



**HAL**  
open science

**Création d'un set international d'indicateurs utilisables dans les études cliniques sur la contraception thermique par remontée testiculaire. Revue de la littérature internationale et consensus formalisé**

Dylan Guillermo Mergui

► **To cite this version:**

Dylan Guillermo Mergui. Création d'un set international d'indicateurs utilisables dans les études cliniques sur la contraception thermique par remontée testiculaire. Revue de la littérature internationale et consensus formalisé. Médecine humaine et pathologie. 2024. dumas-04540269

**HAL Id: dumas-04540269**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04540269>**

Submitted on 10 Apr 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ CÔTE D'AZUR

ANNÉE 2024



## THÈSE D'EXERCICE DE MÉDECINE

Pour l'obtention du diplôme d'État de Docteur en Médecine

**CRÉATION D'UN SET INTERNATIONAL D'INDICATEURS UTILISABLES DANS LES ÉTUDES**

**CLINIQUES SUR LA CONTRACEPTION THERMIQUE PAR REMONTÉE TESTICULAIRE.**

**REVUE DE LA LITTÉRATURE INTERNATIONALE ET CONSENSUS FORMALISÉ.**

Présentée et soutenue le 04 avril 2024,

A la faculté de Médecine de Nice

Par Dylan Guillermo MERGUI

Né(e) le 13/06/1993, à Ivry-sur-Seine (94)

### **MEMBRES DU JURY**

Président :

Monsieur le Professeur David Darmon

Directeurs de thèse :

Madame le Docteur Céline Casta

Monsieur le Docteur Alan Charissou

Assesseur :

Monsieur le Professeur Chevallier Daniel



Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

**Doyen**

Pr. BAQUÉ Patrick

**Vice-doyens**

**Pédagogie  
Recherche  
Etudiants**

**Pr. ALUNNI Véronique  
Pr. DELLAMONICA jean  
M. JOUAN Robin**

**Chargé de mission projet Campus**

**Pr. PAQUIS Philippe**

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. RAMPAL Patrick  
M. BENCHIMOL Daniel



Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAI Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Georges	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)



Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)



Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BERTHET Jean-Philippe	Chirurgie Thoracique (51-03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
Mme	BUREL-VANDEBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
Mme	ESTRAN-POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (44-02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mme	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	ORBAN Jean-Christophe	Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (48.01)
M.	ROHRICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	VANBIERVLIEET Geoffroy	Gastro-entérologie (52.01)



Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	CAMUZARD Olivier	Chirurgie Plastique (50-04)
Mme	CONTENTI-LIPRANDI Julie	Médecine d'urgence ( 48-04)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie ( 45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	LOTTE Romain	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière (45.01)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
M.	MASSALOU Damien	Chirurgie Viscérale ( 52-02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
M.	SQUARA Fabien	Cardiologie (51.02)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	THUMMLER Susanne	Pédopsychiatrie ( 49-04)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	TRAN Antoine	Pédiatrie (54.01)



**Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice**

**PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS**

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

**MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS**

Mme GROS Auriane Orthophonie (69)

**PROFESSEURS AGRÉGÉS**

Mme LANDI Rebecca Anglais

**PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE**

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)  
M. SICARD Antoine Néphrologie (52-03)

**PROFESSEURS ASSOCIÉS**

M. GARDON Gilles Médecine Générale (53.03)  
Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

**MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)  
M. GASPERINI Fabrice Médecine Générale (53.03)  
M. HOGU Nicolas Médecine Générale (53.03)





Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

Professeurs Honoraires

M. AMIEL Jean	M. GÉRARD Jean-Pierre
M. ALBERTINI Marc	M. GIBELIN Pierre
M. BALAS Daniel	M. GILLET Jean-Yves
M. BATT Michel	M. GRELLIER Patrick
M. BLAIVE Bruno	M. GRIMAUD Dominique
M. BOQUET Patrice	M. HOFLIGER Philippe
M. BOURGEON André	M. JOURDAN Jacques
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme BUSSIERE Françoise	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DARCOURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DELMONT Jean	M. PRINGUEY Dominique
M. DEMARD François	M. SANTINI Joseph
M. DESNUELLE Claude	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DOLISI Claude	M. SCHNEIDER Maurice
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	M. THYSS Antoine
M. FENICHEL Patrick	M. TOUBOL Jacques
M. FUZIBET Jean-Gabriel	M. TRAN Dinh Khiem
M. FRANCO Alain	M. VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. FREYCHET Pierre	
M. GASTAUD Pierre	

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques	M. GIUDICELLI Jean
M. BASTERIS Bernard	M. MAGNÉ Jacques
M. BENOLIEL José	Mme MEMRAN Nadine
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie	M. MENGUAL Raymond
Mme DONZEAU Michèle	M. PHILIP Patrick
M. EMILIOZZI Roméo	M. POIRÉE Jean-Claude
M. FRANKEN Philippe	Mme ROURE Marie-Claire
M. GASTAUD Marcel	



**Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice**

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	JAMBOU Patrick	Coordination prélèvements d'organes
M.	LEBOEUF Mathieu	gynécologie- obstétrique
Mme	NADEAU Geneviève	uro-gynécologie
M.	ODIN Guillaume	Chirurgie maxilo-faciale
M.	PEYRADE Frédéric	Onco-Hématologie
M.	PICCARD Bertrand	Psychiatrie
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

## Remerciements

---

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

À Monsieur le **Docteur Alan Charissou** et **Madame la Docteur Céline Casta**, j'ai eu beaucoup de chance de pouvoir travailler sous votre direction. Ce projet n'aurait jamais vu le jour sans votre aide précieuse et votre implication, je vous en remercie sincèrement.

À **Monsieur le Professeur Chevallier Daniel**, vous avez accepté de faire partie de ce jury et de juger mon travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

À ma **mère**, qui m'a toujours soutenu avec beaucoup de fierté. Je n'aurais jamais réussi sans ton soutien et tes bons petits plats qui m'attendaient dans le micro-onde tard le soir en rentrant de la faculté. Merci pour tes mots toujours justes qui m'ont beaucoup aidé dans les moments difficiles.

À mon **père**, qui m'a également toujours soutenu avec beaucoup de fierté. Je n'oublierai jamais nos trajets voiture, l'aube pas même levée pour m'accompagner à la faculté ainsi que nos demi-nuits d'hôtels veilles de concours qui m'ont permis de réussir cette difficile première année de médecine. Merci de t'attacher à toujours réunir la famille dans la joie et la bonne humeur.

À mes **sœurs, Fiona et Noa**, mes complices de toujours, sans qui ma vie aurait été d'un profond ennui. Vous êtes dans ce monde mes piliers pour toujours.

À mes **nièces, Jill, Bianca et Janie**, mes princesses pour toujours qui me comblent d'amour.

À mon **beau-frère Gary**, toujours prêt à m'aider avec beaucoup de générosité.

À mon exceptionnelle **famille** plus large que sont mes **oncles, tantes et cousin(e)s**, qui m'ont toujours considéré comme leur fils ou bien leur frère.

À mes merveilleux **ami(e)s** qui ont suivi mon parcours, magnifiés ces années, et qui rendent mon présent un vrai bonheur, **Gary, Micka, David, Nathalie, Imane, Clara** sans oublier **Nate** qui m'a beaucoup aidé dans ce travail de traduction.

Au **Docteur Yannick Arinal Buffet**, toujours présente et disponible, qui m'a beaucoup aidé depuis petit. Je ne saurai suffisamment vous remercier pour vos soins riches d'empathie et de bienveillance.

À **Claire**, merveilleuse collègue IDE puis maintenant Amie, que j'ai eu la chance de rencontrer au cours de mon internat, dotée d'une profonde humanité et bienveillance envers les patients, sache que tu m'as beaucoup inspiré.

À **Jess**, qui m'a beaucoup aidé dans cette dernière ligne droite avant soutenance. Tu as pleinement magnifié mon travail. Un GRAND Merci.

Sans oublier ma **chienne Niki**, mon soutien émotionnel, qui a traversé la France et les internats de médecine, de Nice à Paris en passant par Saint-Tropez.

Je dédie cette thèse à ma **Mamie Suzanne** ainsi qu'à mon **Grand-père Guillermo** qui m'ont quitté au cours de ma première année de médecine. Vous me manquez ...

## Liste des abréviations

---

- **CTRT** : Contraception Thermique par Remontée Testiculaire
- **DES** : Diplôme d'Études Spécialisées
- **FDA** : Food and Drug Administration
- **FRF** : First Round Feedback
- **IF** : Initial Feedback

## Sommaire

---

Introduction.....	14
1- Justification de l'étude .....	14
2- L'essentiel de l'introduction .....	16
Matériel et méthode.....	17
1- Explications du choix de la méthode .....	17
2- Revue de littérature pour la création du catalogue d'indicateurs à soumettre au consensus.....	17
1) Généralités.....	17
2) Interrogation des bases de données.....	18
3) Critères d'inclusions des articles.....	19
3- Panel d'Experts .....	19
4- Réalisation du consensus.....	20
5- L'essentiel de la méthode.....	22
Résultats .....	23
1- Diagramme de flux de la recherche bibliographique .....	23
2- Description du panel d'experts constitué.....	24
3- Déroulé des tours Delphi .....	25
4- Résultats 1er tour Delphi .....	26
5- Résultats du 2eme tour Delphi .....	26
6- Résultats Finaux.....	27
7- Résultat des votes – Tableau des indicateurs retenus.....	28
8- L'essentiel des résultats .....	30
Discussion .....	31
1- L'essentiel de la discussion .....	32
Conclusion.....	33
Annexes .....	34
1- email d'invitation à la participation au panel d'experts .....	34

2- email non inclusion au panel d'experts.....	37
3- email premier tour, prise de connaissance du catalogue d'indicateurs.....	38
4- email premier tour, réponses aux questions du panels d'experts et aide .....	39
5- emails explicatifs pour les rondes Delphi .....	41
6- liste des indicateurs soumis aux votes .....	43
7- email d'invitation au deuxième et dernier tour de votes .....	51
8- résultats premier tour.....	53
9- résultats second tour .....	65
10- tableau du set d'indicateurs .....	77
Table des illustrations.....	79
Serment d'Hippocrate.....	80
Références .....	81
Résumé .....	89

# Introduction

---

## 1- JUSTIFICATION DE L'ETUDE

*En France, on estime que **30% des grossesses sont non planifiées** <sup>(1)</sup>.*

*Au cours du 20<sup>ème</sup> siècle, une **large gamme de méthodes contraceptives hormonales féminines réversibles et très fiables** a été commercialisée : le 23 juin 1960, la Food and Drug Administration des Etats-Unis (FDA) a approuvé la **pilule contraceptive** pour femme <sup>(2)</sup>. En France, la loi Neuwirth du 18 décembre 1967 autorise l'usage des contraceptifs et notamment de la contraception orale féminine. Le 8 mars 1972 un décret d'application <sup>(3)</sup> de cette même loi légalisait l'utilisation du **stérilet**, ce qui fait **plus de 50 ans de contraception féminine légale dans notre pays**.*

Aujourd'hui, **les hommes**, s'ils souhaitent contrôler leur fertilité, doivent avoir recours au **préservatif masculin, au retrait, à l'abstinence périodique**, ou bien compter sur l'utilisation correcte de la contraception féminine. La **vasectomie**, seule méthode fiable, n'est pas considérée comme réversible. Pour que le préservatif ne soit plus la seule méthode de contraception réversible destinée aux hommes en 2023, il paraît aujourd'hui nécessaire d'approfondir les recherches et les études.

**Agir en faveur d'une contraception masculine moderne, c'est agir pour** <sup>(2)</sup> :

- ☐ Tenter de réduire le nombre de grossesses non planifiées
- ☐ Promouvoir l'égalité hommes-femmes en santé génésique
- ☐ Permettre aux hommes de prendre la responsabilité de leur vie reproductive

En 2005, **l'étude COCON** <sup>(4)</sup> a révélé que de toutes les grossesses non désirées, 65% se sont produites malgré l'utilisation de la contraception, démontrant une inadéquation entre la stratégie contraceptive choisie par le couple et ses besoins en termes de contrôle de la fertilité.

L'effet délétère de la chaleur sur la fertilité masculine est connu depuis l'Antiquité et même mentionné dans les écrits hippocratiques <sup>(5)</sup>. Le stress thermique testiculaire entraîne une diminution de concentration, des anomalies morphologiques et une perte de mobilité des spermatozoïdes.



Basé sur les travaux de Rock F. et Robinson D. de l'Université d'Harvard, le **premier brevet pour un dispositif contraceptif testiculaire thermique** a été déposé aux États Unis en **1967** <sup>(6) (7) (8)</sup>. Il s'agissait d'un appareil, dérivé du suspenseur ou jockstrap de l'homme.

Malgré ce premier brevet déposé en 1967, le développement de la contraception masculine thermique n'a à ce jour pas été commercialisé. On explique cette non-émergence par :

- ❑ le **manque de fond de recherche** consacrée à cette méthode
- ❑ le fait **la recherche à ce sujet n'est pas prestigieuse** et suscite souvent la dérision des scientifiques de la part de leur collègues
- ❑ un constat simple souligné par Elaine A. Lissner - fondatrice et directrice du Male Contraception Information Project - dans l'article *frontiers in non hormonal male contraception : the next step 2006* <sup>(5)</sup> : **les meilleures méthodes s'avèrent souvent les moins rentables et nécessitent donc le soutien du gouvernement** pour qu'elles soient amenées sur le marché.

Néanmoins, **en France**, une équipe de chercheurs dirigée par Mieusset R. et Bujan L. a repris le flambeau dans les **années 1980** <sup>(9) (10) (11)</sup> en utilisant une nouvelle approche : **suspendre les testicules et les rapprocher du corps pour augmenter leur température**. Le protocole est assez simple <sup>(12)</sup>, le dispositif doit être porté 15 heures par jour, un spermogramme est effectué avant le début de l'utilisation puis tous les 3 mois, avec un objectif d'un nombre de spermatozoïdes inférieur à 1 million par mL. La méthode induit une **contraception efficace et réversible**. Malheureusement, et comme aux USA, aucun fond n'a jamais été attribué pour réaliser les études permettant d'accumuler les preuves nécessaires aux développement industriel de cette méthode de contraception masculine. Au milieu des années 2010, Labrit M. a mis au point un nouveau dispositif de contraception testiculaire thermique <sup>(13)</sup>. Ce nouveau dispositif s'appelle « **Andro-Switch** » et se compose d'un anneau en silicone biocompatible de différentes tailles. La disponibilité de l'anneau en ligne a rendu cette **méthode de contraception très accessible à partir de 2018**, ce qui a accéléré la sensibilisation des hommes. Entre 2018 et 2022, **plus de 10.000 anneaux Andro Switch ont été vendus en France** <sup>(14) (15) (16)</sup>, **Suisse et Belgique**. Le succès soudain de l'anneau contraceptif thermique rapporté dans le grand public français a conduit certaines autorités compétentes et acteurs nationaux à saisir les autorités sanitaires françaises. En 2021, **l'ANSM interdit la commercialisation et la promotion de l'anneau contraceptif** <sup>(17)</sup> jusqu'à ce qu'il ait été certifié par une agence européenne. Cette décision sanitaire précise néanmoins que la "contraception masculine par action thermique peut, en termes de santé publique, représenter un réel intérêt" et que "la performance et la sécurité des dispositifs médicaux pourraient être évaluées dans le cadre d'une étude clinique".

Pour donner suite à cette décision, militants, soignants, chercheurs et utilisateurs ainsi que fabricants d'appareils ont formé une **société coopérative d'intérêt collectif** <https://entralac.coop/> qui vise à lever des fonds et connecter les parties prenantes pour mener des essais cliniques permettant de développer les nouvelles méthodes de contraception masculine, notamment la méthode thermique.

Cette thèse de doctorat du DES de Médecine Générale a pour but de **créer un set international d'indicateurs standardisés communs en matière d'efficacité, tolérance, sécurité et réversibilité pour tous les essais cliniques abordant la contraception thermique par remontée testiculaire.**

## 2- L'ESSENTIEL DE L'INTRODUCTION

- Le développement de nouvelles offres de contraception masculine est une réponse à plusieurs enjeux :
  - réduction du nombre de grossesse non planifiées,
  - réduction des inégalités entre les femmes et les hommes concernant la responsabilité de la contraception
  - l'opportunité d'améliorer la santé des hommes.
- Parmi les méthodes de contraception masculine dont le développement est prometteur, la contraception thermique par remontée testiculaire (CTRT) nécessite d'être validée par des essais cliniques confirmant sa sécurité, son efficacité, sa tolérance et sa réversibilité.
- Notre étude a pour but de créer un set international d'indicateurs standardisés communs en matière d'efficacité, tolérance, sécurité et réversibilité pour tous les essais cliniques évaluant la CTRT

## Matériel et méthode

---

### 1- EXPLICATIONS DU CHOIX DE LA METHODE

Dans le cadre de cette étude, notre **objectif principal** était de **développer un ensemble d'indicateurs standardisés à l'échelle internationale pour évaluer l'efficacité, la sécurité, la tolérance et la réversibilité de la contraception thermique par remontée testiculaire**. Pour atteindre cet objectif, nous avons adopté la méthodologie préconisée par The Comet Initiative.

The **Comet Initiative** est une **base de données internationale**, qui recense l'ensemble des ressources pertinentes relatives à la création et la mise en application de set d'indicateurs standardisés et validés. Créée en janvier 2010 à Liverpool, ses objectifs sont de sensibiliser aux problèmes actuels liés aux indicateurs utilisés dans les essais cliniques, encourager le développement de sets d'indicateurs, promouvoir l'implication des patients et du public dans le développement de set d'indicateurs, fournir les ressources nécessaires pour y parvenir, éviter les doubles emplois inutiles et encourager le développement de set d'indicateurs fondés sur des preuves. **Le site internet créé en juillet 2011** regroupe en un seul lieu unique toutes les études se référant aux développements de set d'indicateurs.

### 2- REVUE DE LITTERATURE POUR LA CRÉATION DU CATALOGUE D'INDICATEURS À SOUMETTRE AU CONSENSUS

#### 1) Généralités

La recherche des références bibliographiques a été effectuée à partir :

1. du moteur de recherche **PubMed**
2. de la base de données **Sudoc-Abes**
3. de la base de données **The Comet Initiative**
4. **des sites Internet des institutions et acteurs** intervenant dans le champ de notre problématique
5. de l'utilisation des **références bibliographiques** présentes dans les références trouvées
6. du moteur de recherche généralisé Internet **Google**

## 2) Interrogation des bases de données

Nous avons mené une **revue de la littérature en anglais et en français** en incluant les articles publiés traitant de la contraception thermique par remontée testiculaire (CTRT) ou des effets de l'exposition des testicules post pubères à des chaleurs équivalentes à la chaleur corporelle.

Cette recherche a été complétée par **l'identification de références secondaires** en consultant le moteur de recherche Google et les sites internet des différents institutions et acteurs intervenant dans le champ de notre problématique.

La recherche bibliographique a été entreprise via le moteur de recherche PubMed, en utilisant des **mots clés spécifiques, accompagnés d'équations de recherche** pour identifier les références pertinentes. Dans un premier temps, nous avons établi une liste de mots clés en français : "contraception" ; "testicule" ; "thermique" ; puis pour chaque terme clé, nous avons défini le mot clé Mesh en anglais et français.

*Tableau 1 : Liste des mots clés utilisés dans la revue de littérature*

Mot clés en français	Key MeSH terms in English
<b>Contraception</b>	Contracep* OR Birth control OR Fertility control OR Inhibition of fertilization
<b>Testicule</b>	Testis* OR Male OR Men OR Boy OR Boys OR Mascul*
<b>Thermique</b>	Therm* OR Heat OR Warm OR Temper OR Artificial cryptorchidism

A partir de ces mots clés, nous avons établi deux équations de recherche afin d'interroger **la base de données Medline** :

(contracep\*[Title/abstract] OR birth control[Title/abstract] OR fertility control[Title/abstract] OR fertilization inhibition[Title/abstract] OR inhibition of fertilization [Title/abstract] ) AND (testis\*[Title/abstract] OR Male\*[Title/abstract] OR men[Title/abstract] OR man[Title/abstract] OR boy[Title/abstract] OR boys[Title/abstract] OR mascul\*[Title/abstract]) AND (\*therm\*[Title] OR heat\*[Title] OR warm\*[Title] OR temper\*[Title] OR artificial cryptorchidism[Title])

((testis\*[Title] OR gonad\*[Title] )AND (\*therm\*[Title] OR heat\*[Title] OR warm\*[Title] OR temper\*[Title] OR artificial cryptorchidism[Title])) AND (man OR men OR human\* OR homo sapiens)

Nous avons ensuite interrogé **la base de données Sudoc-Abes** également à partir de deux équations de recherche :

Contracept\* ET therm\*

Contracept\* ET testicul\*

Le moteur de recherche généraliste **Google** a également été interrogé sur les dix premières pages grâce à plusieurs combinaisons de mots clés.

Les **références bibliographiques des articles inclus** ont aussi été explorées à la recherche de nouvelles références à inclure.

### 3) Critères d'inclusions des articles

Ont été incluses, les références qui :

- ☐ contenaient des indicateurs relatifs à la **réversibilité, l'efficacité, la tolérance/acceptabilité ou la sécurité de la CTRT**
- ☐ contenaient des indicateurs relatifs **aux effets de la remontée testiculaire**
- ☐ contenaient des indicateurs relatifs **aux effets de l'exposition de testicules post pubères à des chaleurs équivalentes à la température corporelle**

### 3- PANEL D'EXPERTS

Nous avons sollicité pour participer à notre panel d'experts des personnes ayant une expertise variée et complémentaire dans le domaine de notre problématique avec des :

- ☐ **Professionnels de santé impliqués dans le suivi de patient et/ou dans le développement de la CTRT** : médecin généraliste, urologue, andrologue, biologiste, médecin de la reproduction, sage-femme, etc.
- ☐ **Chercheurs et/ou universitaires impliqués dans un ou plusieurs domaines concernant la CTRT** : soins primaires, contraception masculine, spermologie, urologie, andrologie, médecine de reproduction, etc.
- ☐ **Patients-usagers** ayant une expertise dans le champ de la CTRT

Les **critères d'inclusions** pour les experts étaient :

1. **Avoir une expertise théorique ou pratique** en contraception thermique par remontée testiculaire
2. **Avoir éventuellement publié** des travaux scientifiques pertinents dans des revues à comité de lecture
3. **Une légitimité** par rapport au groupe d'acteurs qu'ils pourraient représenter

4. **De la disponibilité** durant le processus DELPHI
5. **Une indépendance** par rapport à des pressions commerciales, politiques ou autres

Les **critères d'exclusions** pour les experts étaient :

1. **Ne pas posséder une expérience ou une expertise suffisante** dans le domaine de la contraception.
2. **Ne pas avoir de publications pertinentes ou de contributions significatives** dans le domaine
3. **Avoir un conflit d'intérêt en lien avec le sujet traité**

**L'équipe de recherche n'a pas fait partie du panel.** Il n'existe pas de recommandation formelle concernant la taille minimale du panel. Nous avons sollicité un maximum de participants identifiés comme experts sur le sujet.

Une **information à destination des participants** a été réalisée par email au préalable, dans le but d'exposer l'objectif de l'étude et l'obtention de leur consentement (**cf. Annexe 1**).

#### 4- RÉALISATION DU CONSENSUS

La **construction de notre set d'indicateurs** a été basée sur les recommandations de **The COMET Handbook version 1.0**. La revue de la littérature ayant permis d'identifier les indicateurs à soumettre au consensus, nous avons tout d'abord organisé une **première lecture individuelle de ces indicateurs** auprès du panel d'experts. Le but était d'identifier d'éventuelles difficultés de compréhension de chaque item, de reformuler les items si nécessaire et d'évaluer la faisabilité du questionnaire en termes de temps. Puis nous avons utilisé le **processus Delphi** pour l'obtention du consensus.

Cette méthode présente l'avantage d'**interroger un grand nombre de participants de diverses localisations géographiques** nationales et internationales.

Le **processus Delphi** est une **procédure itérative qui comporte au moins deux tours** pour l'obtention du consensus. Chaque tour a duré approximativement deux semaines, selon le taux de réponse des participants. Puis, un délai de deux semaines a été nécessaire entre chaque tour, afin d'analyser les données et d'élaborer le questionnaire suivant. Nous avons utilisé des **questionnaires structurés auto-administrés** qui ont été envoyés par **voie électronique** aux participants. Le questionnaire initial a été élaboré à partir de la revue de la littérature. Il a recensé les indicateurs utilisés dans les études scientifiques actuelles de la littérature, regroupés par champs d'évaluation, la modalité de réponse

et/ou d'interprétation et le type d'indicateur. En fin de questionnaire, une question ouverte a été proposée aux participants (commentaires et propositions). La pertinence de chaque indicateur à évaluer la réversibilité, l'efficacité, la tolérance/acceptabilité ou la sécurité de la CTRT a été évaluée **par l'échelle de Likert à 9 points** (1 correspond à l'accord le plus faible, 9 le plus élevé) et chaque participant a été encouragé à argumenter ses réponses. A l'issue de chaque tour, nous avons rassemblé la totalité des points attribués à chaque indicateur ainsi que les commentaires des participants. A chaque nouveau tour, les participants ont reçu les résultats agrégés du groupe (médiane et répartition des cotations pour chaque indicateur, le pourcentage de participants ayant attribué une note entre 1 et 3 et entre 7 et 9, les commentaires et un rappel de sa propre réponse) et ont pu ré-évaluer leur degré d'accord en fonction des résultats du groupe (**cf. Annexes 8 et 9**). Entre chaque tour, nous avons retiré les indicateurs ayant obtenu un consensus au tour précédent. Le processus Delphi a été interrompu lors de l'obtention d'un consensus. Au terme de ce processus, un indicateur a été inclus dans le set s'il faisait l'objet d'un consensus HAS ou The Comet ou les deux.

Les **critères de consensus HAS** sont les suivants : " approprié-accord fort " défini par une médiane  $\geq 7$  et une distribution des cotations entre 7 et 9 ; " approprié-accord relatif " défini par une médiane  $\geq 7$  et une répartition des cotations entre 5 et 9. Un indicateur a été exclu s'il recevait le critère " inapproprié avec accord fort " (défini par une médiane  $\leq 3$  et une répartition des cotations en 1 et 3) ou " indécision " (défini par une médiane comprise entre 4 et 6.5) ou " absence de consensus " (toutes les autres situations).

Les **critères de consensus The Comet** sont les suivants : au moins 70% des participants ont attribué un score de 7 à 9 et moins de 15% un score de 1 à 3.

## 5- L'ESSENTIEL DE LA MÉTHODE

### La revue de la littérature

- Utilisation de la méthode préconisée par The Comet Initiative :
  - **Établissement d'une liste (catalogue) des indicateurs** recensés par une revue narrative de la littérature en anglais et en français, en incluant des articles publiés entre 1965 et 2023 et traitant de la contraception thermique par remontée testiculaire (CTRT) ou des effets de l'exposition des testicules post pubères à des chaleurs équivalentes à la chaleur corporelle
  - **Choix des indicateurs pertinents** parmi cette liste grâce à un consensus formalisé par un panel d'experts

### Consensus formalisé

- Ont été invités à être **membre de notre panel d'experts** : Professionnels de santé impliqués dans le suivi de patients et/ou dans le développement de la CTRT : médecin généraliste, urologue, andrologue, biologiste, médecin de la reproduction, sage-femme, etc ; Chercheurs et/ou universitaires impliqués dans un ou plusieurs domaines concernant la CTRT : soins primaires, contraception masculine, spermologie, urologie, andrologie, médecine de reproduction, etc ; Patients-usagers ayant une expertise dans le champs de la CTRT
- Nous avons utilisé la **méthode Delphi** pour obtenir un consensus
- La pertinence de chaque indicateur à évaluer la réversibilité, l'efficacité, la tolérance/acceptabilité ou la sécurité de la CTRT a été évaluée par une **échelle de Likert** à 9 points (1 correspond à l'accord le plus faible, 9 le plus élevé)
- Au terme de ce processus, ont été inclus dans le set d'indicateurs ceux ayant fait l'objet d'un consensus selon les critères COMET ou les critères HAS ou les deux



## Résultats

### 1- DIAGRAMME DE FLUX DE LA RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

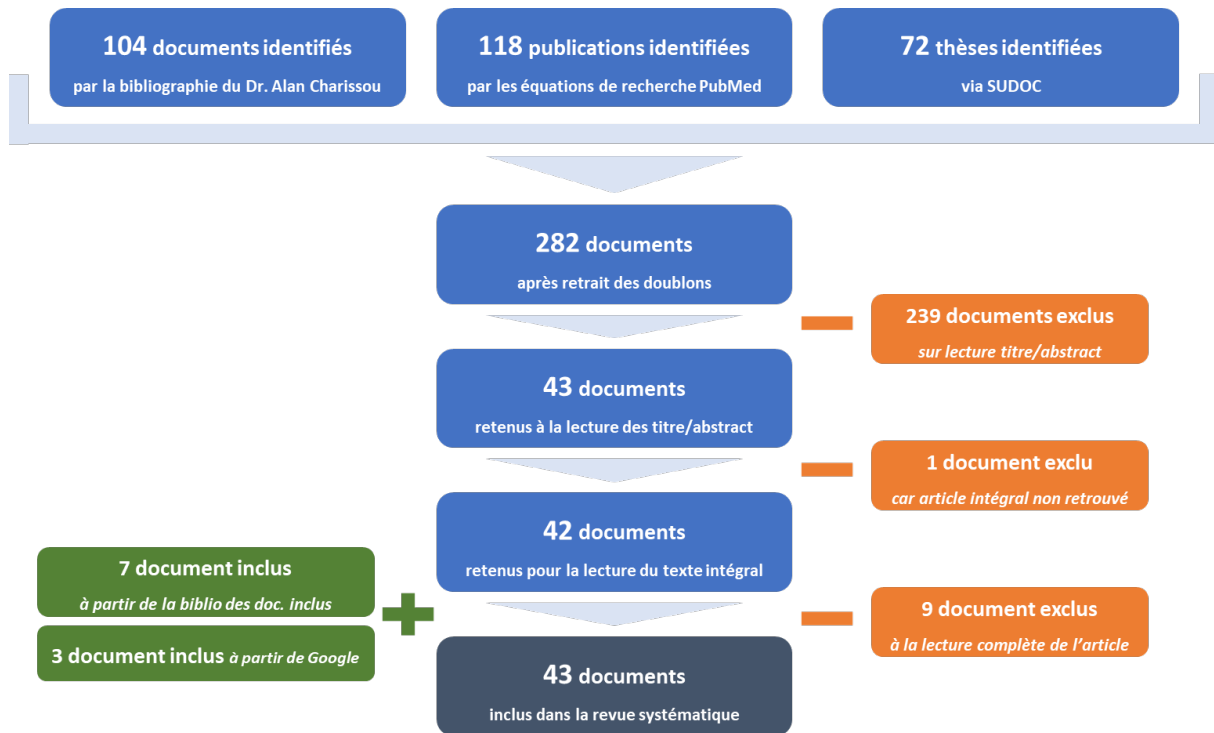


Figure 1 : Diagramme de flux du processus de sélection de la documentation pertinente dans la revue systématique

La revue de la littérature internationale a permis d'identifier un **total de 49 indicateurs** qui se répartissent en **5 catégories** :

- 1- Suivi clinique
- 2- Test ou score validé
- 3- Examen de laboratoire
- 4- Imagerie
- 5- Interrogatoire

Avant de démarrer les tours Delphi et après une prise de connaissance du catalogue d'indicateurs par le panel d'experts, nous avons **ajouté 14 indicateurs que nous avons** numérotés de IF-01 à IF-14 (« IF » pour Initial Feedback).

A la fin du premier tour et avec les remarques et commentaires du panel d'experts, 4 indicateurs ont été retirés, et 3 indicateurs ont été ajoutés. Ils ont été numérotés de FRF-01 à FRF-03 (« FRF » pour First Round Feedback) et ont porté le nombre d'indicateurs soumis à évaluation à 62. Ces-derniers sont, pour rappel, proposés à l'évaluation dans les 4 domaines définis, à savoir : la réversibilité, l'efficacité, la tolérance/acceptabilité et la sécurité. Soit un **total de 248 items**.

La **liste complète des indicateurs soumis aux votes** est consultable en **Annexe 6**.

## 2- DESCRIPTION DU PANEL D'EXPERTS CONSTITUÉ

Sur une **soixantaine d'invitations**<sup>1</sup>, **30 experts** ont répondu favorablement pour participer aux tours de vote contactés par email (cf Annexe 1). Après structuration du panel compatible avec notre méthodologie, **25 experts ont été retenus** pour participer aux tours Delphi :

- ☐ **Chercheur et/ou universitaire impliqué dans un ou plusieurs domaines concernant la CTRT** : soins primaires, contraception masculine, spermologie, urologie, andrologie, médecine de la reproduction, etc. → **6 membres**
- ☐ **Professionnel de santé impliqué dans le suivi des patients et/ou le développement de la CTRT** : médecins généralistes, urologues, andrologues, biologistes, médecins de la reproduction, sage-femmes, etc. → **15 membres**
- ☐ **Patient-utilisateur** avec une expertise dans le domaine de la CTRT → **4 membres**

A l'issue du premier tour de vote, nous avons obtenu **10 tableaux analysables**, 0 tableau non exploitable et 0 participants n'ayant pas compris la consigne. **15 participants ont été perdus de vue**. Un total de **10 experts** ont participé au 1er tour Delphi se composant :

- ☐ **Chercheur et/ou universitaire** impliqué dans un ou plusieurs domaines concernant la CTRT : soins primaires, contraception masculine, spermologie, urologie, andrologie, médecine de la reproduction, etc. → **1 membre**
- ☐ **Professionnel de santé** impliqué dans le suivi des patients et/ou le développement de la CTRT : médecins généralistes, urologues, andrologues, biologistes, médecins de la reproduction, sage-femmes, etc. → **7 membres**
- ☐ **Patient-utilisateur** avec une expertise dans le domaine de la CTRT → **2 membres**

---

<sup>1</sup> 42 experts ont été identifiés (par Alan Charissou) et invités. Une invitation a aussi été diffusée parmi quelques usagers experts, dont le nombre est estimé à 15-20 personnes

A l'issue du deuxième tour de vote, nous avons obtenu **6 tableaux analysables**, 0 tableaux non exploitables et 0 participant n'ayant pas compris la consigne. **4 participants ont été perdus de vue**.

Au final, un total de **6 experts a participé aux deux tours de vote** :

- 📄 **Chercheur et/ou universitaire** impliqué dans un ou plusieurs domaines concernant la CTRT : soins primaires, contraception masculine, spermologie, urologie, andrologie, médecine de la reproduction, etc. → **1 membre**
- 📄 **Professionnel de santé** impliqué dans le suivi des patients et/ou le développement de la CTRT : médecins généralistes, urologues, andrologues, biologistes, médecins de la reproduction, sage-femmes, etc. → **4 membres**
- 📄 **Patient-utilisateur** avec une expertise dans le domaine de la CTRT → **1 membre**

### 3- DEROULE DES TOURS DELPHI

L'étude s'est déroulée **du 11 janvier 2024** (date de 1<sup>er</sup> envoi du catalogue d'indicateurs pour prise de connaissance du catalogue) **au 1er mars 2024** (clôture du 2<sup>ème</sup> tour de vote de la tour Delphi).

Le délai de réponse prévu entre deux tours de vote a été fixé à **2 semaines**.

Devant les pertes de vue de participants après les 2 premiers tours, il a été décidé de ne pas réaliser de 3<sup>ème</sup> tour.

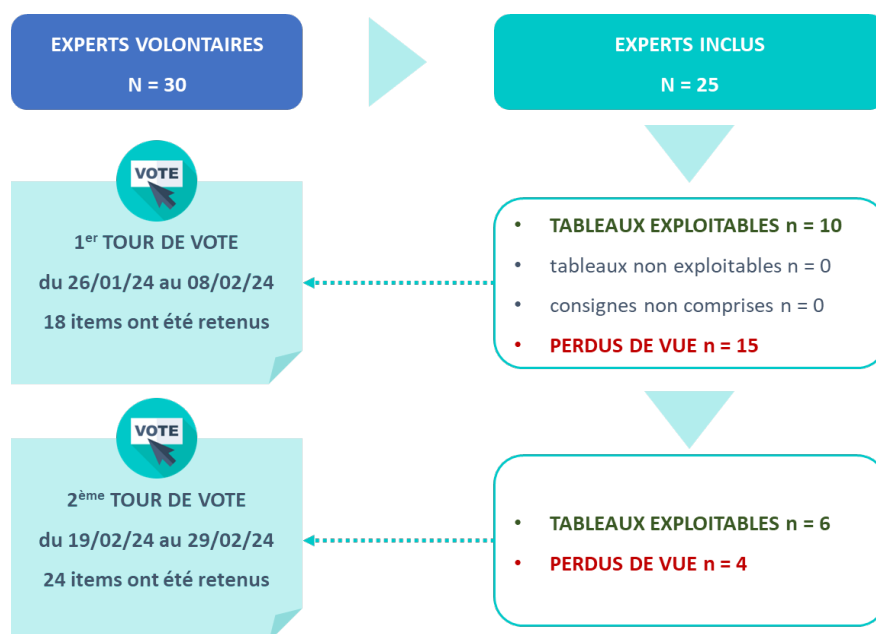


Figure 2 : Flow chart du déroulé des votes Delphi

#### 4- RÉSULTATS 1ER TOUR DELPHI

Lors de ce premier tour, **18 items ont été retenus appropriés** selon la méthode The Comet ou HAS :

- 📄 7 items pour la RÉVERSIBILITÉ
- 📄 3 items pour l'EFFICACITÉ
- 📄 3 items pour la TOLÉRANCE/ACCEPTABILITÉ
- 📄 5 items pour la SÉCURITÉ

Lors de ce premier tour, **16 items ont été exclus** car jugés **inappropriés** selon la méthode HAS :

- 📄 1 item pour la RÉVERSIBILITÉ
- 📄 5 items pour l'EFFICACITÉ
- 📄 8 items pour la TOLÉRANCE/ACCEPTABILITÉ
- 📄 2 items pour la SÉCURITÉ

Suite à l'analyse des résultats du premier tour et comme mentionné plus haut, sur la base des remarques et commentaires de notre panel d'experts, nous avons procédé à plusieurs ajustements dans notre questionnaire.

- Premièrement, **trois indicateurs** qui ont été jugés incompris ou redondants par les participants **ont été supprimés** afin de clarifier et de rationaliser l'enquête
- **Un indicateur a été retiré** car identifié comme un doublon
- En réponse aux commentaires et feedbacks constructifs reçus lors du 1<sup>er</sup> tour, nous avons enrichi notre étude **en ajoutant trois nouveaux indicateurs**, destinés à être évalués lors du 2<sup>nd</sup> tour. Ils ont été numérotés de FRF-01 à FRF-03 (« FRF » pour First Round Feedback)
- Les items ayant été retenus lors du 1<sup>er</sup> tour n'ont pas été soumis au second tour

#### 5- RÉSULTATS DU 2EME TOUR DELPHI

Lors de ce deuxième tour **24 items ont été retenus appropriés** selon la méthode The Comet et/ou HAS :

- 📄 4 items pour la RÉVERSIBILITÉ
- 📄 8 items pour l'EFFICACITÉ

- ☒ 4 items pour la TOLÉRANCE/ACCEPTABILITÉ
- ☒ 8 items pour la SÉCURITÉ

Portant le **nombre total d'items retenus à 42 items** sur **les 248 items finaux proposés**.

Lors de ce deuxième tour **94 items ont été exclus** car jugés **inappropriés** par les experts :

- ☒ 29 items pour la RÉVERSIBILITÉ
- ☒ 30 items pour l'EFFICACITÉ
- ☒ 20 items pour la TOLÉRANCE/ACCEPTABILITÉ
- ☒ 15 items pour la SÉCURITÉ

Portant le **nombre total d'items exclus à 126 items** sur **les 248 items finaux proposés**.

Enfin, **96 items** n'ont pas fait l'objet de consensus.

## 6- RÉSULTATS FINAUX

Tableau 2 : Résultats finaux

	Réversibilité	Efficacité	Tolérance / Acceptabilité	Sécurité
Supprimés suite au premier tour	4	4	4	4
Exclus premier tour	1	5	8	2
Exclus second tour	29	30	20	15
<b>TOTAL EXCLUS 126</b>	<b>34</b>	<b>39</b>	<b>32</b>	<b>21</b>
Retenus premier tour	7	3	3	5
Retenus second tour	4	8	4	8
<b>TOTAL RETENUS (42)</b>	<b>11</b>	<b>11</b>	<b>7</b>	<b>13</b>
<i>Absence de consensus (96)</i>	21	16	27	32
<b>TOTAUX</b>	<b>66</b>	<b>66</b>	<b>66</b>	<b>66</b>

NB : les trois indicateurs qui ont été jugés incompris par les participants et l'indicateur retiré car identifié comme un doublon à la fin du premier tour, ont été intégrés à ce *Tableau 2 : Résultats finaux*

## 7- RÉSULTAT DES VOTES – TABLEAU DES INDICATEURS RETENUS

Les résultats détaillés des 2 tours Delphi sont consultables en Annexes 8 et 9.  
Le **set d'indicateurs détaillé** est disponible en Annexe 10.

Tableau 3 : Résultat des votes – Tableau des indicateurs retenus

N°	Intitulé de l'indicateur	Catégorie	Réversibilité	Efficacité	Tolérance / Acceptabilité	Sécurité
7	Indice de fragmentation de l'ADN (DFI) mesuré par Sperm Chromatin Structure Assay	Examen de laboratoire				<b>1</b>
9	Concentration de spermatozoïdes dans le sperme	Examen de laboratoire	<b>1</b>	<b>1</b>		
11	Pourcentage de spermatozoïdes ayant une mobilité progressive (type a ou b)	Examen de laboratoire	<b>1</b>	<b>1</b>		
12	Morphologie normale des spermatozoïdes	Examen de laboratoire	<b>1</b>			
IF-04	Nombre total de spermatozoïdes mobiles	Examen de laboratoire	<b>1</b>	<b>1</b>		
19	Taux de spermatozoïdes aneuploïdes évalué par méthode FISH sur les chromosomes 13, 18, 21, X, Y	Examen de laboratoire	<b>1</b>			
20	Taux de spermatozoïdes morphologiquement anormaux	Examen de laboratoire	<b>1</b>			
22	Anomalies congénitales chez les enfants nés après 6 mois d'arrêt d'utilisation de la CTRT	Interrogatoire	<b>1</b>			<b>1</b>
23	Continuation de la méthode à 1 an	Interrogatoire			<b>1</b>	
24	Durée de la pratique de la remontée testiculaire (=durée totale d'exposition)	Interrogatoire	<b>1</b>		<b>1</b>	
25	Durée quotidienne de la remontée testiculaire	Interrogatoire		<b>1</b>	<b>1</b>	
26	Survenue d'une grossesse non planifiée lors de l'utilisation de la méthode contraceptive	Interrogatoire		<b>1</b>		
27	Survenue d'une interruption spontanée de grossesse planifiée (FCS, MFIU) après 6 mois d'arrêt de la méthode	Interrogatoire	<b>1</b>			<b>1</b>

IF-03	Type de dispositif de remontée testiculaire utilisé dans l'essai clinique	Interrogatoire		1	1	
28	Effets secondaires d'ordre néoplasme selon la common terminology	Suivi clinique				1
29	Effets secondaires d'ordre endocrinien selon la common terminology	Suivi clinique				1
30	Effets secondaires d'ordre affections de la peau et du tissu sous cutanée selon la common terminology	Suivi clinique				1
32	Effets secondaires d'ordre général selon la common terminology	Suivi clinique				1
35	Effets secondaires d'ordre rénal et urinaire selon la common terminology (ex : obstruction urinaire, rétention urinaire, incontinence...)	Suivi clinique				1
36	Effets secondaires d'ordre système reproductif selon la common terminology	Suivi clinique			1	1
IF-07	Atteinte du seuil contraceptif	Suivi clinique		1		
43	Survenue d'une grossesse après arrêt de la méthode	Suivi clinique	1			1
44	Troubles de la fertilité après l'arrêt de l'exposition	Suivi clinique	1			1
45	Type d'observance	Suivi clinique		1	1	
IF-08	Durée de remontée testiculaire avant atteinte du seuil contraceptif	Suivi clinique		1		
IF-09	Durée quotidienne de la remontée en période d'activité (orthostatisme)	Suivi clinique		1		
IF-10	Durée quotidienne de la remontée en période de sommeil (décubitus)	Suivi clinique		1		
FRF-02	Anomalie congénitale chez les grossesses pendant la CTRT (contraception thermique par remontée testiculaire) ou jusqu'à 6 mois après l'arrêt	Suivi clinique			1	1
FRF-03	Fausses couches spontanées chez les grossesses pendant utilisation de la méthode ou jusqu'à 6 mois après l'arrêt	Suivi clinique				1

## 8- L'ESSENTIEL DES RÉSULTATS

- La revue de la littérature internationale a permis d'identifier **43 références**
- La revue de la littérature internationale a permis d'identifier un total de **62 indicateurs** que nous avons étudiés sur **4 domaines** que sont la réversibilité, l'efficacité, la tolérance/acceptabilité et la sécurité - soit **248 items**
- Initialement, 25 experts ont répondu favorablement pour participer au tour de vote mais un total de **6 experts a finalement participé aux deux tours de vote**
- L'étude s'est déroulée **du 11/01/2024 au 01/03/2024**
- Au terme des deux tours Delphi, 42 items ont été retenus sur les 248 proposés, répartis en **29 indicateurs** sur les 62 indicateurs proposés
- Ces 29 indicateurs appartiennent à **3 catégories** : suivi clinique, interrogatoire et examen de laboratoire (aucun indicateur retenu parmi les examens d'imagerie, ni parmi les tests ou score validé)



## Discussion

---

Le processus de consensus, fondé sur la méthode Delphi, a permis d'atteindre un accord sur **42 items répartis en 29 indicateurs** appartenant à 3 catégories : suivi clinique, examen de laboratoire, et interrogatoire. Ces 29 indicateurs ont vocation à être utilisés, selon leur(s) domaine(s) de pertinence, dans tous les essais cliniques évaluant la réversibilité et/ou l'efficacité et/ou la tolérance/acceptabilité et/ou la sécurité de **la contraception thermique par remontée testiculaire**.

La très grande majorité de ces indicateurs relève de **signes cliniques ou anamnestiques**, ainsi que de **prescriptions d'examens complémentaires** qui sont courants et maîtrisés en soins de premier recours. Ce constat nous amène à considérer que les essais cliniques portant sur l'évaluation de la CTRT peuvent tout à fait être coordonnés par des spécialistes en médecine générale et organisés dans des structures de soins ambulatoires.

Toutefois, il convient de souligner **certaines limites** liées à cette méthodologie. La **participation relativement faible** des experts (10 participants au premier tour et 6 au second) pourrait soulever des questions quant à la représentativité et à la généralisation du consensus obtenu. Bien que les participants soient des **experts reconnus** dans le domaine de la contraception thermique par remontée testiculaire, une participation plus large aurait pu enrichir le processus de consensus et potentiellement modifier sensiblement les indicateurs sélectionnés.

Les **défis méthodologiques liés aux critères de consensus** soulignent l'importance de poursuivre les efforts de recherche pour optimiser l'évaluation de cette méthode contraceptive prometteuse. La collaboration internationale et multidisciplinaire sera essentielle pour surmonter ces défis et pour favoriser l'intégration de la contraception thermique par remontée testiculaire dans le paysage global des options contraceptives disponibles.

Parmi les limites de notre étude, il est également important de mentionner **l'impact du feedback des experts sur la composition finale du catalogue d'indicateurs**.

Initialement, la lecture du catalogue par les experts a conduit à l'ajout de 14 indicateurs supplémentaires soumis au vote. Entre les deux tours Delphi, 3 indicateurs additionnels ont été soumis au vote du deuxième tour. Cette dynamique d'ajout d'indicateurs basée sur les retours d'experts présente une limite notable liée à la réactivité et à la disponibilité de ces derniers. Des réponses

tardives de certains participants ont conduit à **l'identification d'items potentiellement pertinents qui n'ont pas été inclus dans le processus de vote** et de consensus (ex : durée pour retrouver le seuil spermatique initial ; douleur EVA ...). Cette situation met en lumière un défi logistique et méthodologique, celui de l'intégration efficace et en temps opportun des contributions des experts pour enrichir le catalogue d'indicateurs sans compromettre le calendrier et l'intégrité du processus de consensus.

La contraception thermique par remontée testiculaire repose sur des mécanismes biologiques sensibles aux variations temporelles, rendant ainsi la temporalité d'une importance capitale. La spécification du nombre de jours après le début ou l'arrêt de la pratique de la remontée testiculaire pour la réalisation des mesures est essentielle pour la comparabilité des études. La précision concernant la temporalité permet d'assurer une base commune pour la comparaison des résultats entre différentes études. Sans cette standardisation, les variations dans les protocoles de mesure pourraient conduire à des interprétations erronées ou à des conclusions contradictoires.

## 1- L'ESSENTIEL DE LA DISCUSSION

- **L'accessibilité du recueil des indicateurs retenus en soins primaires** permet la coordination d'essais cliniques sur la CTRT par des spécialistes en médecine générale, ainsi que leur organisation en structures de soins ambulatoires
- La **participation relativement faible** des experts (10 participants au premier tour et 6 au second) pourrait soulever des questions quant à la représentativité et à la généralisation du consensus obtenu

## Conclusion

---

Au décours de 2 tours de vote Delphi, notre panel d'experts impliqués à différents niveaux dans la contraception thermique par remontée testiculaire, a retenu **42 items** sur les 248 proposés répartis en **29 indicateurs** sur les 62 indicateurs proposés. Ces indicateurs relèvent soit du suivi clinique, soit de l'interrogatoire, soit d'examens de laboratoires qui relèvent, dans la très grande majorité des cas, de la pratique courante en médecine générale. Les spécialistes en soins primaires et leurs structures de soins ambulatoires apparaissent alors comme en capacité de mener des essais cliniques d'évaluation de la CTRT. Ce set a vocation à être proposé à la publication sur le site du The Comet Initiative afin que la communauté scientifique internationale s'en saisisse lors de la rédaction des protocoles des essais cliniques portant sur la CTRT. L'utilisation systématique de ces différents indicateurs permettra les comparaisons entre les études, et facilitera l'agrégation des données des essais cliniques en méta-analyses. Espérons que cet outil « clé en main » sera de nature à faciliter le développement de la recherche sur la CTRT.

## Annexes

---

### 1- EMAIL D'INVITATION À LA PARTICIPATION AU PANEL D'EXPERTS

#### VERSION FRANÇAISE

Objet du mail : Sollicitation pour panel d'expert pour création set international d'indicateur pour les essais cliniques portant sur la contraception thermique par remontée testiculaire

Bonjour,

Nous vous sollicitons pour participer à un panel d'expert sur la contraception thermique par remontée testiculaire (CTRT - pour en savoir plus).

L'objectif de ce travail est d'établir un consensus d'expert sur un set standardisé d'indicateurs à utiliser dans les essais cliniques portant sur la CTRT. Pour cela, nous suivons une méthode internationale de référence, celle du COMET initiative.

Concernant votre participation concrète à cette étude, il s'agit de :

- Faire un premier retour, par email, sur le catalogue d'indicateurs que nous allons soumettre à la démarche de consensus : lire le catalogue d'indicateurs proposés, proposer des précisions ou des reformulations, proposer d'éventuels ajouts (idéalement étayés par des références bibliographiques). Travail en autonomie à faire avant mi-janvier 2024.
- Participer à 2, voire 3, tours de vote électronique via un tableau de vote (méthode Delphi). **La participation à l'ensemble de tours de vote est indispensable pour la bonne interprétation des résultats**. Le remplissage du tableau se fait en autonomie. Il dure environ **20 minutes à chaque tour de vote**.
- Participer à une éventuelle réunion de concertation entre le 2ème et le 3ème tour de vote. La participation à cette éventuelle réunion sera **facultative**.

Nous souhaitons débiter le premier tour en janvier 2024 et souhaitons finir les 2 ou 3 tours de vote avant fin février 2024.

Si vous consentez à participer au panel d'expert de notre étude, et donc à participer aux 2 (voire 3) tours de vote, merci de nous le faire savoir en remplissant le formulaire suivant (2min de remplissage).

N'hésitez pas à me contacter si vous avez des questions ([XXX@gmail.com](mailto:XXX@gmail.com)/ +33.XXX).

En vous remerciant par avance pour votre disponibilité,

Dylan Mergui, interne en médecine générale à la Faculté de Nice Côte d'Azur

&

Dr Alan Charissou, médecin responsable du groupe de travail "contraception masculine" du CMG (co-directeur de thèse)

&

Pr Céline Casta, Professeure Associée à la Faculté de Nice Côte d'Azur (co-directrice de thèse)

PS : pour information sont invités à participer à ce panel d'expert :

- Chercheurs et/ou universitaires français **et internationaux** impliqués dans un ou plusieurs domaines concernant la CTRT : soins primaires, contraception masculine, spermologie, urologie, andrologie, médecine de reproduction, etc.
- Professionnels de santé impliqués dans le suivi de patient et/ou dans le développement de la CTRT : médecin généraliste, urologue, andrologue, biologiste, médecin de la reproduction, sage-femme, etc.
- Patients-usagers ayant une expertise dans le champs de la CTRT

### VERSION ANGLAISE

Subject of the email : Request for an expert panel on the creation of an international set of outcomes for clinical trials of thermal contraception by testicular ascent (TCTA)

Hello,

We invite you to participate in an expert panel on thermal contraception by testicular ascent (TCTA - for more information about TCTA).

The aim of this work is to establish an expert consensus on a standardized set of outcomes to be measured in clinical trials of TCTA. For this purpose, we are following an international reference method, that of the COMET initiative.

Participation in this study consists of :

- Provide initial feedback, by email, on the catalogue of outcomes we will be submitting to the consensus process: read the proposed catalog of outcomes, suggest clarifications or reformulations, suggest possible additions (ideally backed up by bibliographical references). Independent work to be completed by mid-January 2024.
- Participate in 2, or even 3, rounds of electronic voting via a voting table (Delphi method). **Participation in all voting rounds is essential for correct interpretation of the results.** Filling in the table is done independently. It takes **around 20 minutes for each voting round**.
- A possible consultation meeting between the 2nd and 3rd round of voting may take place. Participation in any such meeting is **optional**.

We are aiming to start the first round in January 2024 and would like to finish the 2 or 3 voting rounds before the end of February 2024.

If you would like to participate and vote in this expert panel of our study, please let me know by completing [the following form](#) (takes 2 minutes).

Do not hesitate to contact me if you have any questions ([XXX@gmail.com](mailto:XXX@gmail.com) / +33.XXX).

Thanking you in advance for your availability,

Dylan Mergui, resident in General Medicine at the Faculty of Nice Côte d'Azur

&

Dr Alan Charissou, Doctor in charge of the CMG " male contraception " working group (thesis co-director)

&

Pr Céline Casta, Associate Professor at the faculty of Nice Côte d'Azur (co-director of thesis)

PS : For information, the following are invited to take part in this expert panel:

- **French and international** researchers and/or academics involved in one or more fields concerning TCTA: primary care, male contraception, spermology, urology, andrology, reproductive medicine, etc.
- Healthcare professionals involved in patient follow-up and/or TCTA development: general practitioners, urologists, andrologists, biologists, reproductive physicians, midwives, etc.
- Patient-users with expertise in the field of TCTA

## 2- EMAIL NON-INCLUSION AU PANEL D'EXPERTS

### VERSION FRANÇAISE :

Bonjour,

Tout d'abord nous tenons à vous exprimer notre sincère gratitude pour votre intérêt à participer à notre étude en tant que membre du panel d'experts.

Nous avons reçu beaucoup de candidatures et avons dû faire des choix afin d'avoir une structuration du panel compatible avec notre méthodologie.

Ces choix aboutissent à une non-sélection de votre profil pour participer au panel. Nous espérons que cela ne vous froissera pas.

Nous serons plus qu'heureux de partager les résultats de l'étude avec vous dès qu'ils seront disponibles.

Merci encore pour votre intérêt et votre compréhension.

Cordialement,

Dylan & Alan

### VERSION ANGLAISE :

Good Morning,

I wanted to extend my sincere gratitude for your interest in participating in our study as an expert panel member. We truly appreciate the time and effort you invested in your application.

After careful consideration and evaluation, we regret to inform you that, unfortunately, your candidacy has not been selected for the expert panel this time.

We will be more than happy to share the outcomes and results of the study with you once they are available. Your interest in contributing to our project is genuinely appreciated, and we hope for future opportunities to collaborate.

Thank you once again for your interest and understanding.

Warm regards,

Dylan & Alan

### 3- EMAIL PREMIER TOUR, PRISE DE CONNAISSANCE DU CATALOGUE D'INDICATEURS

#### VERSION ANGLAISE :

First and foremost, thank you for your interest in our study. We are pleased to have you among our panel of experts.

At this link you will find the catalogue of indicators that we will be submitting for the consensus process.

We kindly ask you to review the catalogue to understand our goal. If you have any questions or need and clarifications, rephrasing, or potential additions (supported by bibliographical references), please advise us.

To adhere to the study's deadlines, we request that you return this work independently on or January 21, 2024.

Once we have validated the catalogue, we can commence the two rounds of electronic voting.

We remain at your disposal should you have any questions.

Dylan & Alan

#### VERSION FRANÇAISE :

Bonjour,

Tout d'abord nous tenons à vous remercier pour l'intérêt porté à notre étude et avons le plaisir de vous compter parmi notre panel d'experts.

Vous trouverez au lien suivant : le catalogue d'indicateurs que nous allons soumettre à la démarche de consensus.

Nous vous demandons de lire le catalogue afin de nous proposer, si besoin, des précisions ou des reformulations et d'éventuels ajouts (étayés par les références bibliographiques).

Afin de respecter les délais imposés par l'étude, nous vous demandons de nous faire un retour avant le 21 janvier 2024.

Une fois que nous aurons validé le catalogue, nous pourrons commencer les 2 tours de votes électroniques.

Nous restons à votre disposition pour toutes informations complémentaires,

Très cordialement,

Dylan & Alan



## 4- EMAIL PREMIER TOUR, REPONSES AUX QUESTIONS DU PANELS D'EXPERTS ET AIDE

### VERSION ANGLAISE :

Subject : Answers to your questions

Dear panel members,

I would like to express my sincere gratitude for your interest in our work, the proposed indicators, and the relevant questions you have raised.

Below, you will find responses to each of your questions to assist you in progressing through this initial consensus phase :

Question 1 : I don't know if I have to answer in English or in french. As this study is meant to be international, I'll go on in English if it is ok for you.

- Response 1 : Responses are expected in column H in either English OR French, depending on your preferences and comfort.

Question 2: Is the goal of this work to determine some of the standards that will be used by the laboratories in the future? For example, what threshold of Caspase-3 activity will be acceptable from a safety perspective? Or is the goal more to outline the outcomes that must be measured? Or even different, is the goal to outline some of the outcomes that a sponsor may incorporate into a clinical trial structure?

- Response 2 : The goal is not to establish standards for laboratories, but to reach a consensus on an international set of standard indicators for assessing efficacy, tolerance, safety, and reversibility in clinical trials studying thermal contraception by testicular ascent.

As a reminder, you can propose additional indicators starting from line 52, justifying them with bibliographical references.

Feel free to reach out if you need more information or additional clarifications. We are available to schedule a virtual meeting if that would aid in understanding certain points.

Thank you again for your interest and collaboration. We look forward to continuing these fruitful exchanges.

Best regards,

## VERSION FRANÇAISE :

Objet : Réponses à vos questions

Cher.e.s membres du panel,

Je tiens à vous remercier chaleureusement pour l'intérêt que vous portez à nos travaux, pour les indicateurs proposés, et pour les questions pertinentes que vous avez soulevées.

Ci-dessous, vous trouverez les réponses à chacune de vos questions pour vous permettre d'avancer dans cette première étape du consensus :

Question 1 posée : Je ne sais pas si je dois répondre en anglais ou en français. Cette étude se voulant internationale, je continuerai en anglais si cela vous convient.

- Réponse : Les réponses sont attendues en colonne H en Anglais OU en Français selon vos préférences et votre confort.

Question 2 posée : J'ai juste une question générale concernant le catalogue. Le but de ces travaux est-il de déterminer certaines des normes qui seront utilisées par les laboratoires à l'avenir ? Par exemple, quel seuil d'activité de la Caspase-3 sera acceptable du point de vue de la sécurité ? Ou l'objectif est-il plutôt de décrire les indicateurs qui doivent être mesurés ? Ou encore, l'objectif est-il de décrire certains des indicateurs qu'un promoteur peut intégrer dans une structure d'essai clinique ?

- Réponse : Non le but n'est pas de déterminer des normes qui seront utilisées par les laboratoires, mais d'arriver à un consensus sur un set international d'indicateurs standards à utiliser pour évaluer l'efficacité et/ ou la tolérance et/ou la sécurité et/ou la réversibilité dans les essais cliniques étudiant la contraception thermique par remontée testiculaire. .

Pour mémoire, vous pouvez proposer des indicateurs supplémentaires dès la ligne 52, en justifiant à l'aide de référence(s) bibliographique(s).

N'hésitez pas à revenir vers nous si vous avez besoin de plus d'informations ou de clarifications supplémentaires. Nous sommes disponibles pour organiser une réunion virtuelle si cela peut faciliter la compréhension de certains points.

Merci encore pour votre intérêt et votre collaboration. Nous sommes impatients de poursuivre ce travail fructueux.

## 5- EMAIL EXPLICATIFS POUR LES RONDES DELPHI

### VERSION ANGLAISE :

Subject: 1st Voting Round - Set of Indicators - Deadline February 8th

Dear Panel Members,

Thank you for your initial feedback, which has allowed us to enhance the catalog we are submitting to you in this email for the first voting round (see link below).

IMPORTANT: For each indicator, please **specifically** answer the following question: "What is, for me, the level of **relevance** of this indicator to assess efficacy and/or reversibility and/or tolerance and/or safety **in human clinical trials** on thermal contraception by testicular ascent ?" To do this, you need to assign a score ranging from 1 (not relevant at all) to 9 (absolutely relevant) in columns (J; K; L; M). You also have the option to provide comments and/or suggestions for each indicator (column N).

Here is the link to access your voting table for this 1st round:

We are aware that your time is valuable, which is why we have set the response deadline to two weeks, until February 8th. Please do not hesitate to contact us if you have any questions. We are available to provide any necessary clarification.

We appreciate your valuable collaboration in advance and look forward to receiving your feedback.

Best regards,

Dylan & Alan

PS1: For those who have asked questions directly in their table, we have provided responses directly below the questions asked. Hoping to have been comprehensive and thorough in our answers. Otherwise, feel free to write to us.

**VERSION FRANÇAISE :**

Objet : 1er tour de vote - set indicateurs - deadline le 8 février

Chers Membres du Panel,

Merci pour vos premiers retours qui nous ont permis d'améliorer le catalogue que nous vous soumettons dans ce mail pour ce 1er tour de vote (cf. lien infra).

**IMPORTANT :** pour chaque indicateur, il s'agit de répondre **spécifiquement** à la question suivante :  
"Quel est, pour moi, le niveau de **pertinence** de cet indicateur pour évaluer l'efficacité et/ou la réversibilité et/ou la tolérance et/ou la sécurité **dans les essais cliniques humains** portant sur la CTRT"

Pour cela, vous devez attribuer une note allant de 1 (pas du tout pertinent) à 9 (absolument pertinent), dans les colonnes (J ; K ; L ; M). Vous avez également la possibilité d'émettre un commentaire et/ou des propositions concernant chacun des indicateurs (colonne N).

Voici le lien pour accéder à votre tableau de vote pour ce 1er tour :

Nous sommes conscients que votre temps est précieux, c'est pourquoi nous avons fixé **le délai de réponse à deux semaines, soit jusqu'au 8 février**. Veuillez ne pas hésiter à nous contacter si vous avez des questions. Nous sommes disponibles pour fournir toute clarification nécessaire.

Nous vous remercions d'avance pour votre précieuse collaboration et nous sommes impatients de recevoir vos retours.

Cordialement,

Dylan & Alan

PS1 : pour ceux qui ont posé des questions directement dans leur tableau, nous avons rédigé des réponses directement au-dessous des questions posées. En espérant avoir été exhaustifs et complets dans ses réponses. Dans le cas contraire, n'hésitez pas à nous écrire.

## 6- LISTE DES INDICATEURS SOUMIS AUX VOTES

Tableau 3 : Liste d'indicateurs

N°	Outcomes (english)	Indicateurs (french)	References (cf. sheet 'references')	Unit or modalities of responses	Standards or interpretations	Indicator type
1	Caspase 3 activity	Activité de la caspase 3	17,38	U/10 <sup>6</sup> sperms	Standards to be defined with the laboratory associated with the clinical trial. Apoptosis depends on caspase 3. During testicular lift treatment the sperm motility, number and normal morphology decrease while caspase-3 activity increases.	Laboratory examination
2	Fructose in seminal plasma	Concentration de fructose dans le plasma séminale	17	μmol/L	Standards to be defined with the laboratory associated with the clinical trial. Fructose is important for sperm motility, morphology and capacitation. Fructose is secreted by the seminal vesicles, however, during male contraception by testicular lift, only the scrotum is impacted. Because of this, are there variations in fructose concentrations? Fructose is the main source of glucide in seminal plasma and is essential for normal sperm motility. A drop in fructose can cause a decrease in normal sperm motility affecting fertilization rate.	Laboratory examination
3	Acrosine activity in sperm	Diminution de l'activité de l'acrosine	17,39	microUI/10 <sup>6</sup> sperm	Standards to be defined with the laboratory associated with the clinical trial Testicular lift treatment can damage sperm acrosin. Acrosin plays an important role in the penetration of sperm into the zona pellucida and is correlated with fertilizing capacity affecting the fertilization rate. Low levels of acrosin appear to be associated with subfertility and infertility	Laboratory examination
4	Testicular biopsy : germ cells manifested degeneration with reduction in the number of spermatogonia and spermatocytes	Etude histologique des cellules de la spermatogénèse à leurs différents stades de développement (spermatogonie, spermatocytes, spermatide, spermatozoïdes) sur biopsie testiculaire	15,17,18,28,27,31,37	Histological report	Thermal contraception by testicular lift and degeneration of germ cells with a reduction in the number of spermatogonia and spermatocytes lining the seminiferous tubules.	Laboratory examination
5	Epidermal growth factor (EGF) in seminal plasma	Facteur de croissance épidermique (EGF) dans le plasma séminale	12,17	ng/mL ejaculate	Standards to be defined with the laboratory associated with the clinical trial Seminal EGF is important for sperm motility, morphology, and capacitation. The EGF level in seminal plasma is negatively correlated with sperm concentration.	Laboratory examination
6	Macrophage migration inhibitory factor (MIF) / Increased MIF has been associated with poor sperm motility	Facteur inhibiteur de la migration des macrophages (MIF)	12,17,38	ng/mL ejaculate	Standards to be defined with the laboratory associated with the clinical trial Increased MIF is associated with low sperm motility	Laboratory examination
7	DNA fragmentation index (DFI) by Sperm Chromatin Structure Assay	Indice de fragmentation de l'ADN (DFI) mesuré par Sperm Chromatin Structure Assay	1,11,12,17,19,20,22,26,27,34,37	%	Between 15 and 30%, this index is considered relatively high. Above 30%, it is considered pathological. Standards to be defined with the laboratory associated with the clinical trial Thermal contraception by testicular lift and observation of an increase in DFI.	Laboratory examination
8	High DNA stainability (HDS) by Sperm Chromatin Structure Assay	Marqueur de haute coloration de l'ADN (HDS) mesuré par Sperm Chromatin Structure Assay	1,11,12,17,19,20,22,26,27,34,37	%	Standards to be defined with the laboratory associated with the clinical trial Thermal contraception by testicular lift and observation of increased DNA high staining (HDS) marker	Laboratory examination

N°	Outcomes (english)	Indicateurs (french)	References (cf. sheet 'references')	Unit or modalities of responses	Standards or interpretations	Indicator type
9	Sperm concentration per mL (10 <sup>6</sup> /mL)	Concentration de spermatozoïdes dans le sperme	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 19, 21, 22, 26, 29, 31, 32, 33,	Number of sperm per mL	- oligospermia defined by the WHO in 2010: <15 million per mL - contraceptive threshold defined by the 2007 consensus conference: <1 million per mL - azoospermia: absence of sperm  - oligospermie définie par l'OMS en 2010 : <15 millions par mL - seuil contraceptif défini par la conférence de consensus de 2007 : <1 million par mL - azoospermie : absence de spermatozoïde	Laboratory examination
10	sperm pH	pH du sperme	11,12	pH value	Normal between 7.2 and 8.0 An alteration in the pH of sperm is likely to reduce fertility	Laboratory examination
11	Sperm progressive motility (grades a + b)	Pourcentage de spermatozoïdes ayant une mobilité progressive (type a ou b)	1,2,3,4,5,6,7,8,9, 11,12,14,15,16,22,27,32, 43	% of sperm with type a or b motility	Asthenospermia defined by WHO-2010: progressive mobility type a+b: <32%	Laboratory examination
12	Normal morphology of spermatozoa	Morphologie normale des spermatozoïdes	1,2,3,4,5,6,7,8,9, 10,11,12,14,16,19,21,22,26,27,29, 31,32,34	Normal or abnormal sperm volume	- normal morphology (WHO-2010 standard : > 4% according to the Kruger classification or > 15% according to the David classification modified by Auger and Eustache)	Laboratory examination
13	Sperm volume	Volume de sperme	1,2,3,4,5,6,7,8,9, 10,11,12,14,16,19,21,22,26,27,29, 31,32,33,37	Normal or abnormal spermogram	A normal spermogram meets all of the following criteria - sperm volume (WHO-2010 standard: 1.5 to 6 ml) - sperm concentration (WHO-2010 standard: > 15 million/ml) - progressive motility (WHO-2010 standard progressive mobility type a+b: > 32%) - normal morphology (WHO-2010 standard: > 4% according to the Kruger classification or > 15% according to the David classification modified by Auger and Eustache)	Laboratory examination
14	Volume of the ejaculate	Volume de l'éjaculat	1,2,3,4,5,6,7,8,9, 10,11,12,14,16,19,21,22,26,27,29, 31,32,33,37	mL	Normal according to the WHO-2010 standard: 1.5 to 6 mL	Laboratory examination
IF-04	TMSC (Total motile sperm count)	Nombre total de spermatozoïdes mobiles	41	Number of motile sperm/ejaculate	Three prognostic groups can be discerned: couples with a TMSC <5, couples with a TMSC between 5 and 20 and couples with a TMSC of more than 20 x 10(6) spermatozoa	Laboratory examination
15	The L-carnitine level in ejaculate	Quantité de L-carnitine dans l'éjaculat	12,17	mmol/ejaculate ou ng/mL ejaculate	Standards to be defined with the laboratory associated with the clinical trial Seminal carnitine is important for sperm motility, morphology and capacitation. The level of L-carnitine in plasma is correlated with sperm count, total motility and normal morphology. A reduction in L-carnitine levels can cause damage to sperm DNA.	Laboratory examination
16	Blood serum levels of FSH	Taux de FSH dans le sang	2,12,15,26,31,43	mUI/mL	Standards to be defined with the laboratory associated with the clinical trial. Testicular sperm production is under the control of testicular gonadotropins FSH and LH. FSH acts on Sertoli cells. Thermal contraception by testicular lift and increase in circulating FSH levels by feedback control.	Laboratory examination
17	Blood serum levels of LH	Taux de LH dans le sang	2,12,15,26,31,36, 43	mUI/mL	Standards to be defined with the laboratory associated with the clinical trial Testicular sperm production is under the control of testicular gonadotropins FSH and LH. LH acts on Leydig cells. Thermal contraception by testicular lift and increase in LH levels by feedback.	Laboratory examination
18	Prolactin serum level	Taux de prolactine dans le sang	26,31	ng/mL	Standards to be defined with the laboratory associated with the clinical trial Thermal contraception by testicular lift and hyperprolactinemia; mild hyperprolactinemia can lead to infertility; hyperprolactinemia in men causes hypogonadism.	Laboratory examination

N°	Outcomes (english)	Indicateurs (french)	References (cf. sheet 'references')	Unit or modalities of responses	Standards or interpretations	Indicator type
19	The sum rate of abnormal chromosome number for chromosome 13,18,21,X,Y	Taux de spermatozoïdes aneuploïdes évalué par méthode FISH sur les chromosome 13, 18, 21, X, Y	12,17,26,34,	% of aneuploid sperm	Standards/interpretation to be defined with the laboratory associated with the clinical trial Exposure to heat of the testes increases the rate of aneuploidy.	Laboratory examination
20	Percentage of morphologically abnormal spermatozoa	Taux de spermatozoïdes morphologiquement anormaux	1,2,3,4,5,6,7,8,9, 12,16,19,22,32,33,	% of morphologically abnormal sperm	Presence of teratospermia if the rate of abnormal spermatozoa is higher than the norm linked to the counting technique used (either Kruger or modified David).	Laboratory examination
21	Blood serum levels of testosterone	Taux de testostérone dans le sang	2,12,13,15,26,31,36,43	ng/mL	Standards to be defined with the laboratory associated with the clinical trial Thermal contraception by testicular lift and reduction in the serum level of testosterone, a hormone of influence on spermatogenesis affecting the fertilization rate.	Laboratory examination
IF-05	Inhibin B	Inhibin B	Initial feedback of panel	pg/mL	The serum levels of Inh-B have a positive correlation with classical markers of spermatogenesis, such as sperm concentration, total sperm count, and testicular volume.	Laboratory examination
IF-06	Bioavailable Testosterone	Testostérone bio disponible	Initial feedback of panel	ng/mL	Free testosterone and testosterone bound to albumin represent biologically active testosterone or bioavailable testosterone.	Laboratory examination
IF-11	Blood serum levels of Anti-Mullerian Hormon (AMH)	Taux sanguin d'Hormone AntiMullerienne (AMH)	42	pmol/L or ng/mL	The seminal levels of AMH are significantly lower in subfertile men.	Laboratory examination
22	Congenital abnormalities in babies after stopping	Anomalies congénitales chez les enfants nés après l'utilisation de la CRT (Contraception Thermique par Remontée Testiculaire)	4	Presence or absence and nature of anomalies	No standards To be compared on a case by case basis according to the epidemiology of the anomalies observed	Interrogatory
23	Continuation of the method at one year	Continuation de la méthode à 1 an	35	Yes/No	Continuity of the method at 1 year demonstrates good tolerance/acceptability	Interrogatory
24	Totale exposure time	Durée de la pratique de la remontée testiculaire (=durée totale d'exposition)	14	in months		Interrogatory
25	Daily duration of testicular ascent (=daily exposure time)	Durée quotidienne de la remontée testiculaire (=temps d'exposition quotidien)	2, 14, 32, 34, 43	hours/24h	Duration recommended in the Mieuisset protocol: 15 hours/day	Interrogatory
26	Occurrence of an unplanned pregnancy while using the contraceptive method	Survenue d'une grossesse non planifiée pendant l'utilisation de la méthode contraceptive	2,11,27,31, 35	- No - Yes, in a context of theoretical observance (theoretical effectiveness) - Yes, in a context of practical observance (practical effectiveness) - Yes, in a context of abandonment of non-compliance	- Theoretical observance is considered as perfect compliance with the contraceptive protocol by testicular lift, without forgetting or contraceptive breakage. - Practical compliance consists of imperfect compliance with the protocol with infrequent contraceptive interruptions and covered by back-up contraceptive strategies. - Non-compliance consists of contraceptive interruptions that are too frequent and/or not covered by emergency contraceptive strategies.	Interrogatory
27	Miscarriages after stopping	Survenue d'une interruption spontanée de grossesse planifiée (FCS, MFIU) après arrêt de la méthode	4,7	Yes/No	The occurrence of spontaneous termination of planned pregnancy (spontaneous miscarriage / fetal death in utero) after stopping the method is an element against the confidence attributed to the reversibility that can be attributed to thermal contraception by testicular lift.	Interrogatory
IF-01	Habits not constituting an exclusion criterion for the study but capable of affecting spermatogenesis (e.g., tobacco, alcohol...)	Habitudes ne constituant pas un critère d'exclusion de l'étude mais pouvant altérer la spermatogénèse (ex : tabac, alcool...)	10	No habits/list and description of habits	Exposure to habits or occupational risks that may alter spermatogenesis constitutes a confounding factor. For example : use of tobacco, alcohol consumption. Update the list of possible habits concerned before each study, on the basis of a review of the literature	Interrogatory

N°	Outcomes (english)	Indicateurs (french)	References (cf. sheet 'references')	Unit or modalities of responses	Standards or interpretations	Indicator type
IF-02	Occurrence during the study of events not constituting an exclusion criterion for the study but capable of affecting spermatogenesis	Survenue durant l'étude d'événements ne constituant pas un critère d'exclusion de l'étude mais pouvant altérer la spermatogénèse	8, 35	No occurrence/list and description of occurrences	Any exposition that may alter spermatogenesis during the clinical trial constitutes a confounding factor. For example : a fever episode, a genital infection. Update the list of possible occurrence concerned before each study, on the basis of a review of the literature	Interrogatory
IF-03	Type of testicular ascent device used in the clinical trial	Type de dispositif de remontée testiculaire utilisé dans l'essai clinique	40,43	Describe the device(s) used in the clinical trial	Currently, 3 devices are in use: - silicone ring - jockstrap - specific textile underwear	Interrogatory
49	Ultrasound testicular volume	Volume testiculaire échographique	Research team proposal	ml	A normal testicular volume is greater than 15mL. We review the testicle volume limit between 10 and 15 mL and testicular hypotrophy below 10mL.	Imaging test
IF-12	Systolic peak velocity of the penile arteries	Pic Systolique de Vitesse des artères péniennes	Initial feedback of panel		To check for signs of arterial stenosis	Imaging test
IF-13	Doppler ultrasound of the pampiniform plexus	Echodoppler veineux du plexus pampiniforme	Initial feedback of panel		To check for disorders of venous return	Imaging test
IF-14	Resistance index (RI) in the intratesticular arteries (more resistive flow)	Index de résistance sur les artères intratesticulaire	Initial feedback of panel	Ratio	RI is typically between 0.45 and 0.67 (arterial branches near the rete testis). The calculation of the Resistance Index (RI) is an indirect indicator of perfusion. An elevation in intratesticular RI indicates testicular hypoperfusion. There is a statistically significant correlation between RI and sperm count. Pathological RI would be a risk factor for sperm count abnormalities. A high intratesticular RI is associated with a decrease in spermatogenesis.	Imaging test
28	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) occurrence	Effets secondaires d'ordre néoplasme selon la common terminology	22,23,25,29,	<a href="#">CTCAEV5.0</a> Term	The occurrence of testicular cancer is an element against the confidence attributed to the safety of thermal contraception by testicular lift.	Clinical follow-up
29	Endocrine disorders	Effets secondaires d'ordre endocrinien selon la common terminology	2,12,13,15,26,31,36	<a href="#">CTCAEV5.0</a> Term		Clinical follow-up
30	Skin and subcutaneous tissue disorders	Effets secondaires d'ordre affections de la peau et du tissu sous cutanée selon la common terminology	25,26,28,29,43,	<a href="#">CTCAEV5.0</a> Term		Clinical follow-up
31	Cardiac disorders	Effets secondaires d'ordre cardiaque selon la common terminology	12	<a href="#">CTCAEV5.0</a> Term		Clinical follow-up
32	General disorders	Effets secondaires d'ordre général selon la common terminology	4,5,7,11,12,16,2,23,25,26,28,29,30,34,43,	<a href="#">CTCAEV5.0</a> Term		Clinical follow-up
33	Infections and infestations	Effets secondaires d'ordre infectieux selon la common terminology	25,26,28,29,	<a href="#">CTCAEV5.0</a> Term		Clinical follow-up
34	Psychiatric disorders	Effets secondaires d'ordre psychiatrique selon la common terminology	2,4,12,22,24,25,26,28,29,30,33,34,	<a href="#">CTCAEV5.0</a> Term		Clinical follow-up
35	Renal and urinary disorders	Effets secondaires d'ordre rénal et urinaire selon la common terminology	29,34,	<a href="#">CTCAEV5.0</a> Term		Clinical follow-up
36	Reproductive system disorders	Effets secondaires d'ordre système reproductif selon la common terminology	4,5,11,12,16,22,23,25,26,28,29,30,33,34,	<a href="#">CTCAEV5.0</a> Term		Clinical follow-up
37	Vascular disorders	Effets secondaires d'ordre vasculaire selon la common terminology	12,29	<a href="#">CTCAEV5.0</a> Term		Clinical follow-up
38	Investigations	Effets secondaires de l'ordre de l'investigation selon la common terminology	29,34	<a href="#">CTCAEV5.0</a> Term		Clinical follow-up
39	Others disorders	Autres effets secondaires		<a href="#">CTCAEV5.0</a> Term		Clinical follow-up



N°	Outcomes (english)	Indicateurs (french)	References (cf. sheet 'references')	Unit or modalities of responses	Standards or interpretations	Indicator type
IF-07	Achievement of the contraceptive threshold	Atteinte du seuil contraceptif	Initial feedback of panel ; 21 ; 26 ; 32 ;	Yes/No	Today, the contraceptive threshold is <1 million, but this may change, and the scientifically validated definition at the time of the clinical trial will need to be used	Clinical follow-up
40	Physical examination of genital organs	Examen clinique des organes génitaux externes	4	Normal/Abnormal Nature of any clinical abnormalities observed		Clinical follow-up
41	Intratesticular temperature	Mesure de la température intra testiculaire	31	°C	Measured using a needle probe thermometer / The average value of testicular temperature in men is between 33 and 34°C	Clinical follow-up
42	Rectal temperature	Mesure de la température rectale	31	°C	Measured with rectal thermometer	Clinical follow-up
43	Pregnancy occurred after stopping the method	Survenue d'une grossesse après arrêt de la méthode	31	Yes/No	The occurrence of a planned pregnancy after stopping thermal contraception by testicular lift provides confidence in the reversibility of the method	Clinical follow-up
44	Fertily issues after stopping	Troubles de la fertilité après l'arrêt de l'exposition	26	Yes/No	Infertility is defined by the World Health Organization (WHO) as the inability of a couple to achieve conception and carry a pregnancy to term after one year or more of regular, unprotected sexual intercourse for women under 35 and after six months for women over 35.	Clinical follow-up
45	Type of compliance	Type d'observance	Research team proposal	Theoretical observance Practical observance Non-compliance	- Theoretical observance is considered as perfect compliance with the contraceptive protocol by testicular lift, without forgetting or contraceptive breakage. - Practical compliance consists of imperfect compliance with the protocol with infrequent contraceptive interruptions and covered by back-up contraceptive strategies. - Non-compliance consists of contraceptive interruptions that are too frequent and/or not covered by emergency contraceptive strategies.	Clinical follow-up
46	Testicular volume by orchidometer	Volume testiculaire mesuré à l'orchidomètre de Prader	2,3,4,8,11,12,15,19,24,26,28,31,43,	ml	A normal testicular volume is greater than 15 ml. We are reviewing testicular volume limits between 10 and 15 ml and testicular hypotrophy below 10 ml.	Clinical follow-up
47	Testicular volume by graduated pipette	Volume testiculaire mesuré à la pipette graduée	2,3,4,8,11,12,15,19,24,26,28,31,43,	ml	A normal testicular volume is greater than 15 ml. We are reviewing testicular volume limits between 10 and 15 ml and testicular hypotrophy below 10 ml.	Clinical follow-up
48	Urine flow measurement	Débitométrie urinaire	28, 29	ml/second		Clinical follow-up
IF-08	Duration of testicular ascent before reaching the contraceptive threshold	Durée de remontée testiculaire avant atteinte du seuil contraceptif	40, 43,	Weeks		Clinical follow-up
IF-09	Daily duration of the ascent during the activity period (orthostatism)	Durée quotidienne de la remontée en période d'activité (orthostatisme)	Initial feedback of panel	hours/day		Clinical follow-up
IF-10	Daily duration of the ascent during sleep period (decubitus)	Durée quotidienne de la remontée en période de sommeil (décubitus)	Initial feedback of panel	hours/day		Clinical follow-up
FRF-01	Qualité de vie sexuelle ?					
FRF-02	Anomalie congénitale chez les grossesse pendant la CRT ou jusqu'à 6 mois après l'arrêt					
FRF-03	FCS chez les grossesse pendant la CRT ou jusqu'à 6 mois après l'arrêt					

Tableau 4 : Références

Réf. nb	Title	Field of study	Author Names	Review	Publication Year	Publication Type	DOI	Full Text Link Drive	Inclus/exclus/non récupéré
1	Testicular heat stress, a historical perspective and two postulates for why male germ cells are heat sensitive	Study about testides heating	Benjamin R Robinson 1, Jacob K Netherton 1, Rachel A Ogle 1, Mark A Baker 1	Biological Review Volume 98 issue 2	2022	Articles	10.1111/brv.12921	<a href="https://drive.google.com/file/d/1dLvPGUAX2Tty8l_qhCDBYUMsWLChvyp/view?usp=drive_link">https://drive.google.com/file/d/1dLvPGUAX2Tty8l_qhCDBYUMsWLChvyp/view?usp=drive_link</a>	Inclu
2	Thermic contraceptive method for men	Study about TCTA	R. Mieuisset, A. Mansat & F. Pontonnier	Basic and Clinical Andrology	1996	Articles	10.1007/BF03035280	<a href="https://drive.google.com/file/d/1JpNHftgkhl-nd51zN6Yxi7hN3wnfAL7/view?usp=drive_link">https://drive.google.com/file/d/1JpNHftgkhl-nd51zN6Yxi7hN3wnfAL7/view?usp=drive_link</a>	Inclu
3	Causes, effects and molecular mechanisms of testicular heat stress	Study about testides heating	Damayanthi Durairajanayagam 1, Ashok Agarwal 2, Chloe Ong 1	Reproductive Biomedicine Online	2014	Articles	10.1016/j.rbmo.2014.09.018	<a href="https://drive.google.com/file/d/1AAqLbeaceTQ6IUIKzCvOxIF3ueknJC03/view?usp=drive_link">https://drive.google.com/file/d/1AAqLbeaceTQ6IUIKzCvOxIF3ueknJC03/view?usp=drive_link</a>	Inclu
4	The potential of mild testicular heating as a safe, effective and reversible contraceptive method for men	Study about TCTA	R Mieuisset 1, L Bujan	International Journal Of Andrology	1994	Articles	10.1111/j.1365-2605.1994.tb01241.x	<a href="https://drive.google.com/file/d/1vLOXijnq9u4Efdp-Cp8jDlCb9R00VPA/view?usp=drive_link">https://drive.google.com/file/d/1vLOXijnq9u4Efdp-Cp8jDlCb9R00VPA/view?usp=drive_link</a>	Inclu
5	Hyperthermia and human spermatogenesis: enhancement of the inhibitory effect obtained by 'artificial cryptorchidism'	Study about testides heating	R Mieuisset 1, L Bujan, A Mansat, F Pontonnier, H Grandjean	International Journal Of Andrology	1987	Articles	10.1111/j.1365-2605.1987.tb00356.x	<a href="https://drive.google.com/file/d/1R-c0uF6GkzwoQAvpM6msFTG6cTUTn/view?usp=drive_link">https://drive.google.com/file/d/1R-c0uF6GkzwoQAvpM6msFTG6cTUTn/view?usp=drive_link</a>	Inclu
6	Inhibiting effect of artificial cryptorchidism on spermatogenesis	Study about TCTA	R Mieuisset, H Grandjean, A Mansat, F Pontonnier	Fertility and Sterility	1985	Articles	10.1016/S0015-0282(16)48502-X	<a href="https://drive.google.com/file/d/12PG6y-2kweSumVOSk4dNNTTh9aX7D84D/vi-w?usp=drive_link">https://drive.google.com/file/d/12PG6y-2kweSumVOSk4dNNTTh9aX7D84D/vi-w?usp=drive_link</a>	Inclu
7	Effects of heating the testes and epididymides of rams by scrotal insulation on fertility and embryonic mortality in ewes inseminated with frozen semen	Study about testides heating	R Mieuisset 1, P I Quintana Casares, L G Sanchez-Partida, S F Sowerbutts, J L Zupp, B P Setchell	Journals of Reproduction & Fertility	1992	Articles	10.1530/jrf.0.0940337	<a href="https://drive.google.com/file/d/1d4M-YTmXUHXO95TWCv72buuLEKyo-pg8/view?usp=drive_link">https://drive.google.com/file/d/1d4M-YTmXUHXO95TWCv72buuLEKyo-pg8/view?usp=drive_link</a>	Inclu
8	History of febrile illness and variation in semen quality	Study about testides heating	Elisabeth Carlsen 1, Anna-Maria Andersson, Jørgen Holm Petersen, Niels E Skakkebaek	human reproduction	2003	Articles	10.1093/humrep/deg412	<a href="https://drive.google.com/file/d/1zF45tcrp0tOmVvovCKX0wRT6GDlAKI5Xn/view?usp=drive_link">https://drive.google.com/file/d/1zF45tcrp0tOmVvovCKX0wRT6GDlAKI5Xn/view?usp=drive_link</a>	Inclu
9	Spermatogenic arrest in men with testicular hyperthermia	Study about testides heating	Rima Dada 1, Narmada P Gupta, Kiran Kucheria	teratogenesis, carcinogenesis and mutagenesis	2003	Articles	10.1002/tcm.10050	<a href="https://drive.google.com/file/d/1pXprGLj9lFt8FEnoRqclZU5ZuZpveYH/view?usp=drive_link">https://drive.google.com/file/d/1pXprGLj9lFt8FEnoRqclZU5ZuZpveYH/view?usp=drive_link</a>	Inclu
10	Male reproductive organs are at risk from environmental hazards	Study about testides heating	Jens Peter Bonde 1	Asian Journal of andrology	2010	Articles	10.1038/aja.2009.83	<a href="https://drive.google.com/file/d/1h1-zpBPeSh3Xw6W3-psgyREnEmq8y93t/vi-w?usp=drive_link">https://drive.google.com/file/d/1h1-zpBPeSh3Xw6W3-psgyREnEmq8y93t/vi-w?usp=drive_link</a>	Inclu
11	Mild induced testicular and epididymal hyperthermia alters sperm chromatin integrity in men	Study about testides heating	Gulfam Ahmad 1, Nathalie Moinard, Camille Esquerré-Lamare, Roger Mieuisset, Louis Bujan	Fertility and Sterility	2012	Articles	10.1016/j.fertnstert.2011.12.025	<a href="https://drive.google.com/file/d/1oK_8elQORah5VNi0i4X0gB_M6rLta94p/view?usp=drive_link">https://drive.google.com/file/d/1oK_8elQORah5VNi0i4X0gB_M6rLta94p/view?usp=drive_link</a>	Inclu
12	Effect of scrotal heating on sperm quality, seminal biochemical substances, and reproductive hormones in human fertile men	Study about testides heating	Mei-Hua Zhang 1, Li-Ping Zhai 2, Zhen-Ya Fang 1, An-Na Li 1, Wei Xiao 3, Yi Qiu 1	Journal of cellular biochemistry	2018	Articles	10.1002/jcb.27365	<a href="https://drive.google.com/file/d/1bGtFk4Bvzq6MYWkFv-HUlp8eHX6jQF/view?usp=drive_link">https://drive.google.com/file/d/1bGtFk4Bvzq6MYWkFv-HUlp8eHX6jQF/view?usp=drive_link</a>	Inclu
13	Effects of local testicular heat treatment on Leydig cell hyperplasia and testosterone biosynthesis in rat testes	Study about testides heating	Zhonghai Li, Jianhai Tian, Genggang Cui, Meng Wang, Dapeng Yu	Reproduction, Fertility and Development	2014	Articles	10.1071/RD14370	<a href="https://drive.google.com/file/d/1Vtrxts7Z0ywhAslad-1s6dCS3coj5it/view?usp=drive_link">https://drive.google.com/file/d/1Vtrxts7Z0ywhAslad-1s6dCS3coj5it/view?usp=drive_link</a>	Inclu
14	Les essais de contraception masculine par la chaleur	Study about testides heating	R. Mieuisset	La contraception masculine	2013	Articles	x	<a href="https://drive.google.com/file/d/1dTGWsu4ML2IC5na5hX_dE2ErP2bvSvox/view?usp=drive_link">https://drive.google.com/file/d/1dTGWsu4ML2IC5na5hX_dE2ErP2bvSvox/view?usp=drive_link</a>	Inclu
15	Role of temperature in regulation of spermatogenesis and the use of heating as a method for contraception	Study about testides heating	F R Kandeel 1, R S Swerdloff	Fertility and Sterility	1988	Articles	10.1016/S0015-0282(16)59640-x	<a href="https://drive.google.com/file/d/1LgScZ-17EIMpZrVtApuCjXE5Ni8ywoX/view?usp=drive_link">https://drive.google.com/file/d/1LgScZ-17EIMpZrVtApuCjXE5Ni8ywoX/view?usp=drive_link</a>	Inclu
16	Effects of artificial cryptorchidism on sperm morphology	Study about TCTA	R Mieuisset, L Bujan, A Mansat, F Pontonnier, H Grandjean	Fertility and Sterility	1987	Articles	10.1016/S0015-0282(16)49951-6	<a href="https://drive.google.com/file/d/1fpIIV548-pzXwgtDa8m9s25l-ql1Km3/view?usp=drive_link">https://drive.google.com/file/d/1fpIIV548-pzXwgtDa8m9s25l-ql1Km3/view?usp=drive_link</a>	Inclu
17	Biologic response of sperm and seminal plasma to transient testicular heating	Study about testides heating	Zhen-Ya Fang 1, Wei Xiao 2, Su-Ren Chen 3, Mei-Hua Zhang 1, Yi Qiu 4, Yi-Xun Liu 5	Frontiers in Bioscience-Landmark	2019	Articles	10.2741/4787	<a href="https://drive.google.com/file/d/1Rg1C_1YVpKaAwp3GLaZv6Ri9gMfoGUcj/view?usp=drive_link">https://drive.google.com/file/d/1Rg1C_1YVpKaAwp3GLaZv6Ri9gMfoGUcj/view?usp=drive_link</a>	Inclu

Réf. nb	Title	Field of study	Author Names	Review	Publication Year	Publication Type	DOI	Full Text Link Drive	Inclus/exclus/non récupéré
18	The Parkes Lecture. Heat and the testis	Study about testicles heating	B P Setchell 1	Reproduction, Fertility and Development	1998	Articles	10.1530/jrf.0.1140179	<a href="https://drive.google.com/file/d/1tVO-as2vAavkwdlSJo8Q2GH7LdRrUJ1KG/view?usp=drive_link">https://drive.google.com/file/d/1tVO-as2vAavkwdlSJo8Q2GH7LdRrUJ1KG/view?usp=drive_link</a>	Inclu
19	Mild experimental increase in testis and epididymis temperature in men: effects on sperm morphology according to spermatogenesis stages	Study about TCTA	Mohamed Hadi Mohamed Abdelhamid 1, Marie Walschaerts 1 2, Gulfam Ahmad 3, Roger Miesusset 1 4, Louis Bujan 1 5, Safouane Hamdi 1 6	Translational andrology and urology	2019	Articles	10.21037/tau.2019.11.18	<a href="https://drive.google.com/file/d/13qEpalv9xvGv_jwv_jyhSNa_Pyax4-VI/view?usp=drive_link">https://drive.google.com/file/d/13qEpalv9xvGv_jwv_jyhSNa_Pyax4-VI/view?usp=drive_link</a>	Inclu
20	Testis and temperature: an historical, clinical, and research perspective	Study about TCTA	A Morgentaler 1, B C Stahl, Y Yin	Journal of Andrology	1999	Articles	-	<a href="https://drive.google.com/file/d/1CPnhbCKU7jIAE6SOvGp548ja37XZORJ/view?usp=drive_link">https://drive.google.com/file/d/1CPnhbCKU7jIAE6SOvGp548ja37XZORJ/view?usp=drive_link</a>	Inclu
21	La contraception testiculaire thermique : une méthode contraceptive encore trop peu connue : étude descriptive auprès des médecins généralistes d'Auvergne-Rhône-Alpes par questionnaire auto-administré	Study about TCTA	Fanny Travers et Wanda Vallet	Thèse	2022	Thèse		<a href="https://drive.google.com/file/d/1yCA55mM6O0eFtyPHh2L0Ut1K4xNAI6a/view?usp=drive_link">https://drive.google.com/file/d/1yCA55mM6O0eFtyPHh2L0Ut1K4xNAI6a/view?usp=drive_link</a>	Inclu
22	Contraception masculine thermique : revue de la littérature et étude de la population nantaise	Study about TCTA	Tristan Béraud ; sous la direction de Sophie Loubersac	Thèse	2023	Thèse		<a href="https://drive.google.com/file/d/1iW0YeAPyYfMarYRoTsN7qMu4m93WFu/view?usp=drive_link">https://drive.google.com/file/d/1iW0YeAPyYfMarYRoTsN7qMu4m93WFu/view?usp=drive_link</a>	Inclu
23	L'opinion des hommes de 18 à 33 ans sur l'utilisation potentielle d'une contraception masculine thermique par remontée testiculaire : étude qualitative	Study about TCTA	Edouard Macé de Gastines ; sous la direction de Mme le Dr. Christelle Chamant	Thèse	2022	Thèse		<a href="https://drive.google.com/file/d/1fpGOpKCMf1JEqcHm0GNltY4iIJFPEv5/view?usp=drive_link">https://drive.google.com/file/d/1fpGOpKCMf1JEqcHm0GNltY4iIJFPEv5/view?usp=drive_link</a>	Inclu
24	Évaluation d'un guide de contraception masculine thermique pour une utilisation pratique en consultation par des médecins généralistes d'Isère, Savoie et Haute-Savoie	Study about TCTA	Claire Baran et Maud Sevaz ; sous la direction de Valentine Granjean et Christel Oddou	Thèse	2022	Thèse		<a href="https://drive.google.com/file/d/1rs9X3-KX-teioj0hUKORhJUQVf-cxiXSB/view?usp=drive_link">https://drive.google.com/file/d/1rs9X3-KX-teioj0hUKORhJUQVf-cxiXSB/view?usp=drive_link</a>	Inclu
25	Contraception masculine thermique : étude des motivations, choix et satisfaction auprès des utilisateurs	Study about TCTA	Samuel Joubert ; sous la direction de Jeanne Perrin	Thèse	2021	Thèse		<a href="https://drive.google.com/file/d/1iop5yG4blKesTfmlPkEJ2olu-i-WLYtGr/view?usp=drive_link">https://drive.google.com/file/d/1iop5yG4blKesTfmlPkEJ2olu-i-WLYtGr/view?usp=drive_link</a>	Inclu
26	Contraception masculine thermique : revue systématique de la littérature	Study about TCTA	Joan Dupont ; sous la direction de Roger Miesusset	Thèse	2020	Thèse		<a href="https://drive.google.com/file/d/1ttiWo4XW-YGdOj1XkPu5I56stqyXfWC/view?usp=drive_link">https://drive.google.com/file/d/1ttiWo4XW-YGdOj1XkPu5I56stqyXfWC/view?usp=drive_link</a>	Inclu
27	Température et spermatogénèse chez l'homme : conséquences potentielles d'une hyperthermie modérée des testicules et des épидидymes sur l'intégrité du génome des spermatozoïdes	Study about TCTA	Gulfam Ahmad ; directeurs de thèse, Pr. Louis Bujan et Dr. Roger Miesusset	Thèse	2011	Thèse		<a href="https://drive.google.com/file/d/1m0OPf-gCS2crR4yTouMaeJGDRV1S6fXH/view?usp=drive_link">https://drive.google.com/file/d/1m0OPf-gCS2crR4yTouMaeJGDRV1S6fXH/view?usp=drive_link</a>	Inclu
28	La contraception masculine, c'est (encore) pour bientôt. L'outil contraceptif Andro-switch : retour d'expérience des utilisateurs	Study about TCTA	Calistine Rouanet ; sous la direction de Pasquine Saule	Thèse	2021	Thèse		<a href="https://drive.google.com/file/d/1XavizW11qikXuyOUNW51rdITBpRpp4/view?usp=drive_link">https://drive.google.com/file/d/1XavizW11qikXuyOUNW51rdITBpRpp4/view?usp=drive_link</a>	Inclu
29	Enquête transversale sur les dispositifs de contraception par remontée testiculaire : sécurité, acceptabilité, efficacité	Study about TCTA	Guidarelli Manon ; sous la direction de Célia Basurko	Thèse	2023	Thèse		<a href="https://drive.google.com/file/d/1zUc1D5a86vaRqM81sgY-UH6dK9-C/view?usp=drive_link">https://drive.google.com/file/d/1zUc1D5a86vaRqM81sgY-UH6dK9-C/view?usp=drive_link</a>	Inclu
30	Are men ready to use thermal male contraception? Acceptability in two French populations: New fathers and new providers	Study about TCTA	Marie Amouroux 1, Roger Miesusset 2 3, Raoul Desbriere 4, Pierre Opinel 5, Gilles Karsenty 6, Marine Paci 7 8, Sara Fernandes 9, Blandine Courbiere 8 10, Jeanne Perrin 8 10	Plone One	2018	Articles	10.1371/journal.pone.0195824	<a href="https://drive.google.com/file/d/1kNRDS6_abi009hM69EO9vY_2Zagu20/view?usp=drive_link">https://drive.google.com/file/d/1kNRDS6_abi009hM69EO9vY_2Zagu20/view?usp=drive_link</a>	Inclu
31	Testicular suspension as a method of male contraception: technique and results	Study about TCTA	A Shafik	Adv Contracept Deliv Syst CDS.	1991	Articles		<a href="https://drive.google.com/file/d/1oy9FYAJP-C5p5JqOZFOU3hGvP6Vxv-pg/view?usp=drive_link">https://drive.google.com/file/d/1oy9FYAJP-C5p5JqOZFOU3hGvP6Vxv-pg/view?usp=drive_link</a>	Inclu
32	Quels sont les freins au développement de la contraception masculine ? Une revue de la littérature en sciences médicales et en sciences sociales	Study about TCTA	Anissa Moreau ; Sous la direction de Sophie Catteau-Jonard	Thèse	2021	Thèse		<a href="https://drive.google.com/file/d/1Ewe2xw629cWrej78I46E1hwO61mkjiZh/view?usp=drive_link">https://drive.google.com/file/d/1Ewe2xw629cWrej78I46E1hwO61mkjiZh/view?usp=drive_link</a>	Inclu

Réf. nb	Title	Field of study	Author Names	Review	Publication Year	Publication Type	DOI	Full Text Link Drive	Inclus/exclus/non récupéré
33	Effect of induced intrascrotal hyperthermia on testicular function in man	Study about testides heating	J Rock, D Robinson	American Journal of Obstetrics and Gynecology	1965	Articles	10.1016/0002-9378(65)90080-3.	<a href="https://drive.google.com/file/d/1RbS4NYKCY2UwQonu4aKC_zCYRTXKHk2/view?usp=drive_link">https://drive.google.com/file/d/1RbS4NYKCY2UwQonu4aKC_zCYRTXKHk2/view?usp=drive_link</a>	Inclu
34	La communauté de l'anneau ; Etude d'une innovation en contraception par remontée testiculaire - L'Andro-Switch et de ses effets	Study about TCTA	Maureen Morlet ; Sous la direction de Elsa Rambaud	Thèse	2022	Thèse		<a href="https://drive.google.com/file/d/17o2KwYCbAD80UWcDz949Uhdmdj63LWV/view?usp=drive_link">https://drive.google.com/file/d/17o2KwYCbAD80UWcDz949Uhdmdj63LWV/view?usp=drive_link</a>	Inclu
35	Practice and development of male contraception: European Academy of Andrology and American Society of Andrology guidelines	Study about TCTA	Christina Wang 1, Maria Cristina Meriggiola 2, John K Amory 3, Christopher L R Barratt 4, Hermann M Behre 5, William J Bremner 3, Alberto Ferlin 6, Stanton Honig 7, Zsolt Kopa 8, Kirk Lo 9, Eberhard Nieschlag 10, Stephanie T Page 11, Jay Sandlow 12, Regine Sitruk-Ware 13, Ronald S Swerdloff 14, Frederick C W Wu 15, Dimitrios G Goulis 16	Andrology	2023	Articles	10.1111/andr.13525	<a href="https://drive.google.com/file/d/1kKNDnNvj8kQwRzW78d62KG08s1W8eJc/view?usp=drive_link">https://drive.google.com/file/d/1kKNDnNvj8kQwRzW78d62KG08s1W8eJc/view?usp=drive_link</a>	Inclu
36	Possible physiological bases for contraceptive techniques in the male	Study about TCTA	B P Setchell	Human Reproduction	1994	Articles	10.1093/oxfordjournals.humrep.a1386	<a href="https://drive.google.com/file/d/1Q190S4QaTU2t9NzR58j8ZYlbgqi2G/view?usp=drive_link">https://drive.google.com/file/d/1Q190S4QaTU2t9NzR58j8ZYlbgqi2G/view?usp=drive_link</a>	Inclu
37	Scrotal heat stress causes sperm chromatin damage and cysteinyl aspartate-specific proteinases 3 changes in fertile men	Study about testides heating	Mei-Hua Zhang, Zhi-Da Shi, Jian-Chun Yu, Yan-Ping Zhang, Lei-Guang Wang & Yi Qiu	Journal of Assisted Reproduction and Genetics	2015	Articles	10.1007/s10815-015-0451-0	<a href="https://drive.google.com/file/d/15mTu4oQhVpIY9Znvb0dyWsvj-r5pl/view?usp=drive_link">https://drive.google.com/file/d/15mTu4oQhVpIY9Znvb0dyWsvj-r5pl/view?usp=drive_link</a>	Inclu
38	Changes in Levels of Seminal Nitric Oxide	Study about testides heating	Mei-Hua Zhang, Ai-Dong Zhang, Zhi-Da Shi, Lei-Guang Wang, Yi Qiu*	Pone One	2015	Articles	10.1371/journal.pone.0141320	<a href="https://drive.google.com/file/d/1hNl7X50Yy9U2LrgIGXl6Kunsm9sLpFO/view?usp=drive_link">https://drive.google.com/file/d/1hNl7X50Yy9U2LrgIGXl6Kunsm9sLpFO/view?usp=drive_link</a>	Inclu
39	A simple, clinical assay to evaluate the acrosine activity of human spermatozoa	Study about TCTA	WP Kennedy 1, JM Kaminski, HH Van der Ven, RS Jeyendran, DS Reid, J Blackwell, P Bielefeld, L J Zaneveld	Journal of Andrology	1989	Articles	10.1002/j.1939-4640.1989.tb00092.x.	<a href="https://drive.google.com/file/d/1TcV7u6LYKFMxHRR7izW5dOmAganUta7/view?usp=drive_link">https://drive.google.com/file/d/1TcV7u6LYKFMxHRR7izW5dOmAganUta7/view?usp=drive_link</a>	Inclu
40	Contraception masculine : quelles (r)évolutions ?	Study about TCTA	J. Tcherdukian ; R. Mieuisset ; J.-C. Soufir ; E. Huygues ; T. Martin ; G. Karsenty ; E. Lechevalier ; J. Perrin	Progrès en Urologie	2020	Articles	10.1016/j.fpurol.2020.07.002	<a href="https://drive.google.com/file/d/1EHIRU7gpHMRPkErgoXr1TQX90R-FcQOp/view?usp=drive_link">https://drive.google.com/file/d/1EHIRU7gpHMRPkErgoXr1TQX90R-FcQOp/view?usp=drive_link</a>	Inclu
41	Total motile sperm count: a better indicator for the severity of male factor infertility than the WHO sperm classification system	Study about fertility	J A M Hamilton 1, M Cissen 2, M Brandes 3, J M J Smeenk 4, J P de Bruin 2, J A M Kremer 3, W L D M Nelen 3, C J C M Hamilton 2	Human Reproduction	2018	Articles	10.1093/humrep/dev058	<a href="https://drive.google.com/file/d/1myg-co7QEsF8scdCv5FvD6bviSIIMhX/view?usp=drive_link">https://drive.google.com/file/d/1myg-co7QEsF8scdCv5FvD6bviSIIMhX/view?usp=drive_link</a>	Inclu
42	Inhibin B and anti-Müllerian hormone as markers of persistent spermatogenesis in men with non-obstructive azoospermia: a meta-analysis of diagnostic accuracy studies	Study about fertility	Konstantinos A. Toulis, Paschalia K. Iliadou, Christos A. Venetis, Christos Tsametsis, Basil C. Tarlatzis, Ioannis Papadimas, Dimitrios G. Goulis	Human Reproduction	2010	Articles	10.1093/humupd/dmq024	<a href="https://drive.google.com/file/d/14uObraNp5gHnkKz8IIWxmHvm-E4A86-e/view?usp=drive_link">https://drive.google.com/file/d/14uObraNp5gHnkKz8IIWxmHvm-E4A86-e/view?usp=drive_link</a>	Inclu
43	" Se contracepter " Une étude phénoménologique auprès des utilisateurs de la contraception masculine par remontée testiculaire	Study about TCTA	Manon Lacroix ; sous la direction de Nathalie Chabbert-Buffet	Thèse	2023	Thèse	-	<a href="https://drive.google.com/file/d/10kNc66gwPnHwexxy406nKlOj64wliXO/view?usp=drive_link">https://drive.google.com/file/d/10kNc66gwPnHwexxy406nKlOj64wliXO/view?usp=drive_link</a>	Inclu

## 7- EMAIL D'INVITATION AU DEUXIEME ET DERNIER TOUR DE VOTES

### VERSION FRANÇAISE :

Objet : Invitation au dernier tour de votes pour les indicateurs de thèse

Chers membres du panel d'experts,

Je tiens tout d'abord à vous exprimer ma profonde gratitude pour le temps et l'expertise que vous avez généreusement partagés jusqu'à présent dans le cadre de l'évaluation des indicateurs de ma thèse. Votre contribution a été essentielle pour affiner et valider les indicateurs proposés.

Nous entrons maintenant dans la phase finale de ce processus avec un dernier tour de votes. Je suis heureux de vous annoncer que, grâce à vos efforts collectifs, nous avons déjà atteint un consensus sur un grand nombre d'items, ce qui simplifie considérablement la tâche pour cette dernière étape.

À savoir pour ce tour :

- **Moins de travail requis** : Conformément à vos retours, le nouveau tableau de vote a été conçu pour réduire significativement votre charge de travail. Il n'est plus nécessaire de voter pour les items ayant déjà atteint un consensus.
- **Flexibilité des indicateurs** : Rappelez-vous qu'un indicateur peut être pertinent pour les quatre items différents que sont la réversibilité, l'efficacité, la tolérance et la sécurité. Votre expertise est cruciale pour évaluer ces nuances.
- **Instructions spécifiques pour la CTCAEV5** : Pour les items relatifs à la CTCAEV5, veuillez cliquer sur le lien fourni dans le tableau. Cela vous mènera directement aux items détaillés.
- Sont à **remplir les colonnes T ; AF ; AR ; BD**.

Je suis convaincu que vos retours finaux permettront d'affiner encore davantage notre sélection d'indicateurs. Le formulaire sera accessible jusqu'au **29 février inclus**, vous laissant ainsi la flexibilité de compléter ce dernier tour à votre convenance.

Pour accéder au tableau de vote et commencer le processus, veuillez cliquer sur ce lien : [insérer le lien vers le tableau de vote].

Votre participation est cruciale pour le succès de cette recherche. Je reste à votre entière disposition pour toute question ou besoin de clarification.

Je vous remercie à nouveau pour votre temps, votre expertise et votre engagement envers ce projet de recherche.

Cordialement,

VERSION ANGLAISE :

Subject: Invitation to the Final Round of Voting for Thesis Indicators

Dear Expert Panel Members,

First and foremost, I would like to express my profound gratitude for the time and expertise you have generously shared so far in the evaluation of the indicators for my thesis. Your contribution has been essential in refining and validating the proposed indicators.

We are now entering the final phase of this process with a last round of votes. I am pleased to announce that, thanks to our collective efforts, we have already reached a consensus on a large number of items, which significantly simplifies the task for this final stage.

Key points for this round:

- **Less work required:** In line with your feedback, the new voting table has been designed to significantly reduce your workload. It is no longer necessary to vote for items that have already reached a consensus.
- **Indicator flexibility:** Remember, an indicator can be relevant for the four different items of reversibility, efficacy, tolerance, and safety. Your expertise is crucial in assessing these nuances.
- **Specific instructions for CTCAEV5:** For items related to CTCAEV5, please click on the link provided in the table. This will take you directly to the detailed items.
- The columns **to fill in are T, AF, AR, BD.**

I am confident that your final feedback will further refine our selection of indicators. The form will be accessible until **February 29th** inclusive, giving you the flexibility to complete this last round at your convenience.

To access the voting table and begin the process, please click on this link: [insert the link to the voting table]. Your participation is crucial for the success of this research. I remain at your entire disposal for any questions or need for clarification.

Once again, I thank you for your time, your expertise, and your commitment to this research project.

Kind regards,

## 8- RESULTATS PREMIER TOUR

Tableau 5 : Résultats 1er tour - Réversibilité

N°	Outcomes (english)	Number of vote	Number of NC	Number of NR	Median last round	Extreme values last round	% votes >6 last round	%votes <4 last round	Statut HAS	Statut COMET	Statut 2nd round
1	Caspase 3 activity	4	6	0	2,5	1-7	25,0%	75,0%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
2	Fructose in seminal plasma	5	5	0	2	1-7	20,0%	60,0%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
3	Acrosine activity in sperm	5	5	0	4	1-7	40,0%	40,0%	Indécision	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
4	Testicular biopsy : germ cells manifested degeneration with reduction in the number of spermatogonia and spermatocytes	7	3	0	8	1-9	57,1%	28,6%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
5	Epidermal growth factor (EGF) in seminal plasma	5	5	0	1	1-7	20,0%	60,0%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
6	Macrophage migration inhibitory factor (MIF) / Increased MIF has been associated with poor sperm motility	5	5	0	1	1-6	0,0%	60,0%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
7	DNA fragmentation index (DFI) by Sperm Chromatin Structure Assay	5	5	0	4	1-7	20,0%	40,0%	Indécision	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
8	High DNA stainability (HDS) by Sperm Chromatin Structure Assay	4	6	0	4,5	1-7	25,0%	50,0%	Indécision	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
9	Sperm concentration per mL (10 <sup>6</sup> /mL)	10	0	0	9	1-9	90,0%	10,0%	Absence de consensus	Approprié	Retenu - exclu du 2nd round
10	sperm pH	6	4	0	1,5	1-4	0,0%	83,3%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
11	Sperm progressive motility (grades a + b)	9	1	0	8	5-9	66,7%	0,0%	Approprié - accord faible	Absence de consensus	Retenu - exclu du 2nd round
12	Normal morphology of spermatozoa	9	1	0	7	5-9	55,6%	0,0%	Approprié - accord faible	Absence de consensus	Retenu - exclu du 2nd round
13	Sperm volume	8	2	0	2	1-8	12,5%	75,0%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
14	Volume of the ejaculate	8	2	0	2	1-5	0,0%	75,0%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
IF-04	TMSC (Total motile sperm count)	8	1	1	7,5	5-9	62,5%	0,0%	Approprié - accord faible	Absence de consensus	Retenu - exclu du 2nd round
15	The L-carnitine level in ejaculate	6	4	0	2,5	1-6	0,0%	66,7%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
16	Blood serum levels of FSH	6	4	0	3	1-6	0,0%	50,0%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
17	Blood serum levels of LH	6	4	0	3	1-6	0,0%	50,0%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
18	Prolactin serum level	6	4	0	1,5	1-5	0,0%	83,3%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
19	The sum rate of abnormal chromosome number for chromosome 13,18,21,X,Y	5	5	0	3	1-9	20,0%	60,0%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
20	Percentage of morphologically abnormal spermatozoa	7	3	0	7	1-9	71,4%	14,3%	Absence de consensus	Approprié	Retenu - exclu du 2nd round
21	Blood serum levels of testosterone	6	4	0	3	1-9	33,3%	50,0%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
IF-05	Inhibin B	4	6	0	3	1-9	25,0%	50,0%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
IF-06	Bioavailable Testosterone	6	4	0	1,5	1-9	33,3%	66,7%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
IF-11	Blood serum levels of Anti-Mullerian Hormon (AMH)	6	4	0	4,5	1-9	50,0%	50,0%	Indécision	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
22	Congenital abnormalities in babies after stopping	9	1	0	7	2-9	66,7%	11,1%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round

N°	Outcomes (english)	Number of vote	Number of NC	Number of NR	Median last round	Extreme values last round	% votes >6 last round	%votes <4 last round	Statut HAS	Statut COMET	Statut 2nd round
23	Continuation of the method at one year	10	0	0	1	1-4	0,0%	90,0%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
24	Totale exposure time	10	0	0	6,5	1-9	50,0%	30,0%	Indécision	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
25	Daily duration of testicular ascent (=daily exposure time)	10	0	0	2	1-9	20,0%	70,0%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
26	Occurrence of an unplanned pregnancy while using the contraceptive method	10	0	0	1	1-5	0,0%	80,0%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
27	Miscarriages after stopping	9	1	0	7	1-9	55,6%	11,1%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
IF-01	Habits not constituting an exclusion criterion for the study but capable of affecting spermatogenesis (e.g., tobacco, alcohol...)	8	1	1	6,5	1-9	50,0%	25,0%	Indécision	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
IF-02	Occurrence during the study of events not constituting an exclusion criterion for the study but capable of affecting spermatogenesis	9	1	0	5	1-9	33,3%	22,2%	Indécision	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
IF-03	Type of testicular ascent device used in the clinical trial	9	1	0	9	1-9	66,7%	33,3%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
49	Ultrasound testicular volume	7	3	0	3	1-9	14,3%	57,1%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
IF-12	Systolic peak velocity of the penile arteries	5	5	0	1	1-4	0,0%	80,0%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
IF-13	Doppler ultrasound of the pampiniform plexus	5	5	0	1	1-4	0,0%	80,0%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
IF-14	Resistance index (RI) in the intratesticular arteries (more resistive flow)	4	6	0	4	2-6	0,0%	25,0%	Indécision	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
28	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) occurrence	8	2	0	1	1-6	0,0%	75,0%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
29	Endocrine disorders	8	2	0	1	1-7	25,0%	75,0%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
30	Skin and subcutaneous tissue disorders	9	1	0	1	1-7	22,2%	77,8%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
31	Cardiac disorders	9	1	0	1	1-3	0,0%	100,0%	Inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu - exclu du 2nd round
32	General disorders	9	1	0	1	1-5	0,0%	88,9%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
33	Infections and infestations	9	1	0	1	1-9	11,1%	88,9%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
34	Psychiatric disorders	8	2	0	1	1-9	12,5%	87,5%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
35	Renal and urinary disorders	9	1	0	1	1-9	11,1%	77,8%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
36	Reproductive system disorders	9	1	0	4	1-9	11,1%	44,4%	Indécision	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
37	Vascular disorders	7	3	0	1	1-9	14,3%	85,7%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
38	Investigations	7	2	1	1	1,9	14,3%	85,7%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
39	Others disorders	7	2	1	1	1-9	14,3%	85,7%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round





Tableau 6 : Résultats 1er tour - Efficacité

N°	Outcomes (english)	Number of vote	Number of NC	Number of NR	Median last round	Extreme values last round	% votes >6 last round	%votes <4 last round	Statut HAS	Statut COMET	Statut 2nd round
1	Caspase 3 activity	4	6	0	2,5	1-4	0,0%	75,0%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
2	Fructose in seminal plasma	5	5	0	2	1-2	0,0%	100,0%	Inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu - exclu du 2nd round
3	Acrosine activity in sperm	5	5	0	3	2-7	20,0%	60,0%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
4	Testicular biopsy : germ cells manifested degeneration with reduction in the number of spermatogonia and spermatocytes	7	3	0	4	1-8	28,6%	28,6%	Indécision	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
5	Epidermal growth factor (EGF) in seminal plasma	5	5	0	2	1-7	20,0%	80,0%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
6	Macrophage migration inhibitory factor (MIF) / Increased MIF has been associated with poor sperm motility	5	5	0	2	1-8	20,0%	80,0%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
7	DNA fragmentation index (DFI) by Sperm Chromatin Structure Assay	5	5	0	1	1-4	0,0%	80,0%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
8	High DNA stainability (HDS) by Sperm Chromatin Structure Assay	4	6	0	1,5	1-3	0,0%	100,0%	Inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu - exclu du 2nd round
9	Sperm concentration per mL (10 <sup>6</sup> /mL)	10	0	0	9	7-9	100,0%	0,0%	Approprié - accord fort	Approprié	Retenu - exclu du 2nd round
10	sperm pH	6	4	0	2	1-3	0,0%	100,0%	Inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu - exclu du 2nd round
11	Sperm progressive motility (grades a + b)	9	1	0	7	1-9	55,6%	11,1%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
12	Normal morphology of spermatozoa	9	1	0	4	1-8	22,2%	11,1%	Indécision	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
13	Sperm volume	8	2	0	2,5	1-6	0,0%	75,0%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
14	Volume of the ejaculate	8	2	0	2,5	1-9	12,5%	75,0%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
IF-04	TMSC (Total motile sperm count)	8	1	1	6,5	2-9	50,0%	12,5%	Indécision	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
15	The L-carnitine level in ejaculate	6	4	0	1,5	1-5	0,0%	66,7%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
16	Blood serum levels of FSH	6	4	0	3	1-6	0,0%	50,0%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
17	Blood serum levels of LH	6	4	0	3	1-6	0,0%	50,0%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
18	Prolactin serum level	6	4	0	1,5	1-4	0,0%	83,3%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
19	The sum rate of abnormal chromosome number for chromosome 13,18,21,X,Y	5	5	0	1	1-3	0,0%	100,0%	Inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu - exclu du 2nd round
20	Percentage of morphologically abnormal spermatozoa	7	3	0	5	2-8	28,6%	28,6%	Indécision	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
21	Blood serum levels of testosterone	6	4	0	1	1-5	0,0%	66,7%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
IF-05	Inhibin B	4	6	0	3	1-4	0,0%	50,0%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
IF-06	Bioavailable Testosterone	6	4	0	2	1-7	16,7%	66,7%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
IF-11	Blood serum levels of Anti-Mullerian Hormon (AMH)	6	4	0	1	1-7	16,7%	66,7%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
22	Congenital abnormalities in babies after stopping	9	1	0	1	1-9	11,1%	88,9%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round

N°	Outcomes (english)	Number of vote	Number of NC	Number of NR	Median last round	Extreme values last round	% votes >6 last round	%votes <4 last round	Statut HAS	Statut COMET	Statut 2nd round
23	Continuation of the method at one year	10	0	0	1	1-9	30,0%	60,0%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
24	Totale exposure time	10	0	0	3	1-9	10,0%	60,0%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
25	Daily duration of testicular ascent (=daily exposure time)	10	0	0	6	4-9	40,0%	0,0%	Indécision	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
26	Occurrence of an unplanned pregnancy while using the contraceptive method	10	0	0	9	9-9	100,0%	0,0%	Approprié - accord fort	Approprié	Retenu - exclu du 2nd round
27	Miscarriages after stopping	9	1	0	1	1-9	11,1%	77,8%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
IF-01	Habits not constituting an exclusion criterion for the study but capable of affecting spermatogenesis (e.g., tobacco, alcohol...)	8	1	1	1	1-5	0,0%	75,0%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
IF-02	Occurrence during the study of events not constituting an exclusion criterion for the study but capable of affecting spermatogenesis	9	1	0	2	1-5	0,0%	55,6%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
IF-03	Type of testicular ascent device used in the clinical trial	9	1	0	9	1-9	66,7%	22,2%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
49	Ultrasound testicular volume	7	3	0	1	1-4	0,0%	71,4%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
IF-12	Systolic peak velocity of the penile arteries	5	5	0	1	1-4	0,0%	80,0%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
IF-13	Doppler ultrasound of the pampiniform plexus	5	5	0	1	1-4	0,0%	80,0%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
IF-14	Resistance index (RI) in the intratesticular arteries (more resistive flow)	4	6	0	1,5	1-5	0,0%	75,0%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
28	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) occurrence	8	2	0	1	1-4	0,0%	87,5%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
29	Endocrine disorders	8	2	0	1	1-3	0,0%	100,0%	Inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu - exclu du 2nd round
30	Skin and subcutaneous tissue disorders	9	1	0	1	1-5	0,0%	88,9%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
31	Cardiac disorders	9	1	0	1	1-4	0,0%	88,9%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
32	General disorders	9	1	0	1	1-4	0,0%	77,8%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
33	Infections and infestations	9	1	0	1	1-5	0,0%	88,9%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
34	Psychiatric disorders	8	2	0	1	1-5	0,0%	87,5%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
35	Renal and urinary disorders	9	1	0	1	1-5	0,0%	88,9%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
36	Reproductive system disorders	9	1	0	1	1-6	0,0%	88,9%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
37	Vascular disorders	7	2	1	1	1-6	0,0%	85,7%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
38	Investigations	7	2	1	1	1-6	0,0%	85,7%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
39	Others disorders	7	2	1	1	1-6	0,0%	85,7%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round



Tableau 7 : Résultats 1er tour - Tolérance / Acceptabilité

N°	Outcomes (english)	Number of vote	Number of NC	Number of NR	Median last round	Extreme values last round	% votes >6 last round	%votes <4 last round	Statut HAS	Statut COMET	Statut 2nd round
1	Caspase 3 activity	4	6	0	1	1-7	25,0%	75,0%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
2	Fructose in seminal plasma	5	5	0	1	1-9	20,0%	80,0%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
3	Acrosine activity in sperm	5	5	0	1	1-7	20,0%	80,0%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
4	Testicular biopsy : germ cells manifested degeneration with reduction in the number of spermatogonia and spermatocytes	7	3	0	1	1-6	0,0%	85,7%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
5	Epidermal growth factor (EGF) in seminal plasma	5	5	0	1	1-7	20,0%	80,0%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
6	Macrophage migration inhibitory factor (MIF) / Increased MIF has been associated with poor sperm motility	5	5	0	1	1-7	20,0%	80,0%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
7	DNA fragmentation index (DFI) by Sperm Chromatin Structure Assay	5	5	0	1	1-7	20,0%	80,0%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
8	High DNA stainability (HDS) by Sperm Chromatin Structure Assay	5	5	0	1	1-3	0,0%	125,0%	Inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu - exclu du 2nd round
9	Sperm concentration per mL (10 <sup>6</sup> /mL)	10	0	0	1	1-9	20,0%	70,0%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
10	sperm pH	6	4	0	1	1-3	0,0%	100,0%	Inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu - exclu du 2nd round
11	Sperm progressive motility (grades a + b)	9	1	0	1	1-7	11,1%	77,8%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
12	Normal morphology of spermatozoa	9	1	0	1	1-6	0,0%	88,9%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
13	Sperm volume	8	2	0	2	1-7	12,5%	87,5%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
14	Volume of the ejaculate	8	2	0	2	1-6	0,0%	87,5%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
IF-04	TMSC (Total motile sperm count)	8	1	1	1	1-3	0,0%	100,0%	Inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu - exclu du 2nd round
15	The L-carnitine level in ejaculate	6	4	0	1	1-3	0,0%	100,0%	Inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu - exclu du 2nd round
16	Blood serum levels of FSH	6	4	0	2	1-3	0,0%	100,0%	Inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu - exclu du 2nd round
17	Blood serum levels of LH	6	4	0	2,5	1-3	0,0%	100,0%	Inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu - exclu du 2nd round
18	Prolactin serum level	6	4	0	2,5	1-4	0,0%	83,3%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
19	The sum rate of abnormal chromosome number for chromosome 13,18,21,X,Y	5	5	0	1	1-2	0,0%	100,0%	Inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu - exclu du 2nd round
20	Percentage of morphologically abnormal spermatozoa	7	3	0	1	1-7	14,3%	71,4%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
21	Blood serum levels of testosterone	6	4	0	4,5	1-8	16,7%	33,3%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
IF-05	Inhibin B	4	6	0	1	1-4	0,0%	75,0%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
IF-06	Bioavailable Testosterone	6	4	0	3,5	1-7	16,7%	50,0%	Indécision	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
IF-11	Blood serum levels of Anti-Mullerian Hormon (AMH)	6	4	0	1	1-5	0,0%	83,3%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
22	Congenital abnormalities in babies after stopping	9	1	0	3	1-9	33,3%	55,6%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round

N°	Outcomes (english)	Number of vote	Number of NC	Number of NR	Median last round	Extreme values last round	% votes >6 last round	%votes <4 last round	Statut HAS	Statut COMET	Statut 2nd round
23	Continuation of the method at one year	10	0	0	1	1-9	90,0%	0,0%	Absence de consensus	Approprié	Retenu - exclu du 2nd round
24	Totale exposure time	10	0	0	6,5	3-9	50,0%	10,0%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
25	Daily duration of testicular ascent (=daily exposure time)	10	0	0	7	1-9	60,0%	10,0%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
26	Occurrence of an unplanned pregnancy while using the contraceptive method	10	0	0	5	1-9	40,0%	40,0%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
27	Miscarriages after stopping	9	1	0	5	1-9	44,4%	33,3%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
IF-01	Habits not constituting an exclusion criterion for the study but capable of affecting spermatogenesis (e.g., tobacco, alcohol...)	8	1	1	1	1-4	0,0%	87,5%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
IF-02	Occurrence during the study of events not constituting an exclusion criterion for the study but capable of affecting spermatogenesis	9	1	0	1	1-5	0,0%	66,7%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
IF-03	Type of testicular ascent device used in the clinical trial	9	1	0	9	5-9	66,7%	0,0%	Approprié - accord faible	Absence de consensus	Retenu - exclu du 2nd round
49	Ultrasound testicular volume	7	3	0	3	1-6	0,0%	57,1%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
IF-12	Systolic peak velocity of the penile arteries	5	5	0	2	1-4	0,0%	80,0%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
IF-13	Doppler ultrasound of the pampiniform plexus	5	5	0	2	1-4	0,0%	80,0%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
IF-14	Resistance index (RI) in the intratesticular arteries (more resistive flow)	4	6	0	2	1-4	0,0%	75,0%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
28	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) occurrence	8	2	0	1	1-9	12,5%	37,5%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
29	Endocrine disorders	8	2	0	4,5	1-9	12,5%	37,5%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
30	Skin and subcutaneous tissue disorders	9	1	0	6	1-9	44,4%	11,1%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
31	Cardiac disorders	9	1	0	3	1-9	22,2%	55,6%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
32	General disorders	9	1	0	5	1-9	11,1%	44,4%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
33	Infections and infestations	9	1	0	3	1-9	11,1%	55,6%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
34	Psychiatric disorders	8	2	0	6	1-9	37,5%	37,5%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
35	Renal and urinary disorders	9	1	0	5	1-9	33,3%	22,2%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
36	Reproductive system disorders	9	1	0	6	1-9	44,4%	22,2%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
37	Vascular disorders	7	2	1	1	1-9	14,3%	57,1%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
38	Investigations	7	2	1	3	1-6	0,0%	57,1%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
39	Others disorders	7	2	1	1	1-7	14,3%	57,1%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round



Tableau 8 : Résultats 1er tour – Sécurité

N°	Outcomes (english)	Number of vote	Number of NC	Number of NR	Median last round	Extreme values last round	% votes >6 last round	%votes <4 last round	Statut HAS	Statut COMET	Statut 2nd round
1	Caspase 3 activity	4	6	0	2	1-9	0,0%	25,0%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
2	Fructose in seminal plasma	5	5	0	2	1-9	0,0%	20,0%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
3	Acrosine activity in sperm	5	5	0	1	1-7	0,0%	20,0%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
4	Testicular biopsy : germ cells manifested degeneration with reduction in the number of spermatogonia and spermatocytes	7	3	0	5	1-9	0,0%	14,3%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
5	Epidermal growth factor (EGF) in seminal plasma	5	5	0	1	1-7	0,0%	20,0%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
6	Macrophage migration inhibitory factor (MIF) / Increased MIF has been associated with poor sperm motility	5	5	0	1	1-8	0,0%	20,0%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
7	DNA fragmentation index (DFI) by Sperm Chromatin Structure Assay	5	5	0	7	4-8	0,0%	0,0%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
8	High DNA stainability (HDS) by Sperm Chromatin Structure Assay	4	6	0	5	1-8	0,0%	25,0%	Indécision	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
9	Sperm concentration per mL (10 <sup>6</sup> /mL)	10	0	0	2	1-9	0,0%	10,0%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
10	sperm pH	6	4	0	1	1-3	0,0%	16,7%	Inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu - exclu du 2nd round
11	Sperm progressive motility (grades a + b)	9	1	0	1	1-9	0,0%	11,1%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
12	Normal morphology of spermatozoa	9	1	0	1	1-9	0,0%	11,1%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
13	Sperm volume	8	2	0	1	1-8	0,0%	12,5%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
14	Volume of the ejaculate	8	2	0	1,5	1-6	0,0%	12,5%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
IF-04	TMSC (Total motile sperm count)	8	1	1	1	1-9	0,0%	12,5%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
15	The L-carnitine level in ejaculate	6	4	0	2	1-5	0,0%	16,7%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
16	Blood serum levels of FSH	6	4	0	4,5	3-5	0,0%	16,7%	Indécision	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
17	Blood serum levels of LH	6	4	0	4,5	3-5	0,0%	16,7%	Indécision	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
18	Prolactin serum level	6	4	0	3,5	1-7	0,0%	16,7%	Indécision	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
19	The sum rate of abnormal chromosome number for chromosome 13,18,21,X,Y	5	5	0	5	1-9	0,0%	20,0%	Indécision	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
20	Percentage of morphologically abnormal spermatozoa	7	3	0	1	1-9	0,0%	14,3%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
21	Blood serum levels of testosterone	6	4	0	7	1-9	0,0%	16,7%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
IF-05	Inhibin B	4	6	0	3,5	1-9	0,0%	25,0%	Indécision	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
IF-06	Bioavailable Testosterone	6	4	0	5,5	1-9	0,0%	16,7%	Indécision	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
IF-11	Blood serum levels of Anti-Mullerian Hormon (AMH)	6	4	0	5	1-9	0,0%	16,7%	Indécision	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
22	Congenital abnormalities in babies after stopping	9	1	0	9	5-9	0,0%	0,0%	Approprié - accord faible	Absence de consensus	Retenu - exclu du 2nd round



N°	Outcomes (english)	Number of vote	Number of NC	Number of NR	Median last round	Extreme values last round	% votes >6 last round	%votes <4 last round	Statut HAS	Statut COMET	Statut 2nd round
23	Continuation of the method at one year	10	0	0	1	1-3	0,0%	10,0%	Inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu - exclu du 2nd round
24	Totale exposure time	9	1	0	6	1-9	0,0%	10,0%	Indécision	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
25	Daily duration of testicular ascent (=daily exposure time)	10	0	0	4	1-9	0,0%	10,0%	Indécision	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
26	Occurrence of an unplanned pregnancy while using the contraceptive method	10	0	0	8	1-9	0,0%	10,0%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
27	Miscarriages after stopping	9	1	0	8	1-9	0,0%	11,1%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
IF-01	Habits not constituting an exclusion criterion for the study but capable of affecting spermatogenesis (e.g., tobacco, alcohol...)	8	1	1	1	1-5	0,0%	12,5%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
IF-02	Occurrence during the study of events not constituting an exclusion criterion for the study but capable of affecting spermatogenesis	9	1	0	3	1-5	0,0%	11,1%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
IF-03	Type of testicular ascent device used in the clinical trial	7	3	0	7	1-9	0,0%	11,1%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
49	Ultrasound testicular volume	7	3	0	1	1-5	0,0%	14,3%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
IF-12	Systolic peak velocity of the penile arteries	5	5	0	4	2-7	0,0%	20,0%	Indécision	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
IF-13	Doppler ultrasound of the pampiniform plexus	5	5	0	4	2-7	0,0%	20,0%	Indécision	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
IF-14	Resistance index (RI) in the intratesticular arteries (more resistive flow)	4	6	0	4,5	2-7	0,0%	25,0%	Indécision	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
28	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) occurrence	8	2	0	9	6-9	0,0%	0,0%	Approprié - accord faible	Absence de consensus	Retenu - exclu du 2nd round
29	Endocrine disorders	8	2	0	7,5	4-9	0,0%	0,0%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
30	Skin and subcutaneous tissue disorders	9	1	0	5	1-9	0,0%	11,1%	Indécision	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
31	Cardiac disorders	9	1	0	3	1-9	0,0%	11,1%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
32	General disorders	9	1	0	6	2-9	0,0%	11,1%	Indécision	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
33	Infections and infestations	9	1	0	4	1-9	0,0%	11,1%	Indécision	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
34	Psychiatric disorders	8	2	0	6,5	2-9	0,0%	12,5%	Indécision	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
35	Renal and urinary disorders	9	1	0	8	1-9	0,0%	11,1%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
36	Reproductive system disorders	9	1	0	8	5-9	0,0%	0,0%	Approprié - accord faible	Absence de consensus	Retenu - exclu du 2nd round
37	Vascular disorders	7	2	1	8	2-9	0,0%	14,3%	Absence de consensus	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
38	Investigations	7	3	1	5	1-9	0,0%	14,3%	Indécision	Absence de consensus	A soumettre 2nd round
39	Others disorders	8	1	1	6	1-9	0,0%	14,3%	Indécision	Absence de consensus	A soumettre 2nd round



## 9- RESULTATS SECOND TOUR

Tableau 9 : Résultats 2nd tour - Réversibilité

N°	Outcomes (english)	Number of vote	Number of NC	Number of NR	Median last round	Extreme values last round	% votes >6 last round	% votes <4 last round	Statut 2nd round	Statut HAS	Statut COMET	Final status for Reversibility
1	Caspase 3 activity	2	0	0	4	3-5	0,0%	50,0%	A soumettre 2nd round	indécision	Absence de consensus	Absence de consensus
2	Fructose in seminal plasma	3	0	0	3	2-5	0,0%	66,7%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
3	Acrosine activity in sperm	2	1	1	4,5	4-5	0,0%	0,0%	A soumettre 2nd round	indécision	Absence de consensus	Absence de consensus
4	Testicular biopsy : germ cells manifested degeneration with reduction in the number of spermatogonia and spermatocytes	4	0	0	8	1-9	75,0%	25,0%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
5	Epidermal growth factor (EGF) in seminal plasma	3	0	1	4	1-4	0,0%	33,3%	A soumettre 2nd round	indécision	Absence de consensus	Absence de consensus
6	Macrophage migration inhibitory factor (MIF) / Increased MIF has been associated with poor sperm motility	2	1	1	2	1-3	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
7	DNA fragmentation index (DFI) by Sperm Chromatin Structure Assay	3	0	1	3	1-6	0,0%	66,7%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
8	High DNA stainability (HDS) by Sperm Chromatin Structure Assay	2	0	2	5,5	5-6	0,0%	0,0%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
9	Sperm concentration per mL (10 <sup>6</sup> /mL)	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu premier round
10	sperm pH	3	1	2	2	1-3	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
11	Sperm progressive motility (grades a + b)	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu premier round
12	Normal morphology of spermatozoa	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu premier round
Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round
14	Volume of the ejaculate	5	0	1	3	1-5	0,0%	80,0%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
IF-04	TMSC (Total motile sperm count)	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu premier round
15	The L-carnitine level in ejaculate	3	1	2	3	3-3	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
16	Blood serum levels of FSH	4	0	2	2	1-4	0,0%	75,0%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
17	Blood serum levels of LH	4	0	2	3	1-5	0,0%	50,0%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
18	Prolactin serum level	4	0	2	1,5	1-3	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
19	The sum rate of abnormal chromosome number for chromosome 13,18,21,X,Y	2	0	4	7	5-9	50,0%	0,0%	A soumettre 2nd round	approprié accord relatif	Absence de consensus	Retenu second round
20	Percentage of morphologically abnormal spermatozoa	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu premier round
21	Blood serum levels of testosterone	3	0	3	1	1-6	0,0%	66,7%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
IF-05	Inhibin B	2	0	4	5,5	2-9	50,0%	50,0%	A soumettre 2nd round	indécision	Absence de consensus	Absence de consensus
IF-06	Bioavailable Testosterone	3	0	3	2	1-2	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round

N°	Outcomes (english)	Number of vote	Number of NC	Number of NR	Median last round	Extreme values last round	% votes >6 last round	% votes <4 last round	Statut 2nd round	Statut HAS	Statut COMET	Final status for Reversibility
IF-11	Blood serum levels of Anti-Mullerian Hormon (AMH)	2	1	3	2	2-2	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
22	Congenital abnormalities in babies after stopping	4	0	2	9	7-9	100,0%	0,0%	A soumettre 2nd round	accord fort	Approprié	Retenu second round
23	Continuation of the method at one year	5	0	1	1	1-1	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
24	Totale exposure time	5	0	1	8	6-9	80,0%	0,0%	A soumettre 2nd round	approprié accord relatif	Approprié	Retenu second round
25	Daily duration of testicular ascent (=daily exposure time)	5	0	1	2	1-9	20,0%	60,0%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
26	Occurrence of an unplanned pregnancy while using the contraceptive method	5	0	1	1	1-3	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
27	Miscarriages after stopping	4	0	2	7,5	5-9	50,0%	0,0%	A soumettre 2nd round	approprié accord relatif	Absence de consensus	Retenu second round
IF-01	Habits not constituting an exclusion criterion for the study but capable of affecting spermatogenesis (e.g., tobacco, alcohol...)	4	0	2	7	1-8	50,0%	25,0%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
IF-02	Occurrence during the study of events not constituting an exclusion criterion for the study but capable of affecting spermatogenesis	4	0	2	6	4-8	50,0%	0,0%	A soumettre 2nd round	indécision	Absence de consensus	Absence de consensus
IF-03	Type of testicular ascent device used in the clinical trial	4	0	2	8,5	2-9	75,0%	25,0%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
49	Ultrasound testicular volume	3	0	3	3	2-3	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
IF-12	Systolic peak velocity of the penile arteries	1	0	5	1	1-1	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
IF-13	Doppler ultrasound of the pampiniform plexus	2	0	4	1	1-1	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
IF-14	Resistance index (RI) in the intratesticular arteries (more resistive flow)	1	0	5	2	2-2	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
28	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) occurrence	4	0	2	1	1-1	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
29	Endocrine disorders	4	0	2	1	1-3	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
30	Skin and subcutaneous tissue disorders	4	0	2	1	1-1	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
31	Cardiac disorders	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu premier round
32	General disorders	4	0	2	1	1-1	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
33	Infections and infestations	4	0	2	1	1-2	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
34	Psychiatric disorders	3	0	3	1	1-1	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
35	Renal and urinary disorders (ex : Urinary tract obstruction ; retention, incontinence...)	4	0	2	1	1-2	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
36	Reproductive system disorders	4	0	2	1	1-1	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round

N°	Outcomes (english)	Number of vote	Number of NC	Number of NR	Median last round	Extreme values last round	% votes >6 last round	% votes <4 last round	Statut 2nd round	Statut HAS	Statut COMET	Final status for Reversibility
37	Vascular disorders (ex : thromboembolism ; Hematoma ; lymphedema ; Ischemia...)	3	0	3	1	1-1	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round
Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round
IF-07	Achievement of the contraceptive threshold	4	0	2	1	1-2	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
40	Physical examination of genital organs	4	0	2	1	1-1	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
41	Intratesticular temperature	3	0	3	1	1-2	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
42	Rectal temperature	3	0	3	1	1-3	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
43	Pregnancy occurred after stopping the method	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu premier round
44	Fertily issues after stopping	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu premier round
45	Type of compliance	4	0	2	1	1-2	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
46	Testicular volume by orchidometer	3	0	3	3	1-3	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
47	Testicular volume by graduated pipette	3	0	3	2	1-3	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round
IF-08	Duration of testicular ascent before reaching the contraceptive threshold	5	0	1	1	1-4	0,0%	80,0%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
IF-09	Daily duration of the ascent during the activity period (orthostatism)	5	0	1	1	1-6	0,0%	80,0%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
IF-10	Daily duration of the ascent during sleep period (decubitus)	5	0	1	1	1-6	0,0%	80,0%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
FRF-01	Sexual quality of life mesurée par un outil validé	5	0	1	1	1-2	0,0%	100,0%	Proposé après 1er round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
FRF-02	Congenital anomaly in pregnancies while using the method or up to 6 months after stopping	5	0	1	3	1-9	40,0%	60,0%	Proposé après 1er round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
FRF-03	Spontaneous miscarriages in pregnancies during the use of the method or up to 6 months after stopping	5	0	1	3	1-9	20,0%	60,0%	Proposé après 1er round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus

Tableau 10 : Résultats 2nd tour - Efficacité

N°	Outcomes (english)	Number of vote	Number of NC	Number of NR	Median last round	Extreme values last round	% votes >6 last round	%votes < 4 last round	Statut 2nd round avant vote	Statut HAS	Statut COMET	Final status for Efficiency
1	Caspase 3 activity	2	0	0	2	1-3	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
2	Fructose in seminal plasma	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu premier round
3	Acrosine activity in sperm	2	1	1	2,5	1-4	0,0%	50,0%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
4	Testicular biopsy : germ cells manifested degeneration with reduction in the number of spermatogonia and spermatocytes	4	0	0	4	3-8	25,0%	50,0%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
5	Epidermal growth factor (EGF) in seminal plasma	3	0	1	3	3-4	0,0%	66,7%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
6	Macrophage migration inhibitory factor (MIF) / Increased MIF has been associated with poor sperm motility	2	1	1	3	2-4	0,0%	50,0%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
7	DNA fragmentation index (DFI) by Sperm Chromatin Structure Assay	3	0	1	1	1-2	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
8	High DNA stainability (HDS) by Sperm Chromatin Structure Assay	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu premier round
9	Sperm concentration per mL (10 <sup>6</sup> /mL)	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu premier round
10	sperm pH	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu premier round
11	Sperm progressive motility (grades a + b)	5	0	1	8	6-9	80,0%	0,0%	A soumettre 2nd round	approprié accord relatif	Approprié	Retenu second round
12	Normal morphology of spermatozoa	5	0	1	5	1-7	40,0%	20,0%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round
14	Volume of the ejaculate	5	0	1	2	1-3	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
IF-04	TMSC (Total motile sperm count)	4	0	2	8	7-9	100,0%	0,0%	A soumettre 2nd round	accord fort	Approprié	Retenu second round
15	The L-carnitine level in ejaculate	3	1	2	2	2-4	0,0%	66,7%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
16	Blood serum levels of FSH	4	0	2	2,5	1-4	0,0%	75,0%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
17	Blood serum levels of LH	4	0	2	2,5	1-4	0,0%	75,0%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
18	Prolactin serum level	4	0	2	1,5	1-2	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
19	The sum rate of abnormal chromosome number for chromosome 13,18,21,X,Y	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu premier round
20	Percentage of morphologically abnormal spermatozoa	3	0	3	4	1-6	0,0%	33,3%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
21	Blood serum levels of testosterone	3	0	3	1	1-1	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
IF-05	Inhibin B	2	0	4	2	2-2	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
IF-06	Bioavailable Testosterone	3	0	3	2	1-3	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
IF-11	Blood serum levels of Anti-Mullerian Hormon (AMH)	2	1	3	3	1-5	0,0%	50,0%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus

N°	Outcomes (english)	Number of vote	Number of NC	Number of NR	Median last round	Extreme values last round	% votes >6 last round	%votes < 4 last round	Statut 2nd round avant vote	Statut HAS	Statut COMET	Final status for Efficiency
22	Congenital abnormalities in babies after stopping	4	0	2	1	1-1	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
23	Continuation of the method at one year	5	0	1	1	1-7	20,0%	80,0%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
24	Totale exposure time	5	0	1	3	1-5	0,0%	80,0%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
25	Daily duration of testicular ascent (=daily exposure time)	5	0	1	8	6-9	60,0%	0,0%	A soumettre 2nd round	approprié accord relatif	Absence de consensus	Retenu second round
26	Occurrence of an unplanned pregnancy while using the contraceptive method	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu premier round
27	Miscarriages after stopping	4	0	2	1	1-2	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
IF-01	Habits not constituting an exclusion criterion for the study but capable of affecting spermatogenesis (e.g., tobacco, alcohol...)	4	0	2	1	1-1	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
IF-02	Occurrence during the study of events not constituting an exclusion criterion for the study but capable of affecting spermatogenesis	4	0	2	1,5	1-2	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
IF-03	Type of testicular ascent device used in the clinical trial	4	0	2	9	4-9	75,0%	0,0%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Approprié	Retenu second round
49	Ultrasound testicular volume	3	0	3	1	1-3	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
IF-12	Systolic peak velocity of the penile arteries	1	0	5	2	2-2	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
IF-13	Doppler ultrasound of the pampiniform plexus	2	0	4	1,5	1-2	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
IF-14	Resistance index (RI) in the intratesticular arteries (more resistive flow)	1	0	5	2	2-2	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
28	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) occurrence	4	0	2	1	1-1	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
29	Endocrine disorders	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu premier round
30	Skin and subcutaneous tissue disorders	4	0	2	1	1-1	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
31	Cardiac disorders	4	0	2	1	1-1	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
32	General disorders	4	0	2	1	1-1	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
33	Infections and infestations	4	0	2	1	1-2	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
34	Psychiatric disorders	3	0	3	1	1-1	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
35	Renal and urinary disorders (ex : Urinary tract obstruction ; retention, incontinence...)	4	0	2	1	1-1	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
36	Reproductive system disorders	4	0	2	1	1-1	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
37	Vascular disorders (ex : thromboembolism ; Hematoma ; lymphedema ; Ischemia...)	3	0	3	1	1-1	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round

N°	Outcomes (english)	Number of vote	Number of NC	Number of NR	Median last round	Extreme values last round	% votes >6 last round	%votes < 4 last round	Statut 2nd round avant vote	Statut HAS	Statut COMET	Final status for Efficiency
Supprimé suite au premier round	<b>Supprimé suite au premier round</b>	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round
Supprimé suite au premier round	<b>Supprimé suite au premier round</b>	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round
IF-07	<b>Achievement of the contraceptive threshold</b>	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu premier round
40	<b>Physical examination of genital organs</b>	4	0	2	1	1-1	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
41	<b>Intratesticular temperature</b>	3	0	3	6	3-9	33,3%	33,3%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
42	<b>Rectal temperature</b>	3	0	3	1	1-6	0,0%	66,7%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
43	<b>Pregnancy occured after stopping the method</b>	5	0	1	1	1-1	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
44	<b>Fertilly issues after stopping</b>	5	0	1	1	1-2	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
45	<b>Type of compliance</b>	4	0	2	8	5-9	75,0%	0,0%	A soumettre 2nd round	approprié accord relatif	Approprié	Retenu second round
46	<b>Testicular volume by orchidometer</b>	3	0	3	1	1-3	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
47	<b>Testicular volume by graduated pipette</b>	2	0	4	2	1-3	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
Supprimé suite au premier round	<b>Supprimé suite au premier round</b>	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round
IF-08	<b>Duration of testicular ascent before reaching the contraceptive threshold</b>	5	0	1	8	6-9	80,0%	0,0%	A soumettre 2nd round	approprié accord relatif	Approprié	Retenu second round
IF-09	<b>Daily duration of the ascent during the activity period (orthostatism)</b>	5	0	1	8	6-9	80,0%	0,0%	A soumettre 2nd round	approprié accord relatif	Approprié	Retenu second round
IF-10	<b>Daily duration of the ascent during sleep period (decubitus)</b>	5	0	1	8	6-9	80,0%	0,0%	A soumettre 2nd round	approprié accord relatif	Approprié	Retenu second round
FRF-01	<b>Sexual quality of life mesurée par un outil validé</b>	5	0	1	1	1-3	0,0%	100,0%	Proposé après 1er round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
FRF-02	<b>Congenital anomaly in pregnancies while using the method or up to 6 months after stopping</b>	5	0	1	1	1-9	20,0%	80,0%	Proposé après 1er round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
FRF-03	<b>Spontaneous miscarriages in pregnancies during the use of the method or up to 6 months after stopping</b>	5	0	1	1	1-9	20,0%	80,0%	Proposé après 1er round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus



Tableau 11 : Résultats 2nd tour - Tolérance/ Acceptabilité

N°	Outcomes (english)	Number of vote	Number of NC	Number of NR	Median last round	Extreme values last round	% votes >6 last round	% votes <4 last round	Statut 2nd round avant vote	Statut HAS	Statut COMET	Final status for Tolerance/acceptability
1	Caspase 3 activity	2	0	0	1	1-1	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
2	Fructose in seminal plasma	3	0	0	1	1-4	0,0%	66,7%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
3	Acrosine activity in sperm	2	0	1	1	1-1	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
4	Testicular biopsy : germ cells manifested degeneration with reduction in the number of spermatogonia and spermatocytes	4	0	0	1	1-1	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
5	Epidermal growth factor (EGF) in seminal plasma	3	0	1	1	1-4	0,0%	66,7%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
6	Macrophage migration inhibitory factor (MIF) / Increased MIF has been associated with poor sperm motility	2	1	1	2	1-3	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
7	DNA fragmentation index (DFI) by Sperm Chromatin Structure Assay	3	0	1	1	1-3	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
8	High DNA stainability (HDS) by Sperm Chromatin Structure Assay	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu premier round
9	Sperm concentration per mL (10 <sup>6</sup> /mL)	6	0	0	1	1-2	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
10	sperm pH	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu premier round
11	Sperm progressive motility (grades a + b)	5	0	1	1	1-2	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
12	Normal morphology of spermatozoa	5	0	1	1	1-1	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round
14	Volume of the ejaculate	5	0	1	1	1-3	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
IF-04	TMSC (Total motile sperm count)	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu premier round
15	The L-carnitine level in ejaculate	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu premier round
16	Blood serum levels of FSH	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu premier round
17	Blood serum levels of LH	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu premier round
18	Prolactin serum level	4	0	2	2,5	1-3	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
19	The sum rate of abnormal chromosome number for chromosome 13,18,21,X,Y	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu premier round
20	Percentage of morphologically abnormal spermatozoa	3	0	3	1	1-1	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
21	Blood serum levels of testosterone	3	0	3	5	1-7	33,3%	33,3%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
IF-05	Inhibin B	2	0	4	1	1-1	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
IF-06	Bioavailable Testosterone	3	0	3	1	1-7	33,3%	66,7%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
IF-11	Blood serum levels of Anti-Mullerian Hormon (AMH)	2	1	3	1	1-1	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round

N°	Outcomes (english)	Number of vote	Number of NC	Number of NR	Median last round	Extreme values last round	% votes >6 last round	% votes <4 last round	Statut 2nd round avant vote	Statut HAS	Statut COMET	Final status for Tolerance/acceptability
22	Congenital abnormalities in babies after stopping	4	0	2	6	1-9	50,0%	50,0%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
23	Continuation of the method at one year	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu premier round
24	Totale exposure time	5	0	1	7	5-9	60,0%	0,0%	A soumettre 2nd round	approprié accord relatif	Absence de consensus	Retenu second round
25	Daily duration of testicular ascent (=daily exposure time)	5	0	1	7	5-9	60,0%	0,0%	A soumettre 2nd round	approprié accord relatif	Absence de consensus	Retenu second round
26	Occurrence of an unplanned pregnancy while using the contraceptive method	5	0	1	3	1-9	40,0%	60,0%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
27	Miscarriages after stopping	4	0	2	7	1-9	50,0%	25,0%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
IF-01	Habits not constituting an exclusion criterion for the study but capable of affecting spermatogenesis (e.g., tobacco, alcohol...)	4	0	2	1	1-1	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
IF-02	Occurrence during the study of events not constituting an exclusion criterion for the study but capable of affecting spermatogenesis	4	0	2	1	1-1	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
IF-03	Type of testicular ascent device used in the clinical trial	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu premier round
49	Ultrasound testicular volume	3	0	3	3	1-6	0,0%	66,7%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
IF-12	Systolic peak velocity of the penile arteries	1	0	5	2	2-2	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
IF-13	Doppler ultrasound of the pampiniform plexus	2	0	4	2	2-2	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
IF-14	Resistance index (RI) in the intratesticular arteries (more resistive flow)	1	0	5	2	2-2	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
28	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) occurrence	4	0	2	3	1-7	25,0%	50,0%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
29	Endocrine disorders	4	0	2	4,5	2-9	50,0%	50,0%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
30	Skin and subcutaneous tissue disorders	4	0	2	8	3-9	75,0%	25,0%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
31	Cardiac disorders	4	0	2	3,5	1-9	25,0%	50,0%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
32	General disorders	4	0	2	4,5	2-9	25,0%	50,0%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
33	Infections and infestations	4	0	2	6	2-9	25,0%	25,0%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
34	Psychiatric disorders	3	0	3	6	2-9	33,3%	33,3%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
35	Renal and urinary disorders (ex : Urinary tract obstruction ; retention, incontinence...)	4	0	2	6,5	5-9	50,0%	0,0%	A soumettre 2nd round	indécision	Absence de consensus	Absence de consensus
36	Reproductive system disorders	4	0	2	7,5	5-9	75,0%	0,0%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Approprié	Retenu second round
37	Vascular disorders (ex : thromboembolism ; Hematoma ; lymphedema ; Ischemia...)	3	0	3	1	1-5	0,0%	66,7%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus

N°	Outcomes (english)	Number of vote	Number of NC	Number of NR	Median last round	Extreme values last round	% votes >6 last round	% votes <4 last round	Statut 2nd round avant vote	Statut HAS	Statut COMET	Final status for Tolerance/acceptability
Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round
Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round
IF-07	Achievement of the contraceptive threshold	4	0	2	4	2-9	25,0%	25,0%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
40	Physical examination of genital organs	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu premier round
41	Intratesticular temperature	3	0	3	1	1-1	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
42	Rectal temperature	3	0	3	1	1-1	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
43	Pregnancy occurred after stopping the method	5	0	1	5	1-9	20,0%	40,0%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
44	Fertily issues after stopping	5	0	1	4	1-9	20,0%	40,0%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
45	Type of compliance	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu - exclu du 2nd round	Retenu premier round
46	Testicular volume by orchidometer	3	0	3	2	1-5	0,0%	66,7%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
47	Testicular volume by graduated pipette	1	0	5	5	5-5	0,0%	0,0%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round
IF-08	Duration of testicular ascent before reaching the contraceptive threshold	5	0	1	5	4-9	40,0%	0,0%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
IF-09	Daily duration of the ascent during the activity period (orthostatism)	5	0	1	5	3-9	40,0%	20,0%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
IF-10	Daily duration of the ascent during sleep period (decubitus)	5	0	1	5	3-9	40,0%	20,0%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
FRF-01	Sexual quality of life mesurée par un outil validé	5	0	1	5	4-9	40,0%	0,0%	Proposé après 1er round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
FRF-02	Congenital anomaly in pregnancies while using the method or up to 6 months after stopping	5	0	1	7	5-9	60,0%	0,0%	Proposé après 1er round	approprié accord relatif	Absence de consensus	Retenu second round
FRF-03	Spontaneous miscarriages in pregnancies during the use of the method or up to 6 months after stopping	5	0	1	1	1-9	40,0%	0,0%	Proposé après 1er round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus

Tableau 12 : Résultats 2nd tour - Sécurité

N°	Outcomes (english)	Number of vote	Number of NC	Number of NR	Median last round	Extreme values last round	% votes >6 last round	% votes ≤4 last round	Statut 2nd round avant vote	Statut HAS	Statut COMET	Final status for Security
1	Caspase 3 activity	2	0	0	1,5	1-2	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
2	Fructose in seminal plasma	3	0	0	2	1-4	0,0%	66,7%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
3	Acrosine activity in sperm	2	1	1	1,5	1-2	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
4	Testicular biopsy : germ cells manifested degeneration with reduction in the number of spermatogonia and spermatocytes	4	0	0	1,5	1-5	0,0%	75,0%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
5	Epidermal growth factor (EGF) in seminal plasma	3	0	1	2	1-4	0,0%	66,7%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
6	Macrophage migration inhibitory factor (MIF) / Increased MIF has been associated with poor sperm motility	2	1	1	2,5	2-3	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
7	DNA fragmentation index (DFI) by Sperm Chromatin Structure Assay	4	0	2	8	6-8	50,0%	0,0%	A soumettre 2nd round	approprié accord relatif	Absence de consensus	Retenu second round
8	High DNA stainability (HDS) by Sperm Chromatin Structure Assay	2	0	2	6,5	5-8	50,0%	0,0%	A soumettre 2nd round	indécision	Absence de consensus	Absence de consensus
9	Sperm concentration per mL (10 <sup>6</sup> /mL)	6	0	0	2	2-6	0,0%	83,3%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
10	sperm pH	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu - exclu du 2nd round	Exclu premier round
11	Sperm progressive motility (grades a + b)	5	0	1	2	1-3	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
12	Normal morphology of spermatozoa	5	0	1	2	1-4	0,0%	80,0%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round
14	Volume of the ejaculate	5	0	1	2	1-3	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
IF-04	TMSC (Total motile sperm count)	4	0	2	3	1-3	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
15	The L-carnitine level in ejaculate	3	1	2	2	2-2	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
16	Blood serum levels of FSH	4	0	2	4	2-6	0,0%	50,0%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
17	Blood serum levels of LH	3	0	3	3	3-6	0,0%	66,7%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
18	Prolactin serum level	4	0	2	4	1-6	0,0%	50,0%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
19	The sum rate of abnormal chromosome number for chromosome 13,18,21,X,Y	2	0	4	5,5	2-9	50,0%	50,0%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
20	Percentage of morphologically abnormal spermatozoa	3	0	3	1	1-2	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
21	Blood serum levels of testosterone	3	0	3	5	2-7	33,3%	33,3%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
IF-05	Inhibin B	2	0	4	3,5	3-4	0,0%	50,0%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
IF-06	Bioavailable Testosterone	3	0	3	3	2-7	33,3%	66,7%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
IF-11	Blood serum levels of Anti-Mullerian Hormon (AMH)	2	1	3	1	1-1	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round



N°	Outcomes (english)	Number of vote	Number of NC	Number of NR	Median last round	Extreme values last round	% votes >6 last round	% votes <4 last round	Statut 2nd round avant vote	Statut HAS	Statut COMET	Final status for Security
Supprimé suite au premier round	<b>Supprimé suite au premier round</b>	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round
IF-07	<b>Achievement of the contraceptive threshold</b>	4	0	2	1	1-5	0,0%	75,0%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
40	<b>Physical examination of genital organs</b>	4	0	2	3,5	1-4	0,0%	50,0%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
41	<b>Intratesticular temperature</b>	3	0	3	1	1-3	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
42	<b>Rectal temperature</b>	3	0	3	1	1-1	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
43	<b>Pregnancy occured after stopping the method</b>	5	0	1	8	5-9	60,0%	0,0%	A soumettre 2nd round	approprié accord relatif	Absence de consensus	Retenu second round
44	<b>Fertily issues after stopping</b>	5	0	1	9	5-9	60,0%	0,0%	A soumettre 2nd round	approprié accord relatif	Absence de consensus	Retenu second round
45	<b>Type of compliance</b>	4	0	2	1	1-2	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
46	<b>Testicular volume by orchidometer</b>	3	0	3	2	1-4	0,0%	66,7%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
47	<b>Testicular volume by graduated pipette</b>	2	0	4	2,5	2-3	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
Supprimé suite au premier round	<b>Supprimé suite au premier round</b>	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round	Supprimé suite au premier round
IF-08	<b>Duration of testicular ascent before reaching the contraceptive threshold</b>	5	0	1	1	1-2	0,0%	100,0%	A soumettre 2nd round	inapproprié accord fort	Absence de consensus	Exclu second round
IF-09	<b>Daily duration of the ascent during the activity period (orthostatism)</b>	5	0	1	2	1-4	0,0%	60,0%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
IF-10	<b>Daily duration of the ascent during sleep period (decubitus)</b>	5	0	1	2	1-5	0,0%	60,0%	A soumettre 2nd round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
FRF-01	<b>Sexual quality of life mesurée par un outil validé</b>	5	0	1	1	1-9	20,0%	80,0%	Proposé après 1er round	absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus
FRF-02	<b>Congenital anomaly in pregnancies while using the method or up to 6 months after stopping</b>	5	0	1	9	7-9	100,0%	0,0%	Proposé après 1er round	accord fort	Approprié	Retenu second round
FRF-03	<b>Spontaneous miscarriages in pregnancies during the use of the method or up to 6 months after stopping</b>	5	0	1	6	5-9	80,0%	0,0%	Proposé après 1er round	absence de consensus	Approprié	Retenu second round

## 10- TABLEAU DU SET D'INDICATEURS

Tableau 13 : Set d'indicateurs détaillé

N°	Outcomes (english)	Indicateurs (french)	References (cf. sheet 'references')	Unit or modalities of responses	Standards or interpretations	Indicator type	Final status for Reversibility	Final status for Efficiency	Final status for Tolerance/Acceptability	Final status for Security
7	DNA fragmentation index (DFI) by Sperm Chromatin Structure Assay	Indice de fragmentation de l'ADN (DFI) mesuré par Sperm Chromatin Structure Assay	1,11,12,17,19,20,22,26,27,34,37	%	Between 15 and 30%, this index is considered relatively high. Above 30%, it is considered pathological. Standards to be defined with the laboratory associated with the clinical trial Thermal contraception by testicular lift and observation of an increase in DFI.	Laboratory examination	Absence de consensus	Exclu second round	Exclu second round	Retenu second round
9	Sperm concentration per mL (10 <sup>6</sup> /mL)	Concentration de spermatozoïdes dans le sperme	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 19, 21, 22, 26, 29, 31, 32, 33,	Number of sperm per mL	- oligospermia defined by the WHO in 2010: <15 million per mL - contraceptive threshold defined by the 2007 consensus conference: <1 million per mL - azoospermia: absence of sperm - oligospermie définie par l'OMS en 2010: <15 millions par mL - seuil contraceptif défini par la conférence de consensus de 2007 : <1 million par mL - azoospermie : absence de spermatozoïde	Laboratory examination	Retenu premier round	Retenu premier round	Exclu second round	Absence de consensus
11	Sperm progressive motility (grades a + b)	Pourcentage de spermatozoïdes ayant une mobilité progressive (type a ou b)	1,2,3,4,5,6,7,8,9,11,12,14,15,16,22,27,32,43	% of sperm with type a or b motility	Asthenospermia defined by WHO-2010: progressive motility type a-b: <32%	Laboratory examination	Retenu premier round	Retenu second round	Exclu second round	Exclu second round
12	Normal morphology of spermatozoa	Morphologie normale des spermatozoïdes	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,14,16,19,21,22,26,27,29,31,32,34	Normal or abnormal sperm volume	- normal morphology (WHO-2010 standard : > 4% according to the Kruger classification or > 15% according to the David classification modified by Auger and Eustache)	Laboratory examination	Retenu premier round	Absence de consensus	Exclu second round	Absence de consensus
IF-04	TMSC (Total motile sperm count)	Nombre total de spermatozoïdes mobiles	41	Number of motile sperm/ejaculate	Three prognostic groups can be discerned: couples with a TMSC <5, couples with a TMSC between 5 and 20 and couples with a TMSC of more than 20 x 10(6) spermatozoa	Laboratory examination	Retenu premier round	Retenu second round	Exclu premier round	Exclu second round
19	The sum rate of abnormal chromosome number for chromosome 13,18,21,XY	Taux de spermatozoïdes aneuploïdes évalué par méthode FISH sur les chromosomes 13, 18, 21, X, Y	12,17,26,34,	% of aneuploid sperm	Standards/interpretation to be defined with the laboratory associated with the clinical trial Exposure to heat of the testes increases the rate of aneuploidy.	Laboratory examination	Retenu second round	Exclu premier round	Exclu premier round	Absence de consensus
20	Percentage of morphologically abnormal spermatozoa	Taux de spermatozoïdes morphologiquement anormaux	1,2,3,4,5,6,7,8,9,12,16,19,22,32,33,	% of morphologically abnormal sperm	Presence of teratospermia if the rate of abnormal spermatozoa is higher than the norm linked to the counting technique used (either Kruger or modified David).	Laboratory examination	Retenu premier round	Absence de consensus	Exclu second round	Exclu second round
22	Congenital abnormalities in babies after stopping	Anomalies congénitales chez les enfants nés après 6 mois d'arrêt d'utilisation de la CRT (Contraception Thermique par Remontée Testiculaire)	4	Presence or absence and nature of anomalies	No standards To be compared on a case by case basis according to the epidemiology of the anomalies observed	Interrogatory	Retenu second round	Exclu second round	Absence de consensus	Retenu premier round
23	Continuation of the method at one year	Continuation de la méthode à 1 an	35	Yes/No	Continuity of the method at 1 year demonstrates good tolerance/acceptability	Interrogatory	Exclu second round	Absence de consensus	Retenu premier round	Exclu premier round
24	Totale exposure time	Durée de la pratique de la remontée testiculaire (=durée totale d'exposition)	14	in months		Interrogatory	Retenu second round	Absence de consensus	Retenu second round	Absence de consensus
25	Daily duration of testicular ascent (=daily exposure time)			hours/24h	Duration recommended in the Mieuxset protocol: 15 hours/day	Interrogatory	Absence de consensus	Retenu second round	Retenu second round	Absence de consensus
26	Occurrence of an unplanned pregnancy while using the contraceptive method			- No - Yes, in a context of theoretical observance (theoretical effectiveness) - Yes, in a context of practical observance (practical effectiveness) - Yes, in a context of abandonment of non-compliance	- Theoretical observance is considered as perfect compliance with the contraceptive protocol by testicular lift, without forgetting or contraceptive breakage. - Practical compliance consists of imperfect compliance with the protocol with infrequent contraceptive interruptions and covered by back-up contraceptive strategies. - Non-compliance consists of contraceptive interruptions that are too frequent and/or not covered by emergency contraceptive strategies.	Interrogatory	Exclu second round	Retenu premier round	Absence de consensus	Absence de consensus
27	Miscarriages after stopping	Survenue d'une interruption spontanée de grossesse planifiée (FCS, MFUI) après 6 d'arrêt de la méthode	4,7	Yes/No	The occurrence of spontaneous termination of planned pregnancy (spontaneous miscarriage / fetal death in utero) after stopping the method is an element against the confidence attributed to the reversibility that can be attributed to thermal contraception by testicular lift.	Interrogatory	Retenu second round	Exclu second round	Absence de consensus	Retenu premier round

N°	Outcomes (english)	Indicateurs (french)	References (cf. sheet 'references')	Unit or modalities of responses	Standards or interpretations	Indicator type	Final status for Reversibility	Final status for Efficiency	Final status for Tolerance/ Acceptability	Final status for Security
IF-03	Type of testicular ascent device used in the clinical trial	Type de dispositif de remontée testiculaire utilisé dans l'essai clinique	40,43	Describe the device(s) used in the clinical trial	Currently, 3 devices are in use: - silicone ring - jockstrap - specific textile underwear	Interrogatory	Absence de consensus	Retenu second round	Retenu premier round	Absence de consensus
28	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) occurrence	Effets secondaires d'ordre néoplasme selon la common terminology	22,23,25,29,	<a href="#">CTCAEV5.0</a> Term	The occurrence of testicular cancer is an element against the confidence attributed to the safety of thermal contraception by testicular lift.	Clinical follow-up	Exclu second round	Exclu second round	Absence de consensus	Retenu premier round
29	Endocrine disorders	Effets secondaires d'ordre endocrinien selon la common terminology	2,12,13,15,2 6,31,36	<a href="#">CTCAEV5.0</a> Term		Clinical follow-up	Exclu second round	Exclu premier round	Absence de consensus	Retenu second round
30	Skin and subcutaneous tissue disorders	Effets secondaires d'ordre affections de la peau et du tissu sous cutanée selon la common terminology	25,26,28,29, 43,	<a href="#">CTCAEV5.0</a> Term		Clinical follow-up	Exclu second round	Exclu second round	Absence de consensus	Retenu second round
32	General disorders	Effets secondaires d'ordre général selon la common terminology	4,5,7,11,12.1 6,22,23,25,2 6,28,29,30,3 4,43,	<a href="#">CTCAEV5.0</a> Term		Clinical follow-up	Exclu second round	Exclu second round	Absence de consensus	Retenu second round
35	Renal and urinary disorders (ex : Urinary tract obstruction ; retention, incontinence...)	Effets secondaires d'ordre rénal et urinaire selon la common terminology (ex : obstruction urinaire, rétention urinaire, incontinence...)	29,34,	<a href="#">CTCAEV5.0</a> Term		Clinical follow-up	Exclu second round	Exclu second round	Absence de consensus	Retenu premier round
36	Reproductive system disorders	Effets secondaires d'ordre système reproductif selon la common terminology	4,5,11,12,16, 22,23,25,26, 28,29,30,33, 34,	<a href="#">CTCAEV5.0</a> Term		Clinical follow-up	Exclu second round	Exclu second round	Retenu second round	Retenu premier round
IF-07	Achievement of the contraceptive threshold	Atteinte du seuil contraceptif	Initial feedback of panel ; 21 ; 26 ; 32 ;	Yes/No	Today, the contraceptive threshold is <1 million, but this may change, and the scientifically validated definition at the time of the clinical trial will need to be used	Clinical follow-up	Exclu second round	Retenu premier round	Absence de consensus	Absence de consensus
43	Pregnancy occurred after stopping the method	Survenue d'une grossesse après arrêt de la méthode	31	Yes/No	The occurrence of a planned pregnancy after stopping thermal contraception by testicular lift provides confidence in the reversibility of the method	Clinical follow-up	Retenu premier round	Exclu second round	Absence de consensus	Retenu second round
44	Fertily issues after stopping	Troubles de la fertilité après l'arrêt de l'exposition	26	Yes/No	Infertility is defined by the World Health Organization (WHO) as the inability of a couple to achieve conception and carry a pregnancy to term after one year or more of regular, unprotected sexual intercourse for women under 35 and after six months for women over 35.	Clinical follow-up	Retenu premier round	Exclu second round	Absence de consensus	Retenu second round
45	Type of compliance	Type d'observance	Research team proposal	Theoretical observance Practical observance Non-compliance	- Theoretical observance is considered as perfect compliance with the contraceptive protocol by testicular lift, without forgetting or contraceptive breakage. - Practical compliance consists of imperfect compliance with the protocol with infrequent contraceptive interruptions and covered by back-up contraceptive strategies. - Non-compliance consists of contraceptive interruptions that are too frequent and/or not covered by emergency contraceptive strategies.	Clinical follow-up	Exclu second round	Retenu second round	Retenu premier round	Exclu second round
IF-08	Duration of testicular ascent before reaching the contraceptive threshold	Durée de remontée testiculaire avant atteinte du seuil contraceptif	40, 43,	Weeks		Clinical follow-up	Absence de consensus	Retenu second round	Absence de consensus	Exclu second round
IF-09	Daily duration of the ascent during the activity period (orthostatism)	Durée quotidienne de la remontée en période d'activité (orthostatisme)	Initial feedback of panel	hours/day		Clinical follow-up	Absence de consensus	Retenu second round	Absence de consensus	Absence de consensus
IF-10	Daily duration of the ascent during sleep period (decubitus)	Durée quotidienne de la remontée en période de sommeil (décubitus)	Initial feedback of panel	hours/day		Clinical follow-up	Absence de consensus	Retenu second round	Absence de consensus	Absence de consensus
FRF-02	Congenital anomaly in pregnancies while using the method or up to 6 months after stopping	Anomalie congénitale chez les grossesses pendant la CTRT (contraception thermique par remontée testiculaire) ou jusqu'à 6 mois après l'arrêt	Feedback 1st round of panel	Presence or absence and nature of anomalies		Clinical follow-up	Absence de consensus	Absence de consensus	Retenu second round	Retenu second round
FRF-03	Spontaneous miscarriages in pregnancies during the use of the method or up to 6 months after stopping	Fausse couches spontanées chez les grossesses pendant utilisation de la méthode ou jusqu'à 6 mois après l'arrêt	Feedback 1st round of panel	Yes/No		Clinical follow-up	Absence de consensus	Absence de consensus	Absence de consensus	Retenu second round



## Table des illustrations

---

### FIGURES

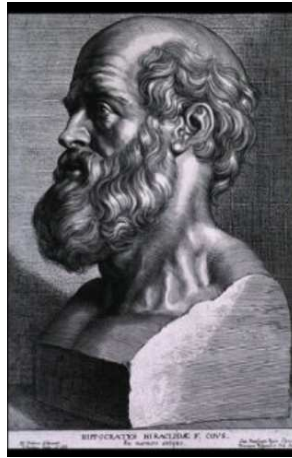
Figure 1 : Diagramme de flux du processus de sélection de la documentation pertinente dans la revue systématique .....	23
Figure 2 : Flow chart du déroulé des votes Delphi .....	25

### TABLEAUX

Tableau 1 : Liste des mots clés utilisés dans la revue de littérature .....	18
Tableau 2 : Résultats finaux .....	27
Tableau 3 : Résultat des votes – Tableau des indicateurs retenus .....	28
Tableau 4 : Références .....	48
Tableau 5 : Résultats 1er tour - Réversibilité .....	53
Tableau 6 : Résultats 1er tour - Efficacité .....	56
Tableau 7 : Résultats 1er tour - Tolérance / Acceptabilité .....	59
Tableau 8 : Résultats 1er tour – Sécurité .....	62
Tableau 9 : Résultats 2nd tour - Réversibilité .....	65
Tableau 10 : Résultats 2nd tour - Efficacité .....	68
Tableau 11 : Résultats 2nd tour - Tolérance/ Acceptabilité .....	71
Tableau 12 : Résultats 2nd tour - Sécurité .....	74
Tableau 13 : Set d'indicateurs détaillé .....	77

## Serment d'Hippocrate

---



En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate,  
Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires. Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

## Références

---

1.

Moreau C, Bohet A. Frequency and correlates of unintended pregnancy risk perceptions. *Contraception*. août 2016;94(2):152-9.

2.

Gynécologie Obstétrique Pratique [Internet]. 2020 [cité 4 mars 2024]. La pilule contraceptive pour l'homme : est-ce pour bientôt ? Disponible sur: <https://www.gynecologie-pratique.com/journal/article/005397-pilule-contraceptive-lhomme-est-ce-bientot>

3.

AFP G avec. Geo.fr. 2022 [cité 12 mars 2024]. Droits des femmes : les grandes dates du droit à la contraception en France. Disponible sur: <https://www.geo.fr/histoire/droits-des-femmes-les-grandes-dates-du-droit-a-la-contraception-en-france-208639>

4.

Bajos N, Bohet A, Le Guen M, Moreau C. La contraception en France : nouveau contexte, nouvelles pratiques ? [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2012 [cité 22 mai 2019]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/la-contraception-en-france-nouveau-contexte-nouvelles-pratiques/3674/>

5.

Lissner, EA. (2006). Frontiers in nonhormonal male contraception: The next step. *Male Contraception Information Project*.

6.

Rock J, Robinson D. Effect of induced intrascrotal hyperthermia on testicular function in man. *Am J Obstet Gynecol*. 1965 Nov 15;93(6):793-801. doi: 10.1016/0002-9378(65)90080-3. PMID: 5845213.

7.

Robinson D, Rock J. Intrascrotal hyperthermia induced by scrotal insulation: effect on spermatogenesis. *Obstet Gynecol*. 1967 Feb;29(2):217-23. PMID: 6018169.

8.

Robinson D, Rock J, Menkin MF. Control of human spermatogenesis by induced changes of intrascrotal temperature. JAMA. 1968 Apr 22;204(4):290-7. PMID: 5694622.

9.

Mieusset R, Grandjean H, Mansat A, Pontonnier F. Inhibiting effect of artificial cryptorchidism on spermatogenesis. Fertil Steril. 1985 Apr;43(4):589-94. doi: 10.1016/s0015-0282(16)48502-x. PMID: 3987927.

10.

Mieusset R, Bujan L, Mansat A, Pontonnier F, Grandjean H. Hyperthermia and human spermatogenesis: enhancement of the inhibitory effect obtained by 'artificial cryptorchidism'. Int J Androl. 1987 Aug;10(4):571-80. doi: 10.1111/j.1365-2605.1987.tb00356.x. PMID: 2888735.

11.

Mieusset R, Bujan L, Mansat A, Grandjean H, Pontonnier F. Heat induced inhibition of spermatogenesis in man. Adv Exp Med Biol. 1991;286:233-7. doi: 10.1007/978-1-4684-5913-5\_26. PMID: 2042508.

12.

Soufir, J.C., Mieusset, R. Guide pratique d'une contraception masculine hormonale ou thermique. Basic Clin. Androl. 22, 211–215 (2012). <https://doi.org/10.1007/s12610-012-0192-1>

13.

Instructions for use: fitting and removing the ring - Manufacturer's instructions  
<https://thoreme.com/wp-content/uploads/2022/04/Mode-demploi-pose-et-retrait-ANDRO-SWITCH.pdf>

14.

Michon E. Contraception masculine : quand les hommes s'y mettent. Le Monde. Published on 10 January 2022 at 05:00 <https://podcasts.lemonde.fr/lheure-du-monde/202201100100-contraception-masculine-quand-les-hommes-sy-mettent>

15.

50 Santolaria N. Et si la contraception était aussi l'affaire des hommes ? Le Monde. Published on 13 November 2021 [https://www.lemonde.fr/m-perso/article/2021/11/13/parentologie-et-si-la-contraception-etait-aussi-l-affaire-des-hommes\\_6101909\\_4497916.html](https://www.lemonde.fr/m-perso/article/2021/11/13/parentologie-et-si-la-contraception-etait-aussi-l-affaire-des-hommes_6101909_4497916.html)

16.

Daumas C. Contraception masculine: un acte d'amour militant. Libération. Published on 8 February 2022. [https://www.liberation.fr/culture/photographie/contraception-masculine-un-acte-damour-militant-20220208\\_WVA2AIPVVFBQXHZC6DUTNAQU54/](https://www.liberation.fr/culture/photographie/contraception-masculine-un-acte-damour-militant-20220208_WVA2AIPVVFBQXHZC6DUTNAQU54/)

17.

ANSM [Internet]. [cité 29 août 2023]. Actualité - Décision du 10/12/2021 - Dispositifs médicaux Andro-switch - Société THOREME\*. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/decision-du-10-12-2021-dispositifs-medicaux-andro-switch-societe-thoreme>

18.

Kennedy W p., Kaminski J m., Van Der Ven H h., Jeyendran R s., Reid D s., Blackwell J, et al. A Simple, Clinical Assay to Evaluate The Acrosin Activity of Human Spermatozoa. Journal of Andrology. 1989;10(3):221-31.

19.

Amouroux M, Mieusset R, Desbriere R, Opinel P, Karsenty G, Paci M, et al. Are men ready to use thermal male contraception? Acceptability in two French populations: New fathers and new providers. PLoS One. 29 mai 2018;13(5):e0195824.

20.

Fang ZY, Xiao W, Chen SR, Zhang MH, Qiu Y, Liu YX. Biologic response of sperm and seminal plasma to transient testicular heating. FBL. 1 juin 2019;24(8):1401-25.

21.

Durairajanayagam D, Agarwal A, Ong C. Causes, effects and molecular mechanisms of testicular heat stress. Reproductive BioMedicine Online. 1 janv 2015;30(1):14-27.

22.

Zhang MH, Zhang AD, Shi ZD, Wang LG, Qiu Y. Changes in Levels of Seminal Nitric Oxide Synthase, Macrophage Migration Inhibitory Factor, Sperm DNA Integrity and Caspase-3 in Fertile Men after Scrotal Heat Stress. PLOS ONE. 29 oct 2015;10(10):e0141320.

23.

mouvement. mouvement. [cité 29 août 2023]. CONTRACEPTION MASCULINE : LA COMMUNAUTÉ DE L'ANNEAU. Disponible sur: <https://www.mouvement.net/contraception-masculine-la-communauté-de-l-anneau>

24.

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

25.

Tristan B. Contraception masculine thermique : revue de la littérature et étude de la population nantaise. 2023. 1 vol. (57 f.).

26.

Joan D. Contraception masculine thermique : revue systématique de la littérature. 2020. 1 vol. (75 p.).

27.

Joubert S, Lisfranc UJM (Saint ÉF de médecine J. Contraception masculine thermique: étude des motivations, choix et satisfaction auprès des utilisateurs. 2021. book.

28.

Mieusset R, Bujan L, Mansat A, Pontonnier F. Contraception thermique de l'homme. Androl. sept 1996;6(3):266-73.

29.

Setchell BP. Contraception: Possible physiological bases for contraceptive techniques in the male\*. Human Reproduction. 1 juin 1994;9(6):1081-7.

30.

Zhang MH, Zhai LP, Fang ZY, Li AN, Xiao W, Qiu Y. Effect of scrotal heating on sperm quality, seminal biochemical substances, and reproductive hormones in human fertile men. Journal of Cellular Biochemistry. 2018;119(12):10228-38.

31.

Mieusset R, Bujan L, Mansat A, Pontonnier F, Grandjean H. Effects of artificial cryptorchidism on sperm morphology\*. Fertility and Sterility. 1 janv 1987;47(1):150-5.

32.

Mieusset R, Casares PQ, Partida LGS, Sowerbutts SF, Zupp JL, Setchell BP. Effects of heating the testes and epididymides of rams by scrotal insulation on fertility and embryonic mortality in ewes inseminated with frozen semen. Reproduction. 1 mars 1992;94(2):337-43.

33.

Li Z, Tian J, Cui G, Wang M, Yu D. Effects of local testicular heat treatment on Leydig cell hyperplasia and testosterone biosynthesis in rat testes. Reprod Fertil Dev. 11 août 2016;28(9):1424-32.

34.

Guidarelli Manon ; sous la direction de Célia Basurko. Enquête transversale sur les dispositifs de contraception par remontée testiculaire : sécurité, acceptabilité, efficacité.

35.

Edouard Macé de Gastines ; sous la direction de Mme le Dr. Christelle Chamant. Google Docs. [cité 4 mars 2024]. ETUDE QUALITATIVE : L'OPINION DES HOMMES DE 18 à 33 ANS SUR L'UTILISATION POTENTIELLE D'UNE CONTRACEPTION MASCULINE THERMIQUE PAR REMONTEE TESTICULAIRE.pdf. Disponible sur: [https://drive.google.com/file/d/1fpGOpkCMf1JEqHm0GNlty4iIJFPEw5/view?usp=drive\\_link&usp=embed\\_facebook](https://drive.google.com/file/d/1fpGOpkCMf1JEqHm0GNlty4iIJFPEw5/view?usp=drive_link&usp=embed_facebook)

36.

Baran C, Sevaz M. Évaluation d'un guide de contraception masculine thermique pour une utilisation pratique en consultation par des médecins généralistes d'Isère, Savoie et Haute-Savoie.

37.

Carlsen E. History of febrile illness and variation in semen quality. Human Reproduction. 1 oct 2003;18(10):2089-92.

38.

Toulis KA, Iliadou PK, Venetis CA, Tsametis C, Tarlatzis BC, Papadimas I, et al. Inhibin B and anti-Müllerian hormone as markers of persistent spermatogenesis in men with non-obstructive azoospermia: a meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Human Reproduction Update*. 1 nov 2010;16(6):713-24.

39.

Morlet M. Google Docs. [cité 4 mars 2024]. La communauté de l'anneau Étude d'une innovation en contraception par remontée testiculaire – l'Andro-switch – et de ses effets.pdf. Disponible sur: [https://drive.google.com/file/d/17o2KwYCbAD80UWcDzs949Uhdmdj63LWV/view?usp=drive\\_link&usp=embed\\_facebook](https://drive.google.com/file/d/17o2KwYCbAD80UWcDzs949Uhdmdj63LWV/view?usp=drive_link&usp=embed_facebook)

40.

Travers F, Vallet W. La contraception testiculaire thermique: une méthode contraceptive encore trop peu connue: étude descriptive auprès des médecins généralistes d'Auvergne-Rhône-Alpes par questionnaire auto-administré.

41.

Mieusset R. Les essais de contraception masculine par la chaleur. In: Soufir JC, Mieusset R, éditeurs. *La contraception masculine* [Internet]. Paris: Springer; 2013 [cité 4 mars 2024]. p. 77-91. (L'homme dans tous ses états). Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0346-3\\_6](https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0346-3_6)

42.

Bonde JP. Male reproductive organs are at risk from environmental hazards. *Asian Journal of Andrology*. mars 2010;12(2):152.

43.

Abdelhamid MHM, Walschaerts M, Ahmad G, Mieusset R, Bujan L, Hamdi S. Mild experimental increase in testis and epididymis temperature in men: effects on sperm morphology according to spermatogenesis stages. *Translational Andrology and Urology*. déc 2019;8(6):651.

44.

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

45.



Practice and development of male contraception: European Academy of Andrology and American Society of Andrology guidelines. [cité 4 mars 2024]; Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/andr.13525>

46.

Wallach EE, Kandeel FR, Swerdloff RS. Role of temperature in regulation of spermatogenesis and the use of heating as a method for contraception. *Fertility and Sterility*. 1 janv 1988;49(1):1-23.

47.

Zhang MH, Shi ZD, Yu JC, Zhang YP, Wang LG, Qiu Y. Scrotal heat stress causes sperm chromatin damage and cysteinyl aspartate-specific proteinases 3 changes in fertile men. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. mai 2015;32(5):747.

48.

CHABBERT-BUFFET N. Google Docs. [cité 4 mars 2024]. Se contracepter étude phénoménologique CRT.pdf. Disponible sur: [https://drive.google.com/file/d/10kNc66gwPnHwexvxY406nkjOJ64wliXO/view?usp=drive\\_link&usp=embed\\_facebook](https://drive.google.com/file/d/10kNc66gwPnHwexvxY406nkjOJ64wliXO/view?usp=drive_link&usp=embed_facebook)

49.

Dada R, Gupta NP, Kucheria K. Spermatogenic arrest in men with testicular hyperthermia. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis*. 2003;23(S1):235-43.

50.

Ahmad G. Température et spermatogenèse chez l'homme : conséquences potentielles d'une hyperthermie modérée des testicules et des épидидymes sur l'intégrité du génome des spermatozoïdes [Internet] [These de doctorat]. Toulouse 3; 2011 [cité 4 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.theses.fr/2011TOU30173>

51.

Robinson BR, Netherton JK, Ogle RA, Baker MA. Testicular heat stress, a historical perspective and two postulates for why male germ cells are heat sensitive. *Biological Reviews*. 2023;98(2):603-22.

52.

A Shafik. Google Docs. [cité 4 mars 2024]. Testicular suspension as a method of male contraception: technique and results.pdf. Disponible sur: [https://drive.google.com/file/d/1oy9FYAJP-C5p5JqOZFOU3hGvP6VxV-pg/view?usp=drive\\_link&usp=embed\\_facebook](https://drive.google.com/file/d/1oy9FYAJP-C5p5JqOZFOU3hGvP6VxV-pg/view?usp=drive_link&usp=embed_facebook)

53.

Morgentaler A, Stahl BC, Yin Y. Testis and Temperature: An Historical, Clinical, and Research Perspective. *Journal of Andrology*. 1999;20(2):189-95.

54.

Setchell BP. The Parkes Lecture Heat and the testis. *Reproduction*. 1 nov 1998;114(2):179-94.

55.

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

56.

Hamilton JAM, Cissen M, Brandes M, Smeenk MJM, de Bruin JP, Kremer JAM, et al. Total motile sperm count: a better indicator for the severity of male factor infertility than the WHO sperm classification system. *Human Reproduction*. 1 mai 2015;30(5):1110-21.

## Résumé

---

**Contexte :** Le développement de nouvelles offres de contraception masculine est une réponse à plusieurs enjeux : réduction du nombre de grossesse non planifiées, réduction des inégalités entre les femmes et les hommes concernant la responsabilité de la contraception et l'opportunité pour améliorer la santé des hommes. Parmi les méthodes de contraception masculine dont le développement est prometteur, la contraception thermique par remontée testiculaire (CTRT) nécessite d'être validée par des essais cliniques confirmant sa sécurité, son efficacité, sa tolérance et sa réversibilité. **Objectif :** Notre étude a pour but de créer un set international d'indicateurs standardisés communs en matière d'efficacité, tolérance, sécurité et réversibilité pour tous les essais cliniques évaluant la CTRT. **Matériel et méthode :** Nous avons suivi la méthode de The COMET initiative, plateforme internationale de référence sur la création de set d'indicateurs. Une revue de la littérature internationale a permis d'établir un catalogue d'indicateurs, soumis à une procédure de consensus formalisé (méthode Delphi). Le panel des experts était constitué de professionnels de santé, de chercheurs et/ou universitaires impliqués dans un, ou plusieurs domaines liés à la CTRT, et de patients-usagers de CTRT. **Résultats :** La revue de la littérature internationale a permis d'identifier 43 références ainsi qu'un total de 62 indicateurs que nous avons étudiés sur 4 domaines que sont la réversibilité, l'efficacité, la tolérance/réversibilité et la sécurité ce qui fait 264 items au total. Initialement 25 experts ont répondu favorablement pour participer au tour de vote mais un total de 6 experts a finalement participé aux deux tours de vote. L'étude s'est déroulée du 11/01/2024 au 01/03/2024. Au terme des deux tours Delphi, 42 items ont été retenus sur les 248 proposés, répartis en 29 indicateurs sur les 62 indicateurs proposés. **Discussion :** La participation relativement faible des experts pourrait soulever des questions quant à la représentativité du consensus obtenu. Les défis méthodologiques liés aux critères de consensus soulignent l'importance de poursuivre les efforts de recherche pour optimiser l'évaluation de cette méthode contraceptive prometteuse. **Conclusion :** Nous avons établi une liste de 29 indicateurs pertinents pour évaluer la réversibilité, l'efficacité, la tolérance/acceptabilité, et la sécurité de la CTRT. Ces indicateurs relèvent soit du suivi clinique, soit de l'interrogatoire, soit d'examens de laboratoires. Aussi les spécialistes en soins primaires et leurs structures de soins ambulatoires apparaissent comme en capacité de mener des essais cliniques d'évaluation de la CTRT. Ce set a vocation à être proposé à la publication sur le site du The Comet Initiative afin que la communauté scientifique internationale s'en saisisse lors de la rédaction des protocoles des essais cliniques portant sur la CTRT. L'utilisation systématique de ces différents indicateurs permettra comparaisons entre les études, et facilitera l'agrégation des données des essais cliniques en méta-analyses. Espérons que cet outil « clé en main » sera de nature à faciliter le développement de la recherche sur la CTRT.

---

**Titre en anglais:** CREATION OF AN INTERNATIONAL SET OF INDICATORS FOR USE IN CLINICAL STUDIES ON THERMAL CONTRACEPTION BY TESTICULAR LIFT. REVIEW OF INTERNATIONAL LITERATURE AND FORMALIZED CONSENSUS.

**Mots clés :** " contraception " ; " testicule " ; " thermique "

**Médecine générale, 2024**

---

**ADRESSE DE L'UFR**

FACULTÉ DE MÉDECINE - 28 Av. de Valombrose, 06107 Nice, France