GUIDE D'ANALYSE DE LA LITTÉRATURE : NIVEAU DE PREUVE ET GRADATION DES RECOMMANDATIONS

Agence Nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES/HAS)

Niveau de preuve des études	Grade des recommandations
Niveau 1 <ul style="list-style-type: none">- essais comparatifs randomisés de forte puissance- méta-analyse d'essais comparatifs randomisés- analyse de décision basée sur des études bien menées	A Preuve scientifique établie
Niveau 2 <ul style="list-style-type: none">- essais comparatifs randomisés de faible puissance- études comparatives non randomisées bien menées- études de cohortes	B Présomption scientifique
Niveau 3 <ul style="list-style-type: none">- études cas-témoin Niveau 4 <ul style="list-style-type: none">- études comparatives comportant des biais importants- études rétrospectives- séries de cas- études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	C Faible niveau de preuve scientifique

Annexe II : Dérivés de la testostérone utilisés en contraception hormonale masculine

	Nom commercial*	Voie d'administration	Posologie
Testostérone undécanoate (22,23)		Injection IM	1000 puis 500 mg / mois ou / 45 j (solution à 250 mg de testosérone pour 2 ml de « tea seed oil » = huile de graines de thé)
Testostérone undécanoate (25)		Injection IM	750 ou 1000 mg / 10 ou 12 sem
Testostérone undécanoate (26,27)	<i>Nebido®</i>	Injection IM	1000 mg / 6 sem (solution à 250 mg de testostérone dans 1ml de « castor oil » = huile de ricin)
Testostérone décanoate (24)		Injection IM	400 mg / 4 ou 6 sem (ampoules de 200 mg/ml)
19-nortestostérone hexyloxyphenyl propionate (32)	Anadur®	Injection IM	400 puis 200 mg / 3 sem
Pellets testostérone (28,29)		Implant résorbable sous-cutané inséré dans la paroi abdominale antérieure	400 mg par 12 sem (pellets de 200 mg)
Gel testostérone (30)	Testogel® / Androgel®	Transdermique sur le haut du bras	10 g gel / j, soit 100 mg de testostérone (gel hydroalcoolique à 1 % de testostérone)
Gel testostérone (31)	Percutacrine® androgénique	Transdermique sur le haut du bras	50-125 mg de testostérone / j (solution à 95 % alcoolique, 100 mg de testostérone / 10 ml)

IM : intramusculaire

sem : semaine

j : jour

*Nom commercial : en italique, les noms commerciaux correspondent à des équivalents aux hormones administrées, pas nécessairement celles utilisées dans l'étude.

Annexe III : Hormones progestatives utilisées en contraception hormonale masculine

	Nom commercial*	Voie d'administration	Posologie
Implant étonogestrel (24,28)	Implanon®	Implant sous-cutané, dans bras non-dominant	2 implants de 102 mg ou 3 implants de 68 mg par 12 sem
Implant étonogestrel faible libération (25)		Implant sous-cutané, dans bras non-dominant	1 implant soit 146 µg / j pendant 3 mois puis 106 µg / j pendant 42-44 sem (implant de 178 mg pour 6 cm long x 2,5 mm diamètre)
Implant étonogestrel haute libération (25)		Implant sous-cutané, dans bras non-dominant	1 implant soit 257 µg / j pendant 3 mois puis 137 µg / j pendant 42-44 sem (implant de 144 mg pour 6 cm long x 2,5 mm diamètre)
Norethistérone énanthate (27)		Injection IM	200 ou 400 mg / 6 sem (200 mg dissous dans 1 ml de « castor oil » = huile de ricin)
Gel nestorone® (30)		Transdermique, sur l'abdomen	4 ml de gel / j soit 0,8-1,2 mg de nestorone® absorbée (2 ou 3 mg de nestorone® / ml de gel)
Norethistérone acétate (27)		Per os	1 comprimé de 10 mg / j
Lévonorgestrel (26)		Per os	1 comprimé de 250 µg / j
Désogestrel (29)	<i>Optimizette®, Claréal®</i>	Per os	150 ou 300 µg / j
Médroxyprogestérone acétate (31)		Per os	1 comprimé de 10 mg / 12h

IM : intramusculaire

sem : semaine

j : jour

*Nom commercial : en italique, les noms commerciaux correspondent à des équivalents aux hormones administrées, pas nécessairement celles utilisées dans l'étude.

Annexe IV : Antagoniste de la GnRH utilisé en contraception hormonale masculine

	Nom commercial*	Voie d'administration	Posologie
Cétrorelix (32)	<i>Cétrotide®</i>	Injection sous-cutanée	10 mg / jour pendant 5 jours puis 2 mg / jour

*Nom commercial : correspond à un équivalent à l'hormone administrée, pas nécessairement celle utilisée dans l'étude.

Annexe V : Pourcentage d'hommes ayant atteint l'azoospermie ou l'oligospermie sévère dans les groupes de traitement hormonal contraceptif actif.

	Guet al. 2003 (22)	Guet al. 2009 (23)	Brady et al. 2006 (24)	Momme rs et al. 2008 (25)	Kamisc hke et al. 2000 (26)	Kamisc hke et al. 2002 (27)	Brady et al. 2004 (28)	Kinnibu rgh et al. 2002 (29)	Ilani et al. 2012 (30)	Soufir et al. 2011 (31)	Behre et al. 2001 (32)
Effectif	308	1045	130	354	28	42	15	66	99	35	8
Pourcentage d'azoospermie	88,5- <u>95,1</u>	77,5- <u>84,8</u>	74,8	50,0; 57,1	92,9; 91,7; 85,7	71,4	53,1- <u>71,0</u>	69,0; 78,0	79,0	100	
Pourcentage de concentration < 1 million/ml	95,2	93,5- <u>100</u>	89,0- <u>97,0</u>	100; 100; 100	100; 100; 100	100	88,0; 89,0	82,1- <u>100</u>	80,0- <u>93,0</u>		
Pourcentage de concentration < 3 million/ml	97,1		85,7; 100								

Note : Les pourcentages séparés par des points virgules correspondent à la séparation des différents groupes de traitement. Les pourcentages soulignés correspondent au pourcentage le plus élevé atteint ponctuellement au cours de l'étude.

**Annexe VI : Grossesses et indice de Pearl chez les couples en phase
d'efficacité contraceptive**

	Gu et al. 2003 (22)	Gu et al. 2009 (23)	Kamischke et al. 2002 (27)	Kinniburgh et al. 2002 (29)	Soufir et al. 2011 (31)
Nombre de grossesses	1	9	0	0	1
Effectif exposé	286	733-855*	7	?	25
Durée d'exposition (en mois)	6	24	35**	70**	211**
Indice de Pearl	0,70-0,71	0,53-0,61	0***	0***	5,69***

* 855 personnes au départ, 733 ayant rempli les 24 mois d'exposition

** durée d'exposition totale pour l'ensemble des couples exposés

*** indice de Pearl non valable car effectif et durée d'exposition trop faibles

Annexe VII : Recouvrement d'une concentration de spermatozoïdes normale après arrêt du traitement

	Gu et al. 2003 (22)	Gu et al. 2009 (23)	Brady et al. 2006 (24)	Momms et al. 2008 (25)	Kamischke et al. 2000 (26)	Kamischke et al. 2002 (27)	Brady et al. 2004 (28)	Kinniburgh et al. 2002 (29)	Ilani et al. 2012 (30)	Soufir et al. 2011 (31)	Behre et al. 2001 (32)
Durée du traitement (semaines)	52	130	48	44	24	24	48	24/48	24	78	26
Temps médian (jours)		196	130	105			112		116		
Temps moyen (jours)	87			119						73	
Temps pour concentration normale chez tous les participants (semaines)	52	65*	52**		28	28	48	16	12		16

*Un homme est resté azoospermique après les 65 semaines

**Trois hommes ont retrouvé une concentration normale entre 52 et 69 semaines

RÉSUMÉ

La contraception est un enjeu majeur de santé publique au XXI^e siècle. Les hommes ne disposent actuellement que du préservatif et de la vasectomie comme moyens de contraception. L'objectif de ce travail est de décrire les hormones ayant un effet contraceptif chez l'homme, de déterminer s'il existe une dose efficace selon les différentes méthodes d'administration de celles-ci, et d'identifier les effets secondaires imputables à l'administration de ces hormones.

Nous avons réalisé une revue de la littérature scientifique sur la période 2000 - 2020. Nous avons inclus les études présentant des hormones contraceptives masculines permettant de réduire la production de spermatozoïdes sous le seuil de l'oligospermie sévère (1 ou 3 millions/ml), d'atteindre une azoospermie ou un indice de Pearl inférieur à 9. Onze articles ont été retenus.

La testostérone, seule, en association avec des progestatifs, ou en association avec un antagoniste de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires a permis d'atteindre une oligospermie sévère chez 85,7 à 100 % des hommes, et une azoospermie chez 53,1 à 100 %. Les indices de Pearl se situaient entre 0 et 5,69 pour les couples dont l'homme avait atteint au moins une oligospermie sévère. Les principaux effets indésirables étaient une prise de poids, une apparition d'acné et des gênes liées à la méthode d'administration.

La contraception hormonale masculine est efficace chez plus de 85,7 % des hommes. Ses effets indésirables, comparables à ceux de la contraception hormonale féminine sont acceptables à court et moyen terme. Des études sont encore attendues pour analyser les effets de la contraception hormonale masculine sur le long terme, et avec des effectifs plus grands.

Mots-clés: Contraception hormonale masculine – Androgènes – Progestatifs – Spermatogenèse