TRANSCRIPTASE
Revue critique
de l'actualité scientifique internationale
sur le VIH
et les virus des hépatites

n°65 - mai 98

MICROBICIDES

Tolérance du nonoxynol-9 : résultats mitigés chez des volontaires saines

Laurent Bélec
Laboratoire de virologie et Inserm U430 - Hôpital Broussais (Paris)

Safety evaluation of nonoxynol-9 gel in women at low risk of HIV infection
Van Damme L., Niruthisard S., Atisook R., Boer K., Dally L., Laga M., Lange J.M.A., Karam M., Perriens J.H.
AIDS, 1998, 12, 433-437

Safety study of nonoxynol-9 as a vaginal microbicides : Evidence of adverse effects
Stafford M.K., Ward H., Flanagan A., Rosenstein I.J., Taylor-Robinson D., Smith J.R., Weber J., Kitchen V.S.
Journal of AIDS & Human Retrovirology, 1998, 17, 327-331

Deux études sur la tolérance vaginale du nonoxynol-9 parviennent à des résultats opposés. Les composés virucides, s'ils font preuve d'une remarquable efficacité antivirale in vitro, sont potentiellement cytotoxiques. Leur utilisation répétée risquerait d'entraîner des microlésions muqueuses et devront

probablement être utilisés à des concentrations suboptimales.

Le développement d'un microbicide vaginal peut être conçu en trois étapes **(1)**. En premier lieu, la molécule doit s'avérer efficace in vitro, contre le VIH et éventuellement contre d'autres micro-organismes; son pouvoir spermicide doit être évalué; la cytotoxicité in vitro (CC50: concentration de la molécule réduisant de 50% la viabilité d'un stock de cellules infectées par le VIH après 5 jours en présence de la molécule) devra être comparée à sa concentration inhibitrice de la réplication du VIH (CI50: concentration de la molécule réduisant de 50% la production virale d'une culture de VIH), afin de définir un index de sélectivité (ratio CC50/CI50). La seconde étape est d'étudier la tolérance du produit in vivo sur des volontaires saines; cette étape, essentielle, devra démontrer l'absence de lésions significatives à l'examen colposcopique du cervix au cours d'une utilisation répétée et régulière (minimum de 14 jours). Enfin, la validation in vivo des microbicides vaginaux peut alors être envisagée; elle nécessite des essais d'efficacité dans des populations à haut risque (phase III) ; ceux-ci sont tout à la fois indispensables, difficiles à mener et coûteux, aussi leur nombre devra-t-il être limité aux composés les plus prometteurs. Tous les participants aux essais doivent bénéficier de conseils généraux les incitant à se protéger contre l'infection à VIH et contre les autres MST, en utilisant le préservatif, qui doit être facilement accessible à tous les participants. L'utilisation du préservatif par les participants doit faire partie des variables prises en compte dans l'analyse. La taille de l'échantillon devra être très importante, à cause du nombre élevé de perdus de vue à prévoir.

Les agents virucides sont par définition capables d'interagir directement sur le virion VIH et ainsi de diminuer aussitôt son infectivité vis-à-vis des cellules hôtes. Ces molécules, ioniques ou non ioniques, qui possèdent une région hydrophile et une autre hydrophobe, sont des agents surfactants, qui réduisent la tension active entre deux phases non miscibles: elles agissent ainsi par dislocation des membranes non ioniques. Le plus connu des agents surfactants non ioniques est le nonoxynol-9, commercialisé depuis 1950, qui a démontré in vitro son activité contre la plupart des agents des maladies sexuellement transmissibles bactériennes et virales.

L'écueil majeur des microbicides vaginaux est leur toxicité potentielle contre les cellules des muqueuses sexuelles. La cytotoxicité concerne surtout les agents virucides. En effet, utilisés fréquemment ou à forte dose, ces composés peuvent provoquer des lésions ou une inflammation du col et du vagin, ce qui risque, paradoxalement, d'augmenter le risque de transmission sexuelle du VIH. L'indice de sélectivité en culture cellulaire de molécules virucides comme le nonoxynol-9, l'octoxynol-9, ou le chlorure de benzalkonium, est bas, inférieur à 10, ce qui est logique dans la mesure où ces molécules agissent en disloquant les membranes, sans faire de différences entre les cellules infectées et les cellules muqueuses.

La tolérance du nonoxynol-9 a été récemment évaluée chez des femmes saines. Dans un premier essai randomisé, réalisé par M.K. Stafford et coll., la tolérance d'une dose quotidienne de nonoxynol-9 sous forme de gel à 100 mg par unité (dose spermicide standard) pendant 1 semaine a été évaluée contre placebo (gel seul) chez 40 femmes volontaires saines. La recherche de symptômes génitaux, un examen gynécologique, une étude colposcopique, une biopsie vaginale éventuelle pour examen histologique et l'étude des modifications de la flore vaginale ont été réalisés lors de l'inclusion, à J0, J7 et 7 jours après l'arrêt du spermicide ou du placebo. Une irritation génitale était constatée chez 10 des 20 femmes recevant le nonoxynol-9 et chez 5 des 20 femmes recevant le placebo. L'examen colposcopique montrait une érythème cervical chez 9 femmes recevant le nonoxynol-9 et chez 2 femmes recevant le placebo. Une inflammation histologique était trouvée chez 7 femmes recevant le nonoxynol-9 et chez 2 femmes recevant le placebo. Ces anomalies histologiques étaient caractérisées par une infiltration de la lamina propria par des lymphocytes T CD8 et par des macrophages; cependant, il n'existait pas de rupture épithéliale. Une diminution transitoire de la flore lactobacillaire était observée chez 9 sur 15 femmes recevant le nonoxynol-9 et chez 6 sur 18 femmes recevant le placebo. Au total, à la dose de 100 mg par jour sous forme de gel, le nonoxynol-9 utilisé 7 jours de suite était associé à des fréquences accrues d'irritation génitale, d'inflammation cervicale clinique ou histologique, et de réduction de la flore lactobacillaire. Dans deux essais cliniques randomisés utilisant le nonoxynol-9, soit comme éponge contraceptive**(2)**, soit comme film **(3)**, un effet protecteur du microbicide contre la transmission sexuelle du VIH n'a pas pu être mis en

évidence. Ces échecs du nonoxynol-9 pourraient être dus au recrutement cervical de cellules inflammatoires, comprenant des macrophages, qui pourrait augmenter la réceptivité génitale des femmes au VIH. Ils pourraient également être secondaires à un support (éponge, film) inadapté.

Dans un second essai randomisé, la tolérance d'une dose quotidienne de nonoxynol-9 sous forme de gel à 52,5 mg, pendant 14 jours, a été évaluée par L. Van Damme et coll. contre placebo (gel seul) chez 375 volontaires saines. Un groupe de 187 femmes sans traitement constituait la population « contrôle ». La recherche de symptômes génitaux, un examen gynécologique et une étude colposcopique ont été réalisés à J-7, J0, J8 et J14 jours. Des pertes vaginales étaient le symptôme génital le plus fréquent dans le groupe des femmes recevant le nonoxynol-9 comme dans celui recevant le placebo, à cause de l'écoulement du produit hors du vagin. L'incidence des lésions associées à une rupture épithéliale (abrasions et ulcérations) était très basse, moins de 2%, sans différence entre les groupes. Des pétèchies cervicales étaient observées chez 20,1% des femmes recevant le nonoxynol-9, chez 9,0% des femmes recevant la placebo et chez 7,3% des femmes du groupe contrôle. Les femmes recevant le nonoxynol-9 présentaient une plus grande fréquence d'érythème cervical que les femmes sous placebo ou que les femmes contrôles (8,4% versus 2%). Au total, à la dose de 52,5 mg par jour sous forme de gel, le nonoxynol-9 utilisé 14 jours de suite n'était pas associé à une fréquence accrue de lésions génitales entraînant une rupture épithéliale. Le gel utilisé comme support du nonoxynol-9 apparaît également bien toléré.

L'implication éventuelle des pétèchies cervicales dans la transmission sexuelle du VIH n'est pas connue; celles-ci pourraient, en théorie, accroître le recrutement cervical de cellules inflammatoires, potentiellement infectables par le VIH. Cette bonne tolérance génitale du nonoxynol-9 a rendu possible la décision d'engager des essais de phase II/III utilisant le nonoxynol-9 en gel à 52,5 mg, en Afrique et en Asie.

En conclusion, ces deux études sur la tolérance génitale du nonoxynol-9 aboutissent à des conclusions opposées. Les doses de nonoxynol-9 utilisées, deux fois plus importantes

dans la première étude (100 mg) que dans la seconde (52,5 mg), pourraient expliquer ces différences. Les composés virucides font preuve d'une remarquable efficacité antivirale in vitro, mais ils sont potentiellement cytotoxiques et leur utilisation répétée risquerait d'entraîner des microlésions muqueuses : ils devront probablement être utilisés à des concentrations suboptimales, en tout cas non cytotoxiques.

---

1 - The International Working Group on Vaginal Micobicides « Recommandations for the development of vaginal microbicides » AIDS, 1996, 10, S1-S6

2 - Kreiss J, Ngugi E, Holmes K et al.
« Efficacy of nonoxynol-9 contraceptive sponge use in preventing heterosexual acquisition of HIV in Nairobi prostitutes »
JAMA, 1992, 268, 477-482

3 - Roddy RE, Zekeng L, Ryan KA, Tamoufe A, Weir SS
« A randomized controlled trial of the effect of N-9 film use in male-to-female transmission of HIV-1 »
National Conference on Women and HIV, Los Angeles, Californie, 4-7 mai 1997, Abstract 215.3