



virucides
nouvelle
échappée



Il y a plus d'un an, Aides organisait une journée thématique sur les virucides. Le bilan fut assez négatif, peu de chercheurs sont intéressés pour y travailler. Dominique Blanc et Laurent Belec qui y étaient, sont venus en Réunion Hebdomadaire d'Act Up pour nous expliquer où en était la recherche aujourd'hui.

«En partant du constat d'échec de la politique de prévention, en observant que le nombre de femmes séropositives augmente régulièrement depuis plusieurs années, et surtout en remarquant les limites de la prévention tout préservatif, les associations ont décidé de réagir. On ne doit rien rejeter et au contraire il faut tout faire pour associer plusieurs possibilités. Le préservatif ne peut pas convenir à tout le monde, il faut donc faire progresser le débat, la recherche aussi.»

► c'est quoi un virucide ?

Les virucides/microbicides existent depuis plusieurs décennies, mais essentiellement utilisés comme spermicides. Certains sont utilisés comme contraceptifs locaux, et sont par ailleurs connus pour prévenir des MST. On les trouve sous forme de gels, ovules, crèmes, éponges ou films, qui, placés dans le vagin environ une heure avant le rapport sexuel, rendent inactifs certaines bactéries et virus pendant un certains laps de temps.

Un microbicide a plusieurs cibles : le VIH lui-même, les cellules infectées et les cofacteurs (agents microbiens, MST, etc). Actuellement on ne sait pas exactement comment le virus traverse les muqueuses génitales. On sait que quand celles-ci sont altérées, le virus passe plus facilement : les MST en détériorant les muqueuses ouvre la voie au virus. Si la muqueuse est en bon état, par contre le risque d'infection est de un pour mille. Le PH du vagin est acide, et les virus y sont sensibles. Les virucides en respectant le PH et la muqueuse peuvent aussi agir à ce niveau, en acidifiant encore plus le milieu.

► familles

Il existe 5 familles de microbicides.

- **Les agents surfactants :** ils détruisent tout ce qui est cellulaire, donc tous les micro-organismes, ils créent des liaisons sur l'acrosome du spermatozoïde, ce sont alors des spermicides. Ex. : le nonoxinol 9, vendu aux USA, le chlorure de benzalkonium, en France, le chlorexidine, etc.

- **Les agents anti-VIH :** il en existe beaucoup ; ils permettent d'agir sur les différentes étapes de la réplication virale ; lors de la fusion ce sont les polysaccharides sulfatés, et lors de la transcriptase inverse, ce sont les INNTI.

- **Les tampons physiologiques ou biochimiques :** ils réacidifient la cavité vaginale après le rapport et abîment les virus.

- **Invisible condom :** produit solide à température extérieure il fond à la température du corps pour épouser la muqueuse vaginale. Son processus est farouchement gardé secret. On sait néanmoins qu'associé à un autre agent il pourrait avoir une efficacité sur les virus.

- **Les produits naturels :** extraits de plantes, polyanions, etc. Etudiés en laboratoire, ces produits à base de plantes provoqueraient moins d'effets secondaires sur les membranes. Ex : Monocaprin, houttuynia cordata.

Comme pour les autres molécules, et les traitements VIH actuels, c'est en associant plusieurs barrières qu'on pourra obtenir un produit sûr et efficace. Ces produits auraient potentiellement de multiples avantages dont celui de pouvoir être utilisés subrepticement, et pour ceux qui ne sont pas spermicides, d'être utilisés dans des sociétés où la maternité est un moyen pour les femmes d'avoir une reconnaissance sociale.

Mais certains virucides sont des agents détersifs ou surfactants qui, utilisés trop fréquemment ou à trop fortes doses peuvent provoquer des lésions ou une inflammation du col, du vagin ou du rectum, ce qui risque paradoxalement d'augmenter le passage du VIH. Même s'ils ont démontré in vitro leur efficacité contre la plupart des agents des maladies sexuellement transmissibles, bactériennes et virales, le principal obstacle reste leur toxicité potentielle contre les cellules des muqueuses génitales ou anales.

► réseau

Sur un plan biologique, on connaît mieux maintenant la physiopathologie de la transmission sexuelle. Il y a de plus en plus de molécules que l'on pourrait développer comme barrière chimique. En France, peu de molécules sont candidates et le retard sur ces recherches est historique, l'ANRS avant la venue de M. Kazatchkine n'était pas intéressée par ce type de recherche.

A l'instar des USA, où un réseau de chercheurs et de laboratoires s'est mis en place pour travailler sur le sujet, **l'ANRS vient de monter un nouveau groupe destiné à travailler sur les microbicides.** Une dizaine de chercheurs se sont retrouvés lors d'une réunion préliminaire le 13 octobre dernier. Cette rencontre avait pour but de mobiliser les chercheurs français et de lancer officiellement ce travail. Malgré le peu de personnes investis, le sujet est important et les associations ont un vrai rôle à jouer dans ce domaine. Nous comptons être conviés à la prochaine réunion comme nous l'avions demandé dès l'annonce en juillet dernier.

**► réflexions
du groupe microbicides**

Les chercheurs ont doré et déjà émis plusieurs avis et recommandations :

- **L'ANRS devra faire appel à toutes les firmes pharmaceutiques qui s'y intéressent,** car il y a encore trop peu de molécules en France.



- Le développement préclinique d'un microbicide est multidisciplinaire. Un réseau de laboratoires devrait s'y impliquer, notamment pour l'évaluation in vitro de l'activité antirétrovirale des molécules candidates, pour la détermination de leur spectre antibactérien et pour leur validation dans le cadre d'un modèle. L'idée générale est de concevoir le microbicide idéal comme agissant sur le VIH libre et sur le VIH associé aux cellules ainsi que sur les agents infectieux constituant des cofacteurs de transmission : **seule une association de plusieurs molécules candidates permettrait d'obtenir une activité antimicrobienne aussi large.** Les agents surfactants pourraient être utilisés à dose subtoxique pour détruire les cellules infectées.

- **L'ANRS devrait susciter un appel d'offres spécifique** et encourager tout projet orienté sur le sujet dans les appels d'offres classiques.

- Le développement clinique d'un microbicide devrait comprendre :

* un **essai de phase I** chez des volontaires sains ;
 * un **essai de phase II** chez des volontaires non infectés et chez d'autres infectés par le VIH, randomisés et contre placebo (excipient sans produit actif), essentiellement dans le but d'évaluer la toxicité cervicovaginale éventuelle. Un objectif réaliste serait d'évaluer le prototype microbicide dans des conditions d'utilisation « normales », sans dépasser une application par jour ;

* un **essai de phase III** dans des populations à risque. Le groupe « Microbicides » suggère que les femmes séronégatives de partenaires infectés (couples sérodifférents) ou que les jeunes femmes non prostituées des pays de forte endémie (consultant par exemple dans un centre de dépistage) pourraient constituer des populations de choix pour conduire un essai de phase III. Les prostituées constituent également une population d'intérêt, même si ces femmes ont fréquemment une muqueuse cervicovaginale pathologique augmentant les risques de toxicité muqueuse, et que leur suivi est difficile (population souvent labile). Le groupe « Microbicides » constate l'absence de cohortes significatives gérées par l'ANRS incluant des prostituées ou des femmes à risque dans les pays en voie de développement, qui seraient à terme utiles pour envisager des protocoles physiopathologiques sur la transmission sexuelle du VIH, et d'éventuelles études d'efficacité d'un vaccin ou d'un microbicide vaginal.

- **Le groupe doit être ouvert à tous ceux qui sont intéressés** pour travailler sur le sujet (chercheurs, laboratoires, associations).

► exigences éthiques

Toute recherche sur les microbicides ne peut se concevoir **que si elle a pour objectif de finaliser un produit sûr à 100%**.

Au vu des essais proposés, le problème semble ne concerner que le Sud, l'impression qu'on exploite cyniquement ces femmes plane. Nous ne pouvons envisager que des essais soient réalisés dans les

pays en développement que **si parallèlement ces mêmes essais sont conduits au Nord.** Il faut s'assurer avant toutes choses pour les essais ayant lieu au Sud que le **consentement éclairé soit réel**, que les **préservatifs soit gratuits** et en nombre suffisant et en cas de séroconversion des personnes incluses, qu'**il leur sera donné accès aux traitements de base et aux antirétroviraux.**

Néanmoins il reste des problèmes sur lesquels ce groupe microbicides devra se pencher : le sous entendu de la non utilisation du préservatif dans le groupe cible concerné, la justification du placebo dans ces conditions. Comment s'assurer que les populations du Sud pourront bénéficier des produits issus de ces essais si d'aventure ils s'avèrent efficaces ?

► développement pharmaceutique

Calendrier de développement : il faudrait des dates pour éviter que les échéances ne soient les mêmes que celles du vaccin. Pour obtenir un microbicide efficace, les recherches seront difficiles mais sans doute plus aisées que pour le vaccin. Les chercheurs prennent comme repère de 3 à 5 ans.

A l'heure actuelle il existe une cinquantaine de molécules candidates potentielles. 33 molécules en phase pré clinique, 20 en phase I et II, et 4 en phase III. Ces 4 molécules sont toutes des agents surfactants. Le problème de la recherche reste que ces molécules sont produites par de petits laboratoires américains. **Une fois de plus les raisons commerciales prennent le pas sur l'intérêt thérapeutique** ce qui exclue pour le moment des recherches coordonnées entre laboratoires, donc des combinaisons pourtant plus efficaces. Le développement de tels produits est extrêmement lent, essentiellement pour des raisons économiques. Une soixantaine de petites études sont en cours, mais les laboratoires font des recherches là où se trouve l'argent. Or le marché concerne essentiellement les pays en voie de développement, et «l'altruisme» de certains laboratoires est contrebalancé par la nécessité de générer des profits. En France, deux collaborations ont d'ores et déjà été identifiées avec le laboratoire Innothéra, dans le cadre de la poursuite des essais de phases II pour l'évaluation de la toxicité vaginale du chlorure de benzalkonium et avec le Pr Talwar de New Delhi, dans le cadre de l'évaluation préclinique d'un produit naturel extrait de plantes, non cytotoxique.

► à suivre

Ce sujet a déjà été évoqué dans Protocoles n°10, il en sera à nouveau question dans les prochains numéros. Nous contacterons prochainement l'Onusida pour faire le point avec eux et serons présent à la conférence **Microbicides 2000**, du 13 au 16 mars 2000 à Washington. Ce sujet nous tiens à coeur, nous vous tiendrons informés des avancées.