

WHO/GPA/RID/CRD/94.1

Original: Anglais

Distr.: Générale

PROGRAMME
MONDIAL DE LUTTE
CONTRE LE **SIDA**

RAPPORT D'UNE REUNION SUR
LA MISE AU POINT D'ANTIMICROBIENS VAGINAUX
POUR LA PREVENTION DE LA TRANSMISSION
HETEROSEXUELLE DU VIH

GENEVE
11-13 NOVEMBRE 1993



ORGANISATION
MONDIALE
DE LA SANTE

© Organisation mondiale de la Santé 1994

Ce document n'est pas une publication officielle de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et tous les droits y afférents sont réservés par l'Organisation. S'il peut être commenté, résumé ou cité sans aucune restriction, il ne saurait cependant être reproduit ni traduit, partiellement ou en totalité, pour la vente ou à des fins commerciales.

Les opinions exprimées dans les documents par les auteurs cités nommément n'engagent que lesdits auteurs.

**RAPPORT D'UNE REUNION SUR LA MISE AU POINT
D'ANTIMICROBIENS VAGINAUX POUR LA PREVENTION DE LA
TRANSMISSION HETEROSEXUELLE DU VIH**

Genève, 11-13 novembre 1993

TABLE DES MATIERES

	<u>Page</u>
I. Nécessité de nouvelles méthodes de prévention de la transmission hétérosexuelle du VIH	1
II. Données scientifiques et techniques connues	4
1. Ecologie vaginale	4
2. Mécanismes de la transmission sexuelle du VIH	4
3. Infection par d'autres germes pathogènes sexuellement transmissibles	6
4. Modèles de laboratoire pour l'évaluation des antimicrobiens candidats	7
5. Modèles animaux pour l'évaluation des antimicrobiens candidats	7
6. Les antimicrobiens candidats	8
7. Formes pharmaceutiques des antimicrobiens/dispositifs d'administration vaginale	8
8. Considérations sur le protocole des essais cliniques	9
III. Réglementation relative aux antimicrobiens vaginaux	10
1. Procédures d'enregistrement aux Etats-Unis d'Amérique	11
2. Procédures d'enregistrement dans la Communauté européenne	11
IV. Activités de recherche et développement en cours	14
Contraceptive Research and Development Program	14
Family Health International	15
Medical Research Council	15
National Institutes of Health	15
Population Council	16
Organisation mondiale de la Santé	16
V. Recommandations	17
Tableau 1 Récapitulation des résultats obtenus avec des modèles animaux utilisés pour évaluer l'aptitude du nonoxynol-9 à prévenir la transmission de MST d'origine virale	19
Tableau 2 Antimicrobiens potentiels à activité anti-VIH spécifique: résumé par classes de composés	20
Annexe Liste des participants	22

Une réunion sur la mise au point d'antimicrobiens vaginaux s'est tenue du 11 au 13 novembre 1993 à l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), à Genève. Les objectifs de cette réunion étaient les suivants:

- appeler l'attention sur la nécessité de mettre au point de nouveaux antimicrobiens vaginaux;
- passer en revue les connaissances scientifiques actuelles et la réglementation relative à la mise au point d'antimicrobiens vaginaux;
- répertorier les problèmes non résolus de la recherche et du développement de ces produits;
- définir une approche rationnelle des essais cliniques d'efficacité et d'innocuité des antimicrobiens vaginaux.

I. NECESSITE DE NOUVELLES METHODES DE PREVENTION DE LA TRANSMISSION HETEROSEXUELLE DU VIH

Il est urgent et indispensable à l'échelle de la planète de disposer d'un antimicrobien à usage vaginal en vue de diminuer/prévenir la transmission hétérosexuelle du VIH. D'après les estimations de l'Organisation mondiale de la Santé, fin 1993, 15 millions d'adultes et d'enfants dans le monde avaient déjà été contaminés par le virus, d'où un nombre de cas de SIDA estimé à 3 millions.

Dans la plupart des pays, c'est maintenant la transmission à l'occasion de rapports hétérosexuels qui devient le mode principal de transmission du VIH. Fin 1993, on estimait à 75% la proportion cumulée d'infections à VIH contractées par voie hétérosexuelle. La transmission hétérosexuelle a représenté jusqu'à 90% des nouvelles infections en 1993. Si l'on n'arrive pas à freiner la vitesse de propagation de la pandémie, les projections du nombre cumulé d'infections à VIH devraient atteindre 30 à 40 millions d'ici l'an 2000.

L'épidémie de VIH se féminise de plus en plus depuis dix ans. En 1983, 80% des personnes atteintes étaient des hommes, alors qu'en 1993, 50% des nouvelles infections dans le monde se déclarent chez des femmes. L'augmentation du nombre d'infections chez la femme jeune en âge de procréer a déjà des conséquences sur la fréquence de l'infection pédiatrique à VIH.

Vu que la proportion de nouvelles infections contractées à la suite de rapports hétérosexuels continue d'augmenter, la mise au point d'autres méthodes pour prévenir la propagation hétérosexuelle du VIH à la fois dans les pays en développement et les pays industrialisés occupe maintenant une place prioritaire dans la recherche. Une méthode de prévention nouvelle doit obéir à un critère essentiel, à savoir que la femme doit pouvoir maîtriser son utilisation.

Les efforts déployés actuellement pour limiter la propagation de l'infection à VIH consistent essentiellement à promouvoir largement l'usage du préservatif, à promouvoir d'autres pratiques sexuelles plus sûres, et à prévenir et à traiter les autres maladies sexuellement transmissibles (MST). Si des projets isolés ont montré que l'incidence de l'infection à VIH peut être ainsi diminuée, à l'échelle de la planète l'épidémie continue de se propager.

Le préservatif est un moyen extrêmement efficace de prévention de la transmission du VIH, et il est de plus en plus utilisé dans de nombreuses parties du monde. Toutefois, même quand la prévalence du VIH était élevée, les projets de promotion du préservatif, lesquels mettent en oeuvre un conseil régulier et une disponibilité constante du préservatif, n'ont pu atteindre un taux d'utilisation supérieur à 50-60%. Dans nombre de pays les hétérosexuels qui ont deux ou plus partenaires sexuels chaque année sans jamais recourir au préservatif représentent un chiffre considérable. Parmi les utilisateurs du préservatif, l'utilisation est souvent irrégulière, même avec les nouveaux partenaires.

La femme est biologiquement plus vulnérable à la plupart des MST que l'homme. En outre, dans beaucoup de sociétés, sa situation d'infériorité et son manque de pouvoir vis-à-vis des hommes renforcent cette vulnérabilité. Toutes les méthodes existant actuellement pour protéger la femme contre l'infection exigent la coopération de son partenaire masculin. Le partenaire masculin n'y est pas toujours disposé, et la femme, dans bien des régions du monde, n'est pas en position de maîtriser ou de négocier l'emploi de pratiques plus sûres, y compris l'utilisation du préservatif. Il est donc absolument urgent de disposer d'une méthode prophylactique contre le VIH que la femme puisse maîtriser et qui, pour bien faire, puisse être utilisée sans avoir à passer par le consentement du partenaire et sans qu'il le sache.

Le préservatif féminin est de plus en plus disponible. C'est un moyen de protection bienvenu qui vient s'ajouter à ceux existants et qui, pour certaines femmes, pourrait se révéler une solution acceptable en remplacement du préservatif masculin. Il ne remplit cependant pas toutes les conditions nécessaires pour être une bonne méthode: il est relativement coûteux, n'est pas toujours facilement accepté et exige le consentement du partenaire.

Un antimicrobien à usage vaginal pourrait remplir ces conditions. Pour que la femme puisse conserver le contrôle de la méthode, l'antimicrobien doit rester à peu près indécélable par le partenaire masculin. En effet, l'expérience acquise en planification familiale montre que les femmes souhaitent pouvoir bénéficier de la contraception sans que leur partenaire le sache. En outre, on a montré que le mode d'emploi est mieux respecté, et par conséquent l'efficacité plus grande, avec les méthodes contraceptives dont la maîtrise est *strictement* entre les mains de la femme. Il est fort probable qu'il en serait de même pour la prophylaxie anti-VIH, si la femme savait que sa propre survie et le bien-être de sa famille sont en jeu.

Un antimicrobien vaginal a bien plus d'avantages que le préservatif. Un antimicrobien à longue durée d'action peut, par exemple, être appliqué bien avant le rapport sexuel et, par conséquent, ne pas altérer la spontanéité. De plus, un antimicrobien n'est pas une barrière physique et n'a donc pas pour effet de diminuer l'intimité ni de perturber le plaisir sexuel. D'autres qualités entrent dans l'acceptabilité et l'intérêt d'un antimicrobien vaginal, à la fois pour l'homme et pour la femme: il doit être facile à appliquer, à enlever et à éliminer (le produit ne doit pas être compliqué à utiliser ni salissant), et avoir une bonne stabilité quand la température et le degré d'humidité sont élevés.

La mise au point d'une méthode de prévention de la transmission du VIH maîtrisée par la femme doit tenir compte de ses besoins et respecter ses opinions. Peut-être sera-t-il nécessaire d'élaborer toute une gamme de produits, acceptable chacun dans des circonstances et des contextes culturels différents. L'étude de l'acceptabilité de divers antimicrobiens vaginaux destinés à satisfaire des critères différents suivant les cultures doit commencer dès le début du développement du produit. Indiquons à titre d'exemple, que dans la plupart des cultures, la maternité occupe une place importante et qu'en fait, très souvent, le statut de la femme dépend souvent du nombre d'enfants qu'elle a eu. L'une des tragédies du SIDA est qu'en comblant ses espoirs de procréation, la femme risque non

seulement de contracter une infection à VIH à la suite d'un rapport vaginal non protégé, mais également de transmettre le VIH à l'enfant. La femme peut souhaiter se protéger contre le VIH, mais pas éviter une grossesse. Un critère important d'acceptabilité pour certaines femmes peut donc être que l'antimicrobien vaginal ne porte pas atteinte à sa fécondité.

Les nouvelles technologies n'apportent rien de plus en elles-mêmes aux femmes qui désirent se protéger. Pour arriver à prendre en main et à protéger sa santé sexuelle, la femme peut avoir à combattre des points de vue stéréotypés profondément enracinés sur le rôle de la femme dans les relations sexuelles. Les programmes de prévention qui auront pour objectif de promouvoir l'utilisation d'antimicrobiens vaginaux devront se pencher sur ces questions avec délicatesse, apportant aux femmes une éducation appropriée, des informations exactes et leur offrant un soutien durable.

Si un antimicrobien vaginal doit avoir un effet mesurable sur la pandémie de VIH, le produit doit, pour des raisons de justice sociale, être accessible à toutes les femmes, dans les pays en développement comme dans les pays industrialisés. Le produit idéal doit être bon marché et facile à fabriquer en grande quantité avec les technologies disponibles partout dans le monde.

Les produits qui bénéficient déjà d'une autorisation de mise sur le marché dans certains pays comme spermicide vaginal ont manifesté *in vitro* une activité contre le VIH et d'autres germes pathogènes sexuellement transmissibles. On peut citer le nonoxynol-9, le menfégol, l'octoxynol-9 et le chlorure de benzalkonium. Ces produits agissent en disloquant les membranes. D'après certaines observations, ils ont aussi une efficacité *in vivo* en diminuant l'incidence de certaines autres affections sexuellement transmissibles. On a par exemple observé des diminutions de la transmission de *Neisseria gonorrhoeae* entre 24% et 87%. Il n'est pas démontré que ces composés diminuent la transmission sexuelle du VIH car on ne dispose d'aucune donnée provenant d'essais d'efficacité contrôlés convenablement randomisés.

Il semble toutefois, d'après plusieurs études, qu'utilisés fréquemment ou à forte dose, ces composés soient susceptibles de provoquer des lésions ou une inflammation du col et du vagin. Ces lésions peuvent augmenter le risque de transmission du VIH. Les lésions ne sont pas obligatoirement dues au composé actif, une étude d'innocuité ayant trouvé un fort pourcentage de lésions dans le groupe placebo, indiquant par là que le véhicule peut aussi être dangereux pour les muqueuses cervicale et vaginale.

Il y a donc besoin de disposer de nouveaux produits à usage fréquent et sans effets secondaires; leur mise au point est une priorité urgente. On n'oubliera cependant pas qu'il faut parfois 5 à 10 ans pour qu'un nouveau produit arrive sur le marché. Il faut en parallèle mener des études pour évaluer l'innocuité et l'efficacité cliniques contre le VIH des produits existants ayant une autorisation de mise sur le marché, utilisés seuls ou en association et sous diverses formes galéniques, afin de recueillir des données sur le mode d'utilisation optimal.

Une avancée rapide du développement d'un antimicrobien ne sera possible que par un effort international collectif, impliquant le secteur privé et le secteur public, les établissements de recherche et les organismes de réglementation.

L'industrie pharmaceutique peut apporter son expertise en matière de production, de distribution et de commercialisation des agents thérapeutiques dans le monde entier. L'industrie exigera que son investissement lui rapporte des bénéfices raisonnables et l'un des aspects du rôle de promoteur des organismes publics sera de souligner la taille du marché potentiel d'un antimicrobien vaginal.

L'industrie pharmaceutique reconnaît l'intérêt de la collaboration avec le secteur public en matière d'études cliniques, concernant par exemple l'accès aux populations les mieux adaptées aux essais. De plus, l'OMS et diverses autres institutions peuvent fournir l'infrastructure organisationnelle qui permet de réaliser des essais cliniques multicentriques conformes aux bonnes pratiques cliniques, et dont les données peuvent alors servir à des fins de réglementation, en particulier quand les essais sont réalisés dans des pays en développement.

Les autorités de réglementation peuvent accélérer le processus et inviter l'industrie à poursuivre le développement d'un produit prometteur en élaborant des directives claires concernant les données précliniques et cliniques à obtenir. Compte tenu de la nécessité urgente de disposer d'un antimicrobien vaginal, il est souhaitable que ces applications soient traitées en priorité par les organismes de réglementation.

II. DONNEES SCIENTIFIQUES ET TECHNIQUES CONNUES

On trouvera résumées les données connues concernant le développement d'un antimicrobien vaginal visant à prévenir la transmission hétérosexuelle du VIH. Au cours de la séance ont été examinés l'écologie vaginale, les mécanismes de la transmission sexuelle du VIH, les mécanismes de l'infection par d'autres agents sexuellement transmissibles, les modèles animaux et de laboratoire pour l'évaluation des antimicrobiens candidats, les différents antimicrobiens candidats, leurs formes pharmaceutiques possibles et les dispositifs d'administration vaginale, ainsi que le protocole des essais cliniques destinés à évaluer l'innocuité et l'efficacité des antimicrobiens.

1. Ecologie vaginale

La flore vaginale normale offre une résistance à l'infection, les candidoses génitales susceptibles de se produire au cours d'une antibiothérapie en étant la preuve la plus courante. Lorsque le vagin est sain, le pH se maintient autour de 4-4,5, grâce à la présence de lactobacilles producteurs de peroxyde d'hydrogène. L'acidité du pH peut conférer une certaine protection, dans la mesure où la viabilité du VIH est abaissée en présence d'une telle acidité. Les modifications de la flore vaginale peuvent déboucher sur l'infection par des germes tels que *Gardnerella vaginalis*, *Chlamydia trachomatis* et *Mobiluncus* spp., et des affections telles que les vaginoses bactériennes. Les vaginoses bactériennes laissent parfois des séquelles, un risque augmenté de problèmes obstétricaux et d'infections intra-utérines par exemple, et peut-être une probabilité plus grande d'infections des voies génitales hautes susceptibles d'entraîner une infécondité. D'après certaines observations, l'utilisation du nonoxynol-9 détruirait les lactobacilles et favoriserait la colonisation par *Escherichia coli*.

2. Mécanismes de la transmission sexuelle du VIH

On sait peu de choses sur les mécanismes et les portes d'entrée lorsque la transmission du VIH est hétérosexuelle, ainsi que sur les nombreux facteurs qui peuvent modifier la sensibilité individuelle et l'infectiosité. Des travaux sur ces questions devraient fournir des informations utiles pour la mise au point d'un antimicrobien vaginal.

Les rapports buccaux sont fréquemment pratiqués, tant par les hétérosexuels que les homosexuels, et il semble que les rapports anaux soient pratiqués au moins occasionnellement par les hétérosexuels. (Environ 25% des femmes sexuellement actives interrogées aux Etats-Unis d'Amérique

ont de temps à autre des rapports anaux.) Si seule l'innocuité anale d'un antimicrobien a été démontrée, et non son innocuité orale, il devra porter clairement la mention "usage vaginal exclusivement".

Le milieu vaginal est complexe et nombreux sont les facteurs qui peuvent modifier la probabilité de transmission du VIH. On citera:

- les modifications de la flore vaginale;
- l'infection par d'autres MST;
- le pH vaginal;
- la sécrétion plus ou moins importante d'IgA (immunité locale);
- la quantité de glaire cervicale (pH neutre);
- la présence ou non des règles;
- l'état de l'épithélium;
- l'importance de l'ectropion du col de l'utérus;
- le taux d'hormones endogènes et exogènes;
- les médicaments;
- l'usage de méthodes contraceptives.

La sensibilité à l'infection varie avec l'âge, dans la mesure où les modifications de la fonction endocrine influent sur la muqueuse génitale. L'épithélium vaginal est plus mince chez la jeune fille prépubère et chez la femme ménopausée. L'ectropion, susceptible d'accroître le risque d'infection, est plus important pendant l'adolescence.

Reste la question de savoir quelle est la région des voies génitales féminines qui constitue la porte d'entrée principale de l'infection à VIH. Le virus de l'immunodéficience simienne (SIV) se transmet à travers un épithélium génital intact chez le macaque rhésus, et des femelles hystérectomisées ont ainsi été contaminées. Le VIH est capable d'infecter les muqueuses vaginale et cervicale intactes mais la présence de lésions épithéliales augmente probablement le risque d'infection. La vulve est aussi une porte d'entrée possible de l'infection, particulièrement en présence d'ulcérations.

Chez la femme, le virus est probablement relargué au niveau du vagin comme du col; le VIH est cependant décelé plus fréquemment dans les sécrétions cervicales que dans les sécrétions vaginales. Le VIH a été identifié dans les lymphocytes, les monocytes/macrophages et les cellules épithéliales des tissus du col. Chez le macaque femelle, le virus s'observe dans la muqueuse et la sous-muqueuse du col et du vagin, et le nombre de cellules infectées par le SIV est augmenté aux points d'inflammation.

On ne sait pas si le VIH est transmis tout d'abord sous forme de virus libre ou de virus associé aux cellules, et la voie principale pourrait varier en fonction des cas. Le virus associé aux cellules pourrait être transmis par formation d'un syncytium ou après libération du virus à la mort des cellules. Le SIV est présent dans le sperme et les liquides vaginaux des macaques infectés, sous forme libre et associée.

Le taux observé de VIH dans les sécrétions génitales et le sperme (chez les personnes que l'on sait infectées par le VIH) est généralement voisin de 30%. Trois explications sont possibles: le taux de virus dans les sécrétions génitales est peu élevé, le relargage est intermittent, les méthodes de recherche du virus dans les sécrétions génitales ne marchent pas bien. La gravité de la maladie due

au VIH pourrait jouer un rôle dans la quantité de virus présent dans les sécrétions des voies génitales, bien que cette hypothèse n'ait pas été absolument démontrée. Certaines études donnent à penser que les antirétroviraux diminuent l'élimination virale.

Le sperme contient des lymphocytes et des monocytes/macrophages CD4-positifs, lesquels sont des transporteurs essentiels de VIH. Le virus cultive plus souvent à partir du sperme lorsque les échantillons contiennent un nombre élevé de globules blancs. Le VIH sous forme libre est probablement également important – des études chez le macaque ont montré que le SIV sous forme libre est capable de provoquer une infection.

Une question qu'il importerait de résoudre, si l'on veut un antimicrobien qui ne soit pas seulement un spermicide, est de savoir si le VIH infecte ou s'attache aux spermatozoïdes. Les observations sont incertaines. D'autres germes pathogènes sexuellement transmissibles s'attachent aux spermatozoïdes, et on a montré que les spermatozoïdes expriment les récepteurs de la gp120 du VIH. Une étude récente n'a cependant pas pu déceler le virus à la surface des spermatozoïdes. On signale l'insémination couronnée de succès de dix femmes avec du sperme traité d'hommes positifs pour le VIH sans qu'il y ait eu séroconversion, ce qui donne à penser que le VIH ne se fixe pas aux spermatozoïdes.

3. Infection par d'autres germes pathogènes sexuellement transmissibles

L'infection par des germes pathogènes sexuellement transmissibles autres que le VIH est parfois à l'origine de séquelles indésirables: infection génitale haute, infécondité, issue défavorable de la grossesse et cancer du col. Il importe de veiller, pour tous les composés en cours de mise au point, à ce que la diminution de la transmission du VIH ne facilite pas la transmission d'un autre germe pathogène.

Des études montrent que l'infection par d'autres MST peut augmenter à la fois la sensibilité à l'infection et l'infécondité. Il est apparu que les MST ulcéraives multiplient par 10 le risque d'infection par le VIH, et que les affections responsables d'écoulement génital le multiplient par 3 à 5. Les maladies à écoulement génital sont fortement prévalentes et pourraient donc avoir un rôle particulièrement important dans l'augmentation du risque attribuable en population. C'est ainsi qu'un agent directement actif contre le VIH et contre d'autres MST, pourrait de plus indirectement diminuer la transmission du VIH en diminuant l'incidence des autres MST.

Chlamydia. C'est probablement le germe pathogène sexuellement transmissible le plus fréquent partout dans le monde, y compris dans les pays en développement. Ce germe se fixe à l'épithélium cervical dans les 5 minutes qui suivent son entrée dans le col, et, pour être efficace, un antimicrobien doit agir rapidement. L'infection entraîne un érythème, un écoulement muqueux et un recrutement des cellules CD4+ au site d'infection.

Gonococcie. En moyenne, un éjaculat contient 10^5 germes viables. Il est indispensable que l'antimicrobien ait une efficacité destructrice importante, car 250 à 1000 germes suffisent pour contaminer une femme. Outre un exsudat mucopurulent blanc, l'infection se manifeste par un col rouge et irrité. Depuis la fin des années 1970, le nombre de souches de *Neisseria gonorrhoeae* devenues pénicillino-résistantes est de plus en plus grand, évoquant la survenue de difficultés futures avec les germes résistants aux antimicrobiens.

Trichomonase. La femme est porteuse de lésions cervicales et vaginales. Les données disponibles ne sont pas très nombreuses concernant une augmentation de la sensibilité à l'infection par le VIH, mais il est probable que cette dernière augmente en raison de l'inflammation.

Chancre mou, syphilis, herpès. Toutes ces affections ont été accusées de favoriser la transmission du VIH, à la fois par relargage accru de virus et par recrutement de cellules cibles CD4-positives aux sites d'ulcération. Un antimicrobien vaginal protégerait le vagin, le col et le pénis, mais serait sans effet contre les infections dont la porte d'entrée est extragénitale.

Papillomavirus humain. Ce virus n'a pas d'enveloppe, et il est donc possible de mettre au point des agents capables d'attaquer la capsid virale sans porter atteinte aux membranes cellulaires.

4. Modèles de laboratoire pour l'évaluation des antimicrobiens candidats

Des méthodes ont été mises au point pour mesurer *in vitro* la stabilité du virus en fonction du pH, l'indice de sélectivité des antimicrobiens candidats et l'activité des divers agents contre les virus sous forme libre. Cette dernière méthode consiste à fixer le virus sur une plaque de microtitrage au moyen de la poly-L-lysine. Après traitement par l'antimicrobien candidat, la plaque est lavée et les cellules cibles introduites. La plaque est ensuite incubée, puis le nombre de syncytiums dans la monocouche est mesuré; il indique la quantité de virus infectieux présents.

Avec ces méthodes de titrage, on a constaté que le virus est moins sensible à pH acide qu'on l'avait observé auparavant. Le virus est stable pendant deux heures de pH 5 à pH 8. La quantité de virus infectieux ne diminue pas après incubation pendant une heure à pH 4,5. Elle est toutefois réduite de 50% après deux heures. Le virus est plus sensible à pH plus faible, avec une demi-vie de 6 minutes et 10 minutes à pH 3,5 et 4,0 respectivement. Le maintien du pH vaginal à une valeur basse est donc important dans la mise au point d'un antimicrobien vaginal.

L'indice de sélectivité de l'activité anti-VIH comparé à la cytotoxicité a été déterminé en culture cellulaire avec le nonoxynol-9, l'octoxynol-9, le chlorure de benzalkonium et la chlorhexidine. Dans chacun des cas, il était inférieur à 10. Ce manque de sélectivité était prévu, dans la mesure où ces composés agissent en disloquant les membranes. On ignore dans quelle mesure la cytotoxicité en culture cellulaire est liée à l'innocuité *in vivo*, vu que d'autres facteurs peuvent jouer un rôle local. Par exemple, les cellules du vagin et de la muqueuse cervicale peuvent être protégées en partie par le mucus. Aucune activité anti-VIH spécifique n'a été observée dans la glaire cervicale. Le liquide spermatique inhibe considérablement le VIH. Les mécanismes de cette action inhibitrice sont actuellement en cours d'investigation.

5. Modèles animaux pour l'évaluation des antimicrobiens candidats

Trois modèles animaux ont été utilisés pour tester la capacité du nonoxynol-9 à protéger contre les virus sexuellement transmissibles: virus de l'herpès (HSV)-2/souris, virus de l'immunodéficience féline (FIV)/chat, virus de l'immunodéficience simienne (SIV)/macaque rhésus. Les résultats sont résumés au Tableau 1. On a pu montrer que la présence de liquide spermatique diminue la dose de SIV nécessaire pour infecter les macaques femelles. Une explication possible est que le pouvoir tampon du liquide spermatique, qui est à pH neutre, protège le virus contre l'acidité du vagin.

Des études sont actuellement menées pour déterminer si une exposition chronique du vagin au nonoxynol-9, lequel entraîne une inflammation chez le macaque, favorise la transmission du SIV. On étudie en outre chez ce même animal l'efficacité des produits qui, en diminuant le pH vaginal, réduisent la transmission du SIV.

6. Les antimicrobiens candidats

Il existe une grande variété d'agents qui pourraient avoir une activité anti-VIH plus sélective que les spermicides ayant une autorisation de mise sur le marché. Ils devraient pouvoir être mis au point en tant qu'antimicrobiens à usage vaginal pour la prévention de la transmission du VIH. Il n'est pas nécessaire que ces agents soient des virucides, mais ils pourraient s'attaquer aux stades précoces de l'infection à VIH. Par exemple, les inhibiteurs de l'adsorption virale, les inhibiteurs de la fusion et du désassemblage des protéines du manteau, ou encore les inhibiteurs de la transcriptase inverse sont des agents à considérer. De même, des agents qui recouvrent les glycoprotéines du VIH et empêchent la liaison aux récepteurs CD4, inhiberaient aussi la formation du syncytium. Certains de ces agents ont déjà une application clinique, mais pas pour l'usage topique vaginal; d'autres sont des anti-VIH dont le développement a été abandonné en raison de leur toxicité générale, de leur mauvaise absorption par voie orale ou de la survenue rapide d'une résistance. Une bonne communication entre les instituts de recherche et l'industrie pharmaceutique est nécessaire pour que les composés existants ayant une indication potentielle d'anti-VIH vaginal n'échappent pas à l'attention des chercheurs.

On trouvera au Tableau 2 un résumé des types d'agents susceptibles d'être étudiés. Une stratégie possible consisterait à associer des agents ayant des modes d'action différents pour constituer une série de barrières chimiques devant l'infection à VIH. Pour associer ces agents dans une même forme galénique, il faut tenir compte de leurs propriétés physico-chimiques très largement distinctes. Outre leur activité anti-VIH, un certain nombre de ces agents possèdent une forte viscosité, ce qui contribuerait à la rétention du produit dans le vagin. Il faut cependant déterminer leur capacité à s'étaler et à couvrir l'épithélium cervical et vaginal.

En général, l'existence d'une corrélation inverse entre la spécificité et la toxicité est probable. Les composés qui ont une activité anti-VIH spécifique ont de fortes chances d'être moins toxiques que ceux dont le spectre antimicrobien est plus large. L'inconvénient des composés plus spécifiques est qu'ils ne sont pas actifs sur les autres MST. En outre, le risque qu'ils conduisent à l'apparition d'une résistance du virus est plus grand.

7. Formes pharmaceutiques des antimicrobiens/dispositifs d'administration vaginale

La question de l'innocuité, qui s'applique au composé actif, s'applique également à la forme pharmaceutique. D'après un important faisceau d'arguments, l'infection par plusieurs autres germes de MST augmente la probabilité d'infection par le VIH. Une forme inhibant l'infection par d'autres germes responsables de MST est par conséquent très fortement souhaitable. En revanche, une forme qui favoriserait l'infection par une autre MST soulèverait des difficultés.

L'irritation des voies génitales doit être évitée – même les micro-ulcérations asymptomatiques peuvent être des portes d'entrée du VIH. Celles-ci n'étant pas encore connues, le produit doit être conçu pour couvrir entièrement les voies génitales basses.

Du point de vue pharmaceutique, deux autres qualités sont importantes, la compatibilité avec le latex (et avec divers autres matériaux employés pour constituer des barrières physiques) et la stabilité à haute température. Un autre point important est le coût. Parmi les personnes les plus exposées au risque d'infection à VIH, certaines sont les plus pauvres du monde. Le produit doit donc être bon marché. L'acceptation du produit par les populations locales est indispensable et elle risque de varier considérablement d'un pays et d'une culture à l'autre.

Gels, crèmes et mousses. Ces formes galéniques peuvent avoir des propriétés fort diverses. Par exemple, il est possible de fabriquer une crème qui donnera l'impression d'être un gel. Les mousses donnent en général un bon recouvrement et sont généralement bien acceptées, mais elles sont plus coûteuses à fabriquer que les gels et les crèmes car elles doivent être conditionnées en flacon pressurisé.

Suppositoires vaginaux et ovules. Ils sont conçus pour se disperser dans un milieu aqueux ou sous l'action du pH ou d'enzymes. Les suppositoires peuvent être de consistance dure ou molle. La nécessité de les placer correctement au moment de l'insertion et le temps qu'il leur faut pour se dissoudre et pour recouvrir le col et le vagin sont des inconvénients potentiels. On peut faire des suppositoires moussants, plus rapidement couvrants, mais ils provoquent une sensation de brûlure que certaines femmes trouvent désagréable.

Eponges. L'éponge vaginale crée une barrière physique supplémentaire et, par conséquent, offre une excellente protection du col - porte d'entrée éventuelle du VIH. Les éponges peuvent cependant provoquer une irritation et une gêne. A cause du conditionnement individuel, elles ont tendance à être chères.

Anneau vaginal. L'anneau vaginal comme dispositif d'administration hormonale est en phase III des essais d'efficacité. Il s'agit d'un dispositif d'administration prolongée, et son utilisation est donc indépendante des rapports sexuels. Le dispositif peut rester en place et protéger l'utilisatrice pendant plusieurs mois, à condition qu'il contienne une quantité suffisante de produit actif. Avec un tel système, il faudrait que le produit actif soit efficace à concentration relativement faible.

Microsphères et microcapsules. Il s'agit de dispositifs à libération prolongée, et qui donc peuvent être mis en place bien avant le rapport. Des difficultés sont apparues pour obtenir une vitesse de libération constante dans les lots successifs. Celles qui existent actuellement sont de consistance dure et peuvent alors entraîner une gêne, mais il semble possible de pouvoir mettre au point des formes galéniques plus molles.

Hyrogels et hydrofilms. Ces formes pharmaceutiques ont pour fonction d'absorber l'eau et de libérer le produit actif lorsqu'elles sont introduites dans le vagin. L'avantage de ces formes est qu'elles peuvent être très petites. Il est possible de concevoir des variantes de ces dispositifs d'administration ayant des vitesses de libération différentes et des propriétés variées.

8. Considérations sur le protocole des essais cliniques

Innocuité

Les études d'innocuité doivent être menées sur des populations à faible risque d'infection par le VIH. On ne peut en aucun cas supposer que l'innocuité dans une population à faible risque est équivalente à l'innocuité dans une population à haut risque, chez laquelle, par exemple, la prévalence

des autres MST peut être plus élevée. C'est pour cette raison qu'une évaluation complète de l'innocuité doit être incluse, tout au moins au début, dans les essais d'efficacité.

Il faut en outre se poser la question de savoir si la fréquence de l'administration doit être fixe ou fonction de la fréquence des rapports sexuels, laquelle est probablement davantage représentative de la sécurité de l'utilisateur. Dans les essais d'innocuité, la fréquence de l'administration sera liée à la fréquence d'utilisation (faible et élevée). Pour bien faire, les essais d'innocuité devraient comporter un groupe placebo auquel il ne sera administré que le véhicule et un groupe sans traitement, afin de pouvoir distinguer les effets du composé actif et ceux du véhicule.

Un examen colposcopique soigneux du col et du vagin est indispensable, des lésions cervicales et vaginales ayant été repérées dans certaines études sans que des symptômes aient été signalés. Le recueil des données concernant les lésions sera codifié et la codification devra être respectée. Il sera nécessaire de déterminer le seuil acceptable de toxicité, en tenant compte du rapport risque/avantage pour la femme (à savoir contracter ou éviter l'infection) découlant de l'utilisation du produit. Les essais cliniques avec les spermicides existants pourront apporter une meilleure compréhension de la signification clinique des lésions observées.

Efficacité

Il sera nécessaire de réaliser des essais d'efficacité dans des populations à haut risque afin de disposer d'un nombre suffisant de critères de jugement. Tous les participants aux essais doivent bénéficier d'un conseil les incitant à se protéger contre l'infection à l'aide du préservatif, et les préservatifs seront fournis à tous les participants. L'utilisation du préservatif par les participants doit faire partie des variables incluses dans l'analyse.

La taille de l'échantillon devra être très importante, et un pourcentage très élevé de perdus de vue étant à prévoir, il en sera tenu compte. Une association entre l'observance du mode d'emploi/posologie de l'antimicrobien et l'utilisation du préservatif sera probablement observée, ce dont il faudra également tenir compte dans le calcul de la taille de l'échantillon.

Les essais d'efficacité seront coûteux, aussi leur nombre devra-t-il être limité. C'est la raison pour laquelle il est indispensable de se fixer des critères afin de choisir les composés les plus prometteurs et de pouvoir poursuivre leur développement jusqu'aux essais de phase III. On recrutera dans les essais d'efficacité des participants utilisateurs fréquents et non fréquents. La toxicité devra être évaluée par rapport à l'effet protecteur du produit, séparément chez les utilisateurs fréquents et non fréquents, dans des secteurs à forte prévalence et à faible prévalence.

III. REGLEMENTATION RELATIVE AUX ANTIMICROBIENS VAGINAUX

Avant de pouvoir être mis sur le marché pour prévenir la transmission de l'infection à VIH et d'autres MST, les produits antimicrobiens doivent satisfaire aux exigences de la réglementation. Les organismes de réglementation de la Communauté européenne et des Etats-Unis d'Amérique visent à faciliter la mise sur le marché de ces produits aussi rapidement que le permettra la réalisation des essais d'innocuité et d'efficacité nécessaires.

1. Procédures d'enregistrement aux Etats-Unis d'Amérique

Les nouveaux médicaments doivent suivre la filière de demande d'homologation d'un nouveau médicament (NDA). L'innocuité et l'efficacité doivent être vérifiées dans le cadre d'essais contrôlés appropriés, exécutés conformément aux normes expressément définies dans la réglementation.

La bioéquivalence des médicaments génériques avec un médicament autorisé doit être démontrée. Des normes ont été élaborées à cette fin en ce qui concerne les médicaments topiques.

Depuis 1962, il est nécessaire de faire la preuve de l'efficacité et de l'innocuité des produits en vente libre (OTC). Les produits existants ont été passés en revue et ceux qui ont été estimés de façon générale sûrs et efficaces ont été classés dans la catégorie 1. Des monographies ont été publiées pour les produits de la catégorie 1, et les nouveaux produits doivent être fabriqués conformément aux normes de la monographie. Le nonoxynol-9 et l'octoxynol-9 sont des agents de la catégorie 1. La monographie relative aux spermicides vaginaux doit être publiée sous peu et déterminera dans quel cas une NDA sera exigée. Bien que les produits nouveaux soient généralement placés dans un premier temps dans la catégorie des médicaments en vente sur ordonnance, il est possible d'obtenir une autorisation immédiate de vente libre.

Les produits nouveaux contenant du nonoxynol-9 ou de l'octoxynol-9 seront traités comme des demandes d'homologation de nouveaux médicaments, bien qu'appartenant à la catégorie 1 des médicaments en vente libre, car l'expérience dans le domaine des contraceptifs montre que l'efficacité dépend dans une large mesure de la forme pharmaceutique. Des études de toxicité complètes chez l'animal ne seront pas exigées, mais des données relatives à l'irritation vaginale seraient utiles, car des niveaux jugés acceptables à des fins contraceptives pourront ne pas l'être à des fins de prophylaxie des MST. Des données d'études exécutées en dehors des Etats-Unis d'Amérique pourront être présentées à l'appui de la demande d'homologation du nouveau médicament.

L'ensemble de données nécessaire à l'homologation sera examiné pour chaque demande d'homologation d'un nouveau médicament, aussi est-il recommandé d'entamer les discussions avec la Food and Drug Administration à un stade précoce de l'élaboration du produit.

2. Procédures d'enregistrement dans la Communauté européenne

Le cadre juridique de la réglementation des médicaments dans la Communauté européenne est fixé par les *Directives pharmaceutiques*. L'établissement et la publication de directives énonçant la réglementation sont du ressort du Comité des Spécialités pharmaceutiques (CSP). Ces directives n'ont pas force de loi, mais tout écart par rapport à cette réglementation doit être justifié. En ce qui concerne les antimicrobiens vaginaux, les directives les plus pertinentes sont celles qui portent sur les sujets suivants: en ce qui concerne la documentation préclinique, essais de pharmacotoxicité et de tolérance locale non cliniques; et en ce qui concerne la documentation clinique, bonnes pratiques cliniques, médicaments destinés à une administration prolongée, méthodologie biostatistique et données relatives aux médicaments antibactériens.

L'*Avis aux demandeurs* d'autorisation de mise sur le marché de spécialités pharmaceutiques explique comment doivent être présentées les demandes d'autorisation de mise sur le marché à l'intérieur de la Communauté européenne. L'un des aspects importants de cette réglementation concerne les rapports d'experts. Le rapport d'experts sur la documentation clinique devra comprendre

une analyse du problème clinique, une discussion concernant la conformité du nouveau médicament aux directives de la Communauté européenne, l'évaluation du rapport risques/avantages, et une justification des affirmations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit.

Conformément aux procédures en vigueur dans la Communauté européenne, les demandes d'autorisation peuvent être présentées de trois façons. A l'heure actuelle, l'autorisation de mise sur le marché est accordée au niveau national, et la demande peut être faite dans un seul pays de la communauté. Si un produit est déjà autorisé dans un Etat Membre, une demande "multi-Etats" peut être présentée afin d'étendre l'autorisation à deux ou plusieurs Etats Membres. Par ailleurs, la procédure de concertation permet l'examen simultané d'une demande dans plusieurs Etats Membres ou dans tous les Etats Membres, un Etat faisant office de rapporteur. Cette procédure est obligatoire pour tous les produits issus de la biotechnologie et peut être suivie également pour les médicaments qui représentent un progrès thérapeutique important. Un nouvel antimicrobien vaginal pour la prévention de la transmission du VIH entrerait dans cette catégorie.

Des changements majeurs dans la réglementation des médicaments de la Communauté européenne sont imminents. La législation récente concernant les systèmes futurs remplace les dispositions actuelles et institue de nouvelles procédures d'autorisation de mise sur le marché: une procédure centralisée fondée sur une procédure de concertation, qui entrera en vigueur à partir de 1995; et une procédure décentralisée analogue à la procédure "multi-Etats" qui sera pleinement opérationnelle à partir de 1998. Une Agence européenne pour l'évaluation des médicaments traitera toutes les demandes centralisées à partir du 1^{er} janvier 1995. Le nouveau système comporte des dates limites très strictes pour la prise des décisions (une opinion du CSP dans les 210 jours pour une demande centralisée) et une nouvelle disposition importante concernant le recours à l'arbitrage pour résoudre les différends entre Etats Membres.

Réglementation en vigueur dans la Communauté européenne

Le contenu du dossier à présenter à l'appui d'une demande d'autorisation d'un antimicrobien vaginal ne sera pas le même si le principe actif est une substance nouvelle ou si elle a déjà été utilisée dans un produit autorisé. Une demande simplifiée, ou abrégée, peut être présentée dans certains cas si le produit est pour l'essentiel analogue à un autre produit autorisé. Il existe différents types de demandes abrégées connues sous le nom de demandes abrégées "hybrides". Chaque cas doit être examiné individuellement et il est recommandé de prendre contact rapidement avec les autorités de réglementation afin de se faire préciser la nature des données à fournir.

Données précliniques

Questions relatives à la qualité

L'innocuité et l'efficacité du produit à usage vaginal sont directement liées au principe actif et au véhicule. (Pour les polymères complexes, il n'est pas obligatoire de s'en tenir à un produit unique mais le mélange doit être caractérisé.) L'un des principaux problèmes concerne la compatibilité avec le latex utilisé dans la fabrication de certains moyens mécaniques de contraception comme les préservatifs ou les diaphragmes. Des données montrant que le produit n'a aucun effet sur l'intégrité ou sur l'efficacité de la méthode mécanique seront exigées. Les données cliniques présentées devront concerner le produit pour lequel l'autorisation de mise sur le marché est demandée étant donné que l'innocuité et l'efficacité cliniques ne peuvent être extrapolées d'une forme pharmaceutique à une autre.

Pharmacologie et toxicologie

Des renseignements concernant la relation concentration locale/temps tenant compte de l'effet de dilution dans les liquides biologiques devront être fournis. L'activité microbienne peut être modifiée par des changements du pH et de la viscosité des sécrétions génitales féminines et du sperme.

Les essais de tolérance locale devront comprendre une évaluation des risques d'irritation, de sensibilisation et d'hypersensibilité de toutes les surfaces qui pourront être exposées au produit, y compris les muqueuses rectales et buccales.

L'absorption systémique, à travers les muqueuses vaginales, buccales ou rectales, devra être contrôlée et la toxicologie pour l'organe cible évaluée si besoin est. L'absorption par les muqueuses en cas d'inflammation ou de lésion devra également être prise en considération. La toxicité pour l'appareil génital doit être évaluée compte tenu de l'utilisation possible de l'antimicrobien pendant la grossesse, que ce soit par inadvertance ou délibérément. Des études de mutagénicité et de carcinogénicité seront nécessaires pour une nouvelle substance active et éventuellement pour les produits qui font l'objet de demandes abrégées.

Des études *in vitro* doivent être effectuées afin de prédire l'efficacité dans des conditions reproduisant le milieu vaginal. Tant que l'on n'aura pas bien compris le mécanisme de la transmission hétérosexuelle du VIH, des données relatives à l'efficacité sur le modèle animal seront sans doute nécessaires avant de pouvoir procéder aux essais d'efficacité. Lorsque parmi les indications du médicament figure une maladie mortelle, les études chez l'animal peuvent être effectuées parallèlement aux essais cliniques de phase I.

Données cliniques

Phase I

Les études de phase I devraient être effectuées dans une population à faible risque d'infection à VIH et de grossesse. Le but des essais sera d'évaluer la tolérance locale du produit, d'après les indications données par le sujet et par coloscopie, et d'évaluer la relation entre une irritation quelconque et la dose et la fréquence d'utilisation. La relation concentration locale/temps devra être évaluée, de même que l'utilisation d'antimicrobiens avec ou sans autre dispositif.

Phase II

Les essais de phase II pourraient servir d'essais pilotes pour les essais de phase III de grande envergure, en particulier dans les centres cliniques n'ayant pas d'expérience préalable de ces essais. Le but est d'évaluer l'utilisation du produit dans la population considérée, l'observance et l'acceptabilité du produit à long terme et de compléter les données dont on dispose concernant l'innocuité.

Phase III

Les essais cliniques de phase III visent à évaluer l'efficacité de l'antimicrobien pour prévenir la transmission de la maladie. Des preuves cliniques d'efficacité seront exigées pour chaque agent pathogène cité dans la demande d'autorisation. La population étudiée devra être composée de femmes non infectées exposées à un risque élevé d'infection par le VIH. Les considérations éthiques exigent

qu'une extrême attention soit portée à l'information et aux conseils dispensés aux femmes qui participeront à l'essai. Le type d'essai envisagé sera une étude comparative de l'antimicrobien utilisé avec un préservatif par rapport à un placebo utilisé avec un préservatif. Autre possibilité: groupe utilisant uniquement le préservatif si un placebo satisfaisant ne peut être trouvé, groupe témoin en "liste d'attente" si la population sélectionnée est importante et si l'essai doit se dérouler en différentes étapes. La randomisation de populations plutôt que d'individus peut être acceptable. Il faudra contrôler l'observance, par exemple en interrogeant directement le sujet et son partenaire, en évaluant la quantité de produit utilisé ou en ayant recours à d'autres critères attestant l'observance ou le manque d'observance, la grossesse, par exemple.

La base de données concernant l'innocuité devra comprendre la surveillance exhaustive d'au moins 100 patientes pendant une durée de un an conformément aux directives en vigueur de la Communauté européenne. Des consultations ont actuellement lieu entre l'Europe, les Etats-Unis d'Amérique et le Japon en vue d'harmoniser les exigences en matière d'innocuité clinique au niveau mondial pour les produits destinés à une administration prolongée. En l'état actuel des travaux, 300 à 600 sujets devraient être suivis pendant un an. Le résumé des données concernant l'innocuité dans la demande d'autorisation de mise sur le marché du produit devra comprendre une analyse globale de tous les événements défavorables survenus pendant les essais cliniques.

IV. ACTIVITES DE RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT EN COURS

Un bref aperçu des activités de recherche (en cours ou prévues), entreprises par des établissements de recherche du secteur public et concernant la mise au point d'antimicrobiens vaginaux, a été présenté. Tous les représentants ont souligné l'importance de la coordination et de la collaboration, et notamment de l'échange d'informations, de méthodologies et, le cas échéant, de ressources.

Contraceptive Research and Development Program (CONRAD)

Le principal objectif du programme CONRAD (Recherche et développement de contraceptifs) consiste à mettre au point et à promouvoir des techniques de contraception destinées aux pays en développement. Ses activités dans le domaine des antimicrobiens vaginaux sont les suivantes:

- études sur le dépistage du VIH dans les liquides et les tissus de l'appareil reproducteur de l'homme et de la femme;
- mise au point de nouvelles formes galéniques, par exemple, des films présentant une stabilité accrue, contenant soit du nonoxynol-9, soit du chlorure de benzalkonium et un excipient à base de polymère conçu pour réduire l'irritation vaginale provoquée par le nonoxynol-9 et d'autres produits;
- criblage de nouveaux antimicrobiens candidats, notamment du point de vue de leur activité contre les virus libres ou associés aux cellules et contre la pénétration de la glaire cervicale;
- utilisation de modèles animaux pour tester l'innocuité et l'efficacité des antimicrobiens.

CONRAD peut effectuer des essais de phase I et de phase II.

Family Health International (FHI)

Le programme de recherche de Family Health International sur les antimicrobiens vaginaux comprend les activités suivantes:

- essais cliniques visant à évaluer l'innocuité de suppositoires vaginaux au nonoxynol-9 et à comparer l'acceptabilité et l'efficacité respective du film contraceptif et des suppositoires moussants;
- essais d'efficacité en double aveugle, contrôlés par placebo, du film contenant du nonoxynol-9 pour prévenir la transmission sexuelle du VIH (actuellement au stade de la planification);
- étude prospective destinée à comparer l'observance dans l'utilisation des préservatifs par rapport aux spermicides parmi les utilisatrices de contraceptifs oraux d'un centre de planification familiale exposées au risque de MST;
- mise au point de méthodes *in vitro* visant à mesurer la rapidité de dissolution des préparations vaginales dans différentes conditions d'humidité;
- étude de faisabilité de tests visant à étudier l'activité des antimicrobiens contre les papillomavirus humains (HPV).

Medical Research Council (MRC)

Le Medical Research Council travaille à la mise au point d'un antimicrobien vaginal dans le cadre de son initiative de recherche sur le SIDA. La stratégie adoptée comporte une approche en deux temps axée sur des études d'innocuité et d'efficacité de spermicides autorisés, parallèlement à la mise au point d'agents nouveaux. La stratégie comprend les activités suivantes:

- mise au point d'essais *in vitro* visant à évaluer des antimicrobiens expérimentaux dans des conditions reproduisant le milieu physico-chimique du vagin;
- évaluation *in vitro* de l'activité antivirale dans des sécrétions génitales de femmes volontaires infectées par le VIH;
- études d'innocuité chez la lapine et essais de phase I des antimicrobiens les plus prometteurs chez des femmes non infectées à faible risque;
- mesure *ex vivo* de l'effet de l'antimicrobien sur le taux de virus présent dans les sécrétions vaginales de femmes volontaires infectées par le VIH;
- études d'efficacité de phase III dans des populations à haut risque d'infection par le VIH.

National Institutes of Health (NIH)

Pour leur programme de recherche, les National Institutes of Health collaborent étroitement avec les Centres for Disease Control et avec la Food and Drug Administration. Le National Institute of Allergy and Infectious Diseases et le National Institute of Child Health and Human Development

participent activement aux activités de recherche-développement d'un antimicrobien vaginal. Leur programme de recherche comprend:

- des mesures *in vitro* de l'activité contre les virus, bactéries et protozoaires sexuellement transmissibles;
- l'évaluation de nouveaux agents antimicrobiens vaginaux;
- la mise au point de nouveaux systèmes d'administration pour les agents actuellement autorisés comme spermicides – ces travaux sont actuellement axés sur le nonoxynol-9;
- l'évaluation clinique de l'innocuité et de l'efficacité des antimicrobiens vaginaux contre des agents pathogènes sexuellement transmissibles et leurs effets sur la flore vaginale;
- l'évaluation de l'effet des antimicrobiens vaginaux sur la biologie de la reproduction;
- des études sur des modèles animaux;
- des études du comportement sexuel, en particulier des adolescents, qui seront importantes pour la mise en oeuvre des programmes de prévention.

Population Council

Le programme du Population Council comprend:

- le criblage d'agents antiviraux;
- la mise au point de formes galéniques – on travaille actuellement à mettre au point des polyosides sulfatés, le but étant d'expérimenter d'abord des formes pharmaceutiques simples et de passer rapidement aux essais de phase I;
- des essais d'innocuité, d'efficacité et d'acceptabilité des produits prometteurs sont prévus;
- des essais d'acceptabilité de plusieurs placebos dans des pays en développement et des pays industrialisés sont prévus;
- la collaboration avec des groupes de femmes, afin de tenter de résoudre les problèmes liés à la mise au point d'antimicrobiens locaux et à leur introduction dans les programmes de prévention.

Organisation mondiale de la Santé

L'Organisation mondiale de la Santé a soutenu un essai d'innocuité d'un produit vaginal. On en a conclu que les symptômes n'étaient pas des indicateurs fiables de la présence de lésions et que des critères normalisés pour la notification des lésions devaient être établis. A la suite d'un atelier tenu en Thaïlande en juillet 1993, un manuel exposant une méthode type de colposcopie ainsi que la terminologie utilisée pour la notification des résultats colposcopiques a été mis au point. En collaboration avec l'industrie pharmaceutique et les organismes de réglementation, l'OMS souhaite

élaborer des modèles de protocole pour les essais cliniques ainsi que des critères pour la sélection des composés à soumettre à des essais d'efficacité. L'OMS continuera d'effectuer des essais d'innocuité et de préparer l'infrastructure nécessaire aux essais d'efficacité.

V. RECOMMANDATIONS

1. Il faudrait entreprendre immédiatement des études appropriées afin de déterminer l'innocuité et l'efficacité des spermicides existants ayant une activité antimicrobienne pour prévenir la transmission du VIH. Toute recommandation concernant l'utilisation de ces agents devrait prendre en considération les avantages et les risques relatifs qu'ils présentent en tenant compte de l'urgence et de la gravité de l'épidémie de VIH/SIDA dans de nombreux pays.
2. De nouveaux produits destinés à une utilisation intravaginale susceptibles de prévenir la transmission sexuelle du VIH doivent être mis au point. L'idéal serait que ces produits évitent également la transmission d'autres MST mais ce but ne devrait pas compromettre la mise au point de composés ayant une activité anti-VIH plus sélective. Une nette préférence pour les produits n'ayant pas d'action sur la fécondité a été exprimée.
3. Il faudrait effectuer des recherches pour mettre au point des formules à usage intravaginal qui assurent un bon revêtement de la muqueuse vaginale sans entraîner d'irritation et qui aient une action prolongée.
4. Les systèmes actuels *in vitro* destinés à évaluer l'activité anti-VIH et la cytotoxicité permettent une identification rapide des composés prometteurs. L'utilisation de modèles animaux appropriés pour élucider les mécanismes de transmission et évaluer les composés prometteurs pourrait accélérer la mise au point des produits. Les études animales ne devraient cependant pas remplacer les études d'innocuité et d'efficacité chez l'homme.
5. L'OMS, en collaboration avec d'autres institutions, devrait élaborer des prototypes de protocoles pour l'évaluation clinique (essais de phase I à III) des antimicrobiens vaginaux. Pour cela, il faudra tenir compte des aspects suivants:
 - a) Pour éviter les risques inutiles, l'innocuité des composés existants et nouveaux doit d'abord être évaluée dans une population exposée à un très faible risque d'infection par le VIH. Ce n'est qu'après avoir effectué des études d'innocuité adéquates dans des populations à faible risque que l'efficacité du produit pourra être évaluée dans une population à haut risque. L'innocuité doit continuer à être évaluée lors d'essais d'efficacité et après la commercialisation du produit.
 - b) Les études d'innocuité devraient porter sur trois groupes: l'un qui utilise le produit actif, un autre qui utilise un placebo et un troisième qui n'utilise aucun produit.
 - c) L'évaluation de l'innocuité des antimicrobiens vaginaux exige un examen clinique approfondi et normalisé afin de détecter des lésions de la filière génitale et de les notifier. Compte tenu de la précision et de la sensibilité nécessaires dans le dépistage des lésions des muqueuses, une évaluation colposcopique est recommandée.

- d) Tous les participants à l'étude devraient être convenablement informés sur l'utilisation des préservatifs et y avoir accès.
 - e) Si possible, d'autres critères de jugement de l'efficacité devraient être mis au point pour les essais de phase II.
6. L'OMS devrait mettre en place un mécanisme destiné à favoriser la collaboration entre toutes les parties concernées, y compris l'industrie pharmaceutique et les associations de défense de la santé des femmes, afin de coordonner les activités de recherche et autres et de mobiliser des ressources pour permettre la mise au point rapide et rationnelle d'agents antimicrobiens intravaginaux appropriés qui préviennent la transmission hétérosexuelle du VIH et d'autres MST.
7. Les antimicrobiens vaginaux ne sont pas destinés à remplacer le préservatif; la promotion du préservatif demeure une stratégie essentielle pour prévenir la transmission du VIH et d'autres MST.

Tableau 1. Récapitulation des résultats obtenus avec des modèles animaux utilisés pour évaluer l'aptitude du nonoxynol-9 à prévenir la transmission de MST d'origine virale

Modèle	Forme galénique	Concentration	Pourcentage d'animaux infectés après inoculation d'épreuve	
			Animaux traités	Groupe témoin
HSV-2/souris	Gel	5% en volume	50%	100%
FIV/chat voie vaginale	Gel	5% en volume	0%	80%
FIV/chat voie rectale	Gel	5% en volume	0%	100%
SIV/macaque rhésus	Mousse	12,5% en volume	50%	100%*
SIV/macaque rhésus	Gel	3% en poids	66%	100%*

* Dans une étude antérieure, la dose de SIV libre utilisée avait infecté 6 animaux sur 6.

Tableau 2. Antimicrobiens potentiels à activité anti-VIH spécifique: résumé par classes de composés

A. VIRUCIDES

- | | |
|---|---|
| Agents tensioactifs ioniques/
non ioniques | <ol style="list-style-type: none"> 1. Agissent par dislocation des membranes 2. L'irritation vaginale peut être un facteur limitant l'administration 3. La posologie et le mode d'emploi auront beaucoup d'importance 4. L'utilisation à concentration suboptimale peut être bénéfique 5. Immédiatement disponibles sous forme commerciale |
|---|---|

B. INHIBITEURS DE L'ADSORPTION VIRALE

- | | |
|---|--|
| Polyosides sulfatés | <ol style="list-style-type: none"> 1. Actifs contre les HSV-1 et 2 ainsi que le VIH 2. Activité moyenne seulement contre la formation de syncytium 3. Effets secondaires anticoagulants 4. Expérience clinique, mais pas comme agents topiques 5. Facilement disponibles – certains sont aux essais de phase I/II 6. Caractérisation de la production nécessaire – mélange complexe de polymères |
| Polymères sulfatés | <ol style="list-style-type: none"> 1. Actifs contre les HSV-1 et 2 ainsi que le VIH 2. Activité accrue contre la formation de syncytium 3. Activité anticoagulante plus faible 4. Caractérisation de la production nécessaire – mélange complexe de polymères |
| Polymères carboxylés | <ol style="list-style-type: none"> 1. Activité augmentée contre la formation de syncytium 2. Activité anticoagulante plus faible 3. Production peu coûteuse 4. Caractérisation de la production nécessaire – mélange complexe de polymères |
| Composés sulfonés | <ol style="list-style-type: none"> 1. Activité moyenne 2. Pas d'activité anticoagulante 3. Expérience clinique, mais développement abandonné en raison d'effets généraux 4. Absence de formes pharmaceutiques topiques 5. Facilement disponibles 6. Production à grande échelle possible |
| Glycoprotéines chargées
négativement | <ol style="list-style-type: none"> 1. Activité élevée 2. Immunogénicité faible 3. Pas d'activité anticoagulante 4. Biodégradables et non toxiques 5. Absence de données sur la forme pharmaceutique, les effets <i>in vivo</i>, la stabilité 6. Production à grande échelle facile et peu coûteuse |

C. INHIBITEURS DE LA FUSION VIRALE ET DU DESASSEMBLAGE DES PROTEINES DU MANTEAU

Bicyclames

1. Activité élevée
2. Absence de données sur la toxicité générale et locale
3. Production à grande échelle faisable?
4. Coût élevé possible

D. INHIBITEURS DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE

Nucléosides/non-nucléosides

1. Une absorption générale partielle est possible
2. La résistance risque d'être un problème
3. Expérience clinique
4. Forme pharmaceutique topique et effets locaux en cours d'investigation
5. Développement en cours par l'industrie pharmaceutique
6. Production à grande échelle possible

Annexe

LISTE DES PARTICIPANTS

Dr N.J. Alexander, Chief, Contraceptive Development Branch, National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, 6100 Executive Boulevard, Room 8B13, Bethesda, MD 20892, Etats-Unis d'Amérique.

Dr C.S. Ananthan, International Operations, Eisai Co., Ltd, 6-10 Koishikawa 4 chome Bunkyo-ku, Tokyo 112-88, Japon.

Dr W.E. Cetnarowski, Senior Director, Medical Affairs, Warner-Lambert Company, 170 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950, Etats-Unis d'Amérique.

Professeur R.D. Cohen, Medical Unit, The Royal London Hospital, Whitechapel Road, GB-Londres E1 1BB.

Mme A.M. Corner, Biosyn Inc., Research and Development Company, 3401 Market Street, Philadelphia, PA 19104, Etats-Unis d'Amérique.

Dr C. Elias, The Population Council, 1 Dag Hammarskjold Plaza, New York, NY 10017, Etats-Unis d'Amérique.

Dr D. Feigal, Director, Division of Antiviral Drug Products, Food and Drug Administration, 5600 Fishers Lane, HFD-530, Rockville, MD 20857, Etats-Unis d'Amérique.

Dr H. Gabelnick, Director, CONRAD Program, 1611 North Kent Street, Arlington, VA 22209, Etats-Unis d'Amérique.

Dr K. Gorelick, Genelabs Technologies, Inc., 505 Penobscot Drive, Redwood City, CA 94063, Etats-Unis d'Amérique.

M. L. Gosselin, Axcan Ltée, 597, Boulevard Laurier, Mont St-Hilaire, Québec J3H 4X8, Canada.

Dr J.-J. Grès, Directeur de la Recherche clinique sur les Maladies infectieuses, Bristol-Myers Squibb Company, Immeuble Vendôme A, Quartier de la Grande Arche, Cedex 24, F-92057 Paris la Défense.

Dr E. Guerrero, Unión Latinoamericana contra las Enfermedades de Transmisión Sexual (ULACETS), 29 Este # 39, Ensanche Luperón, Apartado 1139, Santo Domingo, République dominicaine.

Dr N. Heightman, Wellcome Foundation, Ltd., Coagley Court, South Eden Park Road, GB-Beckenham, Kent BR3 3BS.

Dr P.J. Hitchcock, Chief, Sexually Transmitted Diseases Branch, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, 9000 Rockville Pike Solar 3A21, Bethesda, MD 20892, Etats-Unis d'Amérique.

Professeur D. Jeffries, Head, Department of Virology, St Bartholomew's Hospital, West Smithfield, GB-Londres EC1A 7BE.

Dr V. Kitchen, St. Mary's Hospital Medical School, Genitourinary Medicine and Communicable Diseases, Jefferiss Wing, GB-Londres W2 1NY.

Dr H. de Koning Gans, Directeur, Recherche clinique et Développement, Upjohn Laboratories-Europe, 10 rue de Genève, B-1140 Bruxelles.

Dr M. Laga, Département de l'Infection et de l'Immunité, Institut de Médecine tropicale, Nationalestraat 155, B-2000 Anvers.

Dr G. Lapham, Boehringer Ingelheim Limited, Ellesfield Avenue, Bracknell, GB-Berkshire, RG12 8YS.

Dr P. Mane, Staff Quarters, Tata Institute of Social Sciences, Sion-Trombay Road, Deonar, Bombay 400 088, Inde.

Professeur P.A. Mårdh, University Centre for STD Research, Institute of Clinical Bacteriology, Box 552, S-75122 Uppsala.

Dr M.S. Marriott, Head, Department of Chemotherapy, Glaxo Group Research, Ltd., Greenford Road, GB-Greenford, Middlesex UB6 OHE.

Dr A.K.M. Marshall, Director, New Product Planning, International Division, Abbott Laboratories, One Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064, Etats-Unis d'Amérique.

Dr J.S. Metters, Deputy Chief Medical Officer, Department of Health, Richmond House, Room 509, 79 Whitehall, GB-Londres SW1A 2NS.

Dr M. Mhloyi, Department of Sociology, University of Zimbabwe, P.O. Box M.P. 167, Mount Pleasant, Harare, Zimbabwe.

Dr C.J. Miller, California Regional Primate Research Center, University of California at Davis, 98th and Hutchinson Drive, Davis, CA 95616, Etats-Unis d'Amérique.

Dr O. Morin, 30, rue de Saint-Jean, P.O. Box 9, CH-1211 Genève 18.

Dr R. Pauwels, Rega Institute for Medical Research, Katholieke Universiteit Leuven, Minderbroedersstraat 10, B-3000 Louvain.

Dr D. Phillips, The Population Council, 1230 York Avenue, New York, NY 10021, Etats-Unis d'Amérique.

M. M. Porat, President, Pollak (International) Ltd., Hasadna 6 Kfar-Sava, Kfar-Sava 4410, IL P.O.B. 2, Israël.

Dr J.M. Raine, Department of Health, Medicines Control Agency, Market Towers, 1 Nine Elms Lane, Vauxhall, GB-Londres SW8 5NQ.

Dr M. Reinfeld, Director, Education and International Programs, American Foundation for AIDS Research (AMFAR), 733 3rd Avenue, 12th Floor, New York, NY 10017, Etats-Unis d'Amérique.

Dr D. Reinprayoon, Department of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn Hospital, Medical School, Rama IV Road, Bangkok 10500, Thaïlande.

Dr J. Richardson, Clinical Development, United Biomedical, Inc., 25 Davids Drive, Hauppauge, NY 11788, Etats-Unis d'Amérique.

Dr E.D. Rubery, Senior Principal Medical Officer, Department of Health, Wellington House, Room 522, 133-155 Waterloo Road, GB-Londres SE1 8UG.

Dr B. Schatz, Columbia Laboratories (UK) Ltd., 64, rue Monceau, F-75008 Paris.

Dr M.S. Schilthuis, Département d'Obstétrique et Gynécologie, Centre médical universitaire, Meibergdreef 9, NL-1105 AZ Amsterdam.

Dr J. Sergeant, Principal Scientific Officer, Communicable Diseases Branch, Department of Health, Room 735, Wellington House, 130-150 Waterloo Road, GB-Londres SE1 8UG.

Dr J.R. Smith, Zeneca Pharmaceuticals, Mereside, Alderly Park, Macclesfield, GB-Cheshire SK10 4TG.

Dr D. Sokal, Associate Medical Director, Clinical Trials Division, Family Health International, P.O. Box 13950, Research Triangle Park, NC 27709, Etats-Unis d'Amérique.

M. J.T.S. Stephens, Chairman and Chief Executive Officer, ExOxEmis, Inc., 111 Center Street, Stephens Building, Suite 1616, Little Rock, AR 72201, Etats-Unis d'Amérique.

Dr P. Stoffels, Janssen Research Foundation, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, 9.

Dr A. Stone, Medical Research Council, 20 Park Crescent, GB-Londres W1N 4AL.

Dr I. Trilivas, Program Officer, HIV/AIDS, USAID, RD/H/HIV-AIDS, SA-18, Room 1200, Washington, DC 20523-1817, Etats-Unis d'Amérique.

Dr I. de Vincenzi, European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS, Hôpital National de Saint-Maurice, 14, rue du Val d'Osne, F-94410 Saint-Maurice.

Dr E.E. Williams, Department of Biological Sciences, University of Calabar, P.O. Box 115, Calabar, CRD, Nigeria.

Dr B. Winiger, Laboratoire Lucchini S.A., 8, rue de la Coulovrenière, Case postale 5427, CH-1211 Genève 11.

Secrétariat de l'OMS

Dr E. Belsey, Planification et Coordination des Politiques, Programme mondial de Lutte contre le SIDA

Dr D. Blake, Directeur adjoint, Programme mondial de Lutte contre le SIDA

Dr J.F. Dunne, Directeur, Division de la Gestion et des Politiques pharmaceutiques

Dr P. Friel, Prévention, Division de la Coopération technique, Programme mondial de Lutte contre le SIDA

Dr D. Heymann, Maladies sexuellement transmissibles, Programme mondial de Lutte contre le SIDA

Dr M. Karam, Recherche clinique et Développement des Médicaments, Division de la Recherche et du Développement des Interventions, Programme mondial de Lutte contre le SIDA

Dr J. Lange, Chef, Recherche clinique et Développement des Médicaments, Division de la Recherche et du Développement des Interventions, Programme mondial de Lutte contre le SIDA

Dr M.H. Merson, Directeur exécutif, Programme mondial de Lutte contre le SIDA

Dr B. Nkowane, Recherche sur la Prévention, Division de la Recherche et du Développement des Interventions, Programme mondial de Lutte contre le SIDA

Mme C. Norton, Coordination et Mobilisation extérieures, Programme mondial de Lutte contre le SIDA

Dr P. Piot, Directeur associé, Maladies sexuellement transmissibles, Programme mondial de Lutte contre le SIDA

Dr P. J. Rowe, Programme spécial de Recherche, de Développement et de Formation à la Recherche en Reproduction humaine