

CAPITAL

## Des implants de progestérone augmentent le risque de transmission vaginale du SIV chez les macaques

Sylvie Fridmann

Hôpital du Kremlin-Bicêtre Hôpital Antoine Beclère (Clamart)

**Progesterone implants enhance SIV vaginal transmission and early virus load**

Marx P.A.,  
Spira A.I.,  
Gettie A.,  
Dailey P.J.,  
Veazey R.S.,  
Lackner A.A.,  
Mahoney C.J.,  
Miller C.J.,  
Nature  
Medicine,  
1996, 2, 10,  
1084-1089

**Le fait que la progestérone augmente, dans le modèle macaque, la transmission vaginale du SIV reste sans application humaine.**

Les femmes sont le plus souvent contaminées par le VIH par rapports sexuels, mais l'on connaît mal l'influence des hormones sexuelles sur cette transmission. La progestérone et

les progestatifs (utilisés seuls dans les contraceptifs injectables et les implants et en association avec les œstrogènes dans les contraceptifs oraux), par leur action sur les muqueuses génitales, pourraient jouer un rôle dans cette transmission, mais les études épidémiologiques donnent des résultats contradictoires.

Avec le macaque rhésus, on dispose d'un bon modèle animal: le SIV et le VIH ont des génomes très comparables et l'évolution de la virémie et de la maladie elle-même sont accompagnées d'immunodéficience et de pathologies identiques. La transmission vaginale du SIV est bien établie et est à l'origine de l'infection et de la maladie.

La muqueuse génitale intacte est une barrière initiale efficace puisque la dose nécessaire pour infecter une femelle macaque par voie vaginale est 100 à 1000 fois supérieure à celle nécessaire par voie sanguine. L'équipe de Preston A. Marx a donc imaginé un protocole expérimental pour apprécier l'effet de la progestérone sur la transmission vaginale du SIV.

Les auteurs ont posé des implants de progestérone sous-cutanés aux premiers jours de la menstruation, puis tous les trente jours chez 18 femelles macaques, de façon à maintenir un taux de progestérone circulante égal à celui de la phase lutéale du cycle, et des implants placebo chez 10 autres animaux. Puis tous les animaux ont été inoculés, par voie vaginale, avec la même dose relativement faible de SIV (640 TCID<sub>50</sub>). L'inoculation a été faite chez les animaux du groupe placebo en phase folliculaire et, chez les animaux traités, cinq semaines après la pose des premiers implants.

Seule une des femelles du groupe placebo a été contaminée par le SIV, contre 14 des 18 femelles traitées par la progestérone. Ces résultats, hautement significatifs (cellules mononucléaires sanguines), sont confirmés par la PCR positive sur les PMBC dès les 9<sup>e</sup> ou 14<sup>e</sup> jours après l'inoculation. L'imprégnation par la progestérone favorise donc nettement la contamination génitale par le SIV chez la femelle macaque.

Trois animaux traités développèrent rapidement un sida; la charge virale était plus élevée chez les animaux traités contaminés que chez la femelle macaque contaminée du

groupe témoin, ainsi que chez trois autres femelles contaminées, par voie vaginale, en phase folliculaire, lors d'une expérience antérieure. Ces résultats sont en faveur d'une répllication virale accrue pendant la phase précoce de l'infection.

Pour rechercher les mécanismes de cette transmission accrue, les auteurs ont répété l'expérience avec six autres animaux (3 femelles traitées, 3 non traitées) qu'ils ont sacrifiés quatre jours après l'inoculation.

Des cultures virales et une PCR ont été pratiquées sur le plasma, les PMBC, les tissus et ganglions lymphatiques de drainage ainsi que l'épithélium vaginal, dont l'épaisseur a été mesurée minutieusement. Des cellules PCR+ ont été retrouvées dans l'épithélium vaginal des six animaux: la plupart d'entre elles présentaient la structure dendritique déjà connue.

La progestérone ne semble donc pas agir sur le nombre de cellules cibles mais sur l'épaisseur de l'épithélium vaginal (nettement aminci chez les animaux traités).

L'atrophie de l'épithélium induite par la progestérone pourrait favoriser le passage de virus libres et/ou l'exposition des cellules cibles (comme les cellules dendritiques de Langerhans) aux virus libres ou intracellulaires.

Ce rôle de la progestérone dans l'augmentation de transmission d'autres MST a déjà été étudié dans d'autres espèces, notamment chez le rat.

De nombreuses questions restent en suspens après cette publication (1). Ce mode expérimental d'inoculation vaginale du SIV peut-il être comparé à la contamination par le sperme, in vivo, lors d'un rapport sexuel ? La charge virale dans le sperme n'a été que peu étudiée jusque-là et le rôle du plasma séminal n'est pas abordé dans cette étude.

Le rôle de la progestérone endogène, "normale", reste à préciser: il faudrait par exemple comparer dans une autre expérience les résultats d'une inoculation vaginale faite en phase lutéale chez des macaques non traitées par rapport à des animaux traités.

Dans l'espèce humaine, deux types de recherche sont à conduire:

- apprécier l'effet des différents progestatifs sur l'épithélium vaginal sur les plans de l'histologie, de la physiologie et de l'immunité locale;

- conduire de vastes études épidémiologiques pour apprécier le rôle des progestatifs sur la transmission sexuelle du VIH.

Même si ce travail remarquable de Marx montre que la contamination vaginale par le SIV chez les femelles macaques traitées par progestérone est de 8 fois supérieure aux animaux témoins, il est manifestement prématuré, jusqu'à ce qu'on dispose des résultats de ces futures études, d'inquiéter les dizaines de millions de femmes dans le monde qui utilisent les progestatifs injectables ou les implants contraceptifs (2). Néanmoins, on doit recommander à ces femmes d'utiliser des préservatifs en situation à risque de contamination. - Sylvie Fridmann

Références :

1 - Kraehenbuhl J-P, Wain-Hobson S

"Breaching barriers. SIV vaginal transmission in monkeys may be enhanced by progesterone"

Nature Medicine, 1996, 2, 10, 1082

2 - Cohen J

"Monkey study prompts high-level public health response"

Science, 1996, 272, 805