



**Consultation technique  
OMS/CONRAD sur  
le nonoxinol**

9

OMS, Genève, 9-10 octobre 2001

**Rapport de synthèse**



C|O|N|R|A|D



Organisation  
mondiale de la Santé

Consultation technique OMS/CONRAD  
sur le nonoxinol

Organisation mondiale de la Santé,  
Genève, 9-10 octobre 2001

**Rapport de synthèse**

## Remerciements

Nous remercions vivement la United States Agency for International Development pour son soutien financier.

© Organisation mondiale de la Santé, 2007

Tous droits réservés. Il est possible de se procurer les publications de l'Organisation mondiale de la Santé auprès des Editions de l'OMS, Organisation mondiale de la Santé, 20 avenue Appia, 1211 Genève 27 (Suisse) (téléphone : +41 22 791 3264 ; télécopie : +41 22 791 4857 ; adresse électronique : [bookorders@who.int](mailto:bookorders@who.int)). Les demandes relatives à la permission de reproduire ou de traduire des publications de l'OMS – que ce soit pour la vente ou une diffusion non commerciale – doivent être envoyées aux Editions de l'OMS, à l'adresse ci dessus (télécopie : +41 22 791 4806 ; adresse électronique : [permissions@who.int](mailto:permissions@who.int)).

Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les lignes en pointillé sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

La mention de firmes et de produits commerciaux ne signifie pas que ces firmes et ces produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé, de préférence à d'autres de nature analogue. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

L'Organisation mondiale de la Santé a pris toutes les dispositions voulues pour vérifier les informations contenues dans la présente publication. Toutefois, le matériel publié est diffusé sans aucune garantie, expresse ou implicite. La responsabilité de l'interprétation et de l'utilisation dudit matériel incombe au lecteur. En aucun cas, l'Organisation mondiale de la Santé ne saurait être tenue responsable des préjudices subis du fait de son utilisation.

La présente publication exprime les vues collectives d'un groupe international d'experts et ne représente pas nécessairement les décisions ni la politique officielle de l'Organisation mondiale de la Santé.

# TABLE DES MATIÈRES

## Abréviations

<b>Introduction</b> .....	1
<b>Examen des faits</b> .....	3
Utilisation des produits contenant du nonoxinol dans les pays développés et en développement.....	3
Toxicologie du nonoxinol.....	4
Données relatives à l'innocuité clinique du nonoxinol.....	5
Efficacité du nonoxinol pour la contraception .....	6
Efficacité du nonoxinol pour la prévention des infections sexuellement transmissibles.....	8
Innocuité du nonoxinol en application rectale.....	10
<b>Points de vue du prestataire et de l'utilisateur</b> .....	<b>13</b>
Le point de vue des instances de réglementation .....	13
Les points de vue du prestataire et de l'utilisateur.....	14
<b>Conclusions et recommandations</b> .....	<b>15</b>
<b>Conclusions</b>	
Efficacité du nonoxinol pour la contraception .....	15
Innocuité du nonoxinol .....	15
Efficacité du nonoxinol pour la prévention des infections sexuellement transmissibles, y compris le VIH .....	16
<b>Recommandations</b>	
Nonoxinol et prévention des IST .....	16
Nonoxinol et contraception .....	16
Application rectale du nonoxinol.....	16
Utilisation des préservatifs lubrifiés au nonoxinol.....	16
Principales incertitudes et nécessité de recherches plus poussées .....	17
Tableau 1: Incidence des altérations épithéliales en fonction de la fréquence d'utilisation des ovules contenant du nonoxinol .....	18
Tableau 2: Résumé des données relatives à l'innocuité clinique du nonoxinol en fonction de la formulation .....	19
Tableau 3: Méta-analyse des études évaluant les effets du nonoxinol sur le risque d'infections sexuellement transmissibles – risque relatif présenté par le nonoxinol par rapport à un placebo (d'après Wilkinson) .....	20
<b>Bibliographie</b> .....	<b>21</b>
<b>Annexe : Liste des participants</b> .....	<b>24</b>

## Abréviations

EDS	Enquêtes démographiques et sanitaires
GPA	Programme mondial de lutte contre le SIDA (ancien programme de l'Organisation mondiale de la Santé)
IPPF	Fédération internationale pour la Planification familiale
IST	Infections sexuellement transmissibles
ONUSIDA	Programme commun des Nations Unies sur le VIH/SIDA
RHR	Département Santé et Recherche génésiques de l'Organisation mondiale de la Santé
RR	Risque relatif
RTI	Rapport des taux d'incidence
SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquise
UNFPA	Fonds des Nations Unies pour la Population
USAID	United States Agency for International Development
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

## Introduction

Un microbicide vaginal efficace et facile à utiliser offrirait aux femmes une méthode dont elles assumeraient le contrôle et qui leur permettrait de se protéger contre l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Si beaucoup de nouveaux composés sont actuellement développés et testés, il faudra encore de nombreuses années avant qu'un nouveau produit puisse être pleinement évalué et distribué aux utilisatrices. Le nonoxinol, un spermicide, est largement disponible comme contraceptif depuis de nombreuses années et on a montré au laboratoire qu'il était efficace contre le VIH. S'il offrait également une protection efficace contre le VIH dans des études cliniques, le nonoxinol pourrait être mis rapidement à la disposition des femmes ayant besoin d'une protection. Le Programme mondial de Lutte contre le SIDA (GPA), ancien programme de l'Organisation mondiale de la Santé, et le Programme commun des Nations Unies sur le VIH/SIDA (ONUSIDA) ont donc parrainé l'essai clinique d'un gel contenant du nonoxinol afin d'évaluer son efficacité contre le VIH. Les résultats préliminaires de l'étude ont été présentés en juillet 2000 lors de la treizième Conférence internationale sur le SIDA, qui s'est tenue à Durban, Afrique du Sud, et ont montré, contre toute attente, que l'incidence de l'infection à VIH était plus élevée chez les femmes utilisant du nonoxinol que chez celles utilisant un autre produit servant à la comparaison. Ces résultats, tout décevants qu'ils soient pour ce qui est de la mise à disposition rapide d'un microbicide efficace, ont également soulevé des questions concernant l'innocuité du nonoxinol lorsqu'il est utilisé conformément à sa principale indication, à savoir la protection contre une grossesse non désirée.

Après que les résultats préliminaires de l'étude ont été présentés en juillet 2000, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a été contactée afin de fournir une évaluation de l'information scientifique concernant l'innocuité et l'efficacité du nonoxinol utilisé pour la planification familiale. Cette synthèse

devrait permettre aux Etats Membres d'évaluer les risques et les avantages que présente l'utilisation de ce produit pour les femmes de leurs pays, qui peuvent être exposées au risque d'infection à VIH du fait de rapports sexuels insuffisamment protégés. C'est ainsi que le département Santé et Recherche génésiques (RHR) de l'OMS a réuni une consultation technique en octobre 2001, en partenariat avec le Programme CONRAD, Darlington, VA, Etats-Unis d'Amérique, pour examiner les données disponibles et fournir un avis aux Etats Membres sur l'utilisation du nonoxinol. Cette consultation a réuni des experts des pays développés et en développement ayant une expérience du développement des produits, de l'évaluation de leur innocuité et de la santé publique, ainsi que des représentants d'organismes collaborateurs (voir l'annexe pour la liste des participants). L'examen de points importants avait été commandé avant la réunion et est résumé dans le présent rapport. Les participants à la réunion ont également étudié les manuscrits des études récemment achevées et directement en rapport avec l'innocuité et l'efficacité du nonoxinol, qui leur ont été soumis.

Ce rapport fait la synthèse des données présentées lors de la réunion, données relatives à l'innocuité du nonoxinol et à son efficacité contre les grossesses non désirées, les infections sexuellement transmissibles (IST) et l'infection à VIH. La réunion s'est achevée sur des recommandations relatives à l'utilisation du nonoxinol et les participants ont recensé les domaines d'incertitude dans lesquels il est urgent d'effectuer des recherches supplémentaires.

## Examen des faits

### Utilisation des produits contenant du nonoxinol dans les pays développés et en développement

Un document de travail sur l'utilisation des produits contenant du nonoxinol dans les pays développés et dans les pays en développement a été préparé par Kirsten Vogelsong (OMS) et Jeff Spieler (USAID) à partir des informations relatives à leur commercialisation par les principaux fabricants, des données des enquêtes nationales réalisées aux États-Unis d'Amérique, des enquêtes démographiques et sanitaires (EDS) et des données relatives à l'achat et à la distribution des produits par les trois principaux distributeurs du secteur public—USAID, le Fonds des Nations Unies pour la Population (UNFPA) et la Fédération internationale pour la Planification familiale (IPPF).

Les auteurs ont recensé au total 18 produits spermicides contenant du nonoxinol sous différentes formes (gels, crèmes, ovules et films vaginaux) en contenant chacun entre 50 et 150 mg. En outre, des spermicides contenant d'autres principes actifs, par exemple l'octoxinol, le chlorure de benzalkonium et le menfégol, sont également distribués dans les pays développés et en développement. Les ventes du secteur privé et la part de marché des différents types de spermicides dans les pays en développement ont été difficiles à déterminer. Les ventes effectuées par le secteur public grâce aux donateurs ont révélé une distribution inégale des spermicides et d'importantes variations dans les achats d'une année sur l'autre.

Si l'on s'en tient aux données des enquêtes démographiques et sanitaires, moins de 1 % des femmes en Asie indiquent avoir un jour utilisé des spermicides. Ces méthodes sont plus communément employées en Amérique latine que dans les autres régions du monde. Tandis que 5 à 10 % des femmes indiquent avoir utilisé des spermicides, elles sont moins de 1 % à le faire au moment de l'enquête. C'est

à Trinité et Tobago que les chiffres les plus élevés sont rapportés, avec 16,6 % des femmes les ayant utilisés un jour et 3,5 % les utilisant actuellement. Ils sont davantage utilisés par les célibataires et les femmes de moins de 25 ans que par les femmes mariées.

Aux Etats-Unis d'Amérique, d'après les données de la National Survey of Family Growth (NSFG) effectuée en 1995, 4,6 % des femmes qui utilisaient une méthode contraceptive avaient recours à des spermicides (seuls ou associés à une méthode mécanique). On ignore quelle est la proportion des différentes formulations utilisées, mais aux Etats-Unis d'Amérique tous les spermicides contiennent du nonoxinol. Ils sont majoritairement utilisés en association avec une méthode mécanique, par exemple un diaphragme ou une cape cervicale. L'utilisation de ces produits a chuté de plus de 50 % depuis l'enquête précédente effectuée en 1988, dans laquelle 10,6 % des personnes interrogées indiquaient qu'elles les utilisaient couramment. La tendance à la baisse d'utilisation des spermicides observée aux Etats-Unis d'Amérique a également été observée dans la diminution des ventes du secteur privé dans d'autres régions du monde. On n'a pas pu disposer de données comparables sur les tendances observées dans l'utilisation des préservatifs lubrifiés au nonoxinol. Les données de la NSFG n'ont pas montré de tendance à la baisse de l'utilisation qui soit associée à l'augmentation de l'âge, ni une préférence pour cette méthode chez les célibataires.

Les caractéristiques des spermicides les rendent particulièrement attrayants pour les célibataires et les jeunes. Ils sont en vente libre et viennent s'ajouter aux services qu'offrent les centres traditionnels de planification familiale, qui distribuent des méthodes tributaires du prestataire. Les spermicides représentent ainsi l'une des quelques options permettant de réduire les risques de grossesse non désirée chez des jeunes célibataires ayant peu accès à ces méthodes.

Bien que l'analyse des données d'enquête et de la distribution par

les secteurs privé et public donne quelques informations sur l'étendue de l'utilisation des spermicides, elle n'est pas suffisamment spécifique pour répondre à toutes les questions. En particulier, on manque de données sur la fréquence des rapports sexuels et l'utilisation des spermicides et sur les autres caractéristiques présentées par les utilisatrices de spermicides atypiques.

## Toxicologie du nonoxinol

Ralph Heywood (toxicologue consultant, Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord) a présenté un résumé des problèmes posés par l'évaluation toxicologique des microbicides et du nonoxinol en particulier. La principale difficulté avec les microbicides topiques est de trouver un compromis entre l'irritation provoquée, qui peut être associée à un risque accru de lésions et de sensibilité aux infections, et l'efficacité. Les évaluations toxicologiques permettent d'évaluer la première. Plus précisément, il est nécessaire de déterminer une dose suffisante pour avoir l'efficacité désirée sans accroître le risque. Le fait que le mécanisme d'action contre les divers micro-organismes (spermatozoïdes, bactéries et virus) ne soit pas le même, tout comme la dose minimale efficace, vient encore compliquer la situation. Tous les produits, même les dispositifs inertes, provoquent au niveau de l'épithélium un certain déséquilibre et risquent d'altérer la microflore vaginale. Ils risquent ainsi d'accroître le potentiel de pénétration de ce dernier par des éléments infectieux. C'est particulièrement le cas pour les surfactants tels que le nonoxinol.

L'élimination du produit constitue une autre préoccupation sur le plan toxicologique : combien de temps le produit reste-t-il dans le dôme vaginal après l'application initiale et quels sont les effets du produit resté en place. Ce sont des questions qui n'ont pas été suffisamment étudiées pour le nonoxinol, qui n'a jamais été testé en appliquant les normes actuelles d'évaluation toxicologique.

En plus des questions toxicologiques particulières le concernant, on ne dispose pas de suffisamment d'informations concernant l'innocuité des excipients utilisés dans les diverses formulations du produit. Cela s'applique également aux autres surfactants et aux autres produits en vente libre, notamment aux lubrifiants vaginaux et rectaux.

### Données relatives à l'innocuité clinique du nonoxinol

Christine Mauck, CONRAD, avait préparé un document de travail résumant les données relatives à l'innocuité clinique du nonoxinol présenté lors de la réunion par Marianne Callahan.

Concernant l'atteinte épithéliale, les données relatives à l'innocuité ont été examinées sur un total de 16 études portant sur 4 formulations différentes de nonoxinol: ovule, éponge, gel et film. Ces études présentaient de nombreuses différences : but poursuivi, moment auquel elles ont été menées, doses et concentrations de nonoxinol étudiées, formulation, fréquence et durée d'utilisation, taille de l'échantillon, populations cibles, produits de comparaison, règles à observer au moment des rapports sexuels et moyens permettant d'évaluer les résultats. Il a donc été difficile d'effectuer des comparaisons croisées. Certaines études présentaient des données directement comparables sur la fréquence d'utilisation. Roddy et ses collègues ont comparé les effets des différentes fréquences d'utilisation d'ovules contenant chacun 150 mg de nonoxinol.<sup>1</sup> Une atteinte épithéliale a été notée chez 15 % des femmes ayant utilisé le placebo, 18 % des femmes l'ayant utilisé un jour sur deux, 34 % de celles l'ayant utilisé quotidiennement, 29 % de celles l'ayant utilisé deux fois par jour et 53 % de celles l'ayant utilisé quatre fois par jour.

Dans une étude sur des prostituées utilisant des ovules contenant 100 mg de nonoxinol, 28 % des utilisatrices ont montré des signes d'ulcères génitaux.<sup>2</sup> Contrairement à l'étude antérieure de Roddy, rien ne permet de penser qu'il y

ait eu un risque accru de lésions lorsque la fréquence d'utilisation augmentait. L'incidence des lésions du col a été respectivement de 9,0, 2,2 et 2,7 pour 100 femmes-mois chez les femmes qui les utilisaient peu fréquemment (au plus 10 fois par mois), celles qui les utilisaient moyennement (11-15 fois par mois) et celles qui les utilisaient fréquemment (plus de 15 fois par mois). Pour les lésions vaginales, les chiffres comparables ont été respectivement de 3,0, 0,8 et 0,6 pour 100 femmes-mois.

Une étude réalisée par Van Damme et al. chez des prostituées, comparant un gel contenant 52,5 mg de nonoxinol à un gel constitué du seul véhicule, n'a rapporté aucune différence entre les deux groupes d'étude, mais a indiqué que l'incidence des lésions génitales augmentait avec la fréquence d'utilisation.<sup>3</sup>

Quatre études ont analysé l'incidence des lésions épithéliales associées aux différentes fréquences d'utilisation des ovules vaginaux contenant du nonoxinol.<sup>1,2,4,5</sup> En général, plus la fréquence d'utilisation était élevée plus elle était associée à une incidence élevée des atteintes (Tableau 1, page 18).

Au total, six études se sont intéressées à l'utilisation de gels contenant entre 52,5 mg et 250 mg de nonoxinol.<sup>3,6-10</sup> Si les doses élevées semblaient être associées à une incidence accrue des atteintes, il n'y avait pas suffisamment de données pour évaluer l'effet de la fréquence d'utilisation.

En ce qui concerne les films contraceptifs contenant 70 mg de nonoxinol, aucune caractéristique nette n'a été observée en fonction de la fréquence d'utilisation. Toutefois, des études dans lesquelles des femmes ont utilisé ce produit pendant de longues périodes ont montré que les taux d'atteinte généraux étaient plus élevés que dans les études où la durée d'utilisation était plus courte.<sup>5,11-13</sup>

L'éponge contraceptive Today contient 1000 mg de nonoxinol, mais la quantité de produit biodisponible est bien moindre. Une étude portant sur 32 femmes n'a montré aucun signe

d'altération épithéliale,<sup>8</sup> tandis qu'une seconde étude réalisée dans un groupe plus important de prostituées a montré une fréquence plus élevée des lésions dans le groupe utilisant l'éponge que dans le groupe utilisant un placebo.<sup>14</sup>

On trouvera au tableau 2, page 19 un résumé des données relatives à l'innocuité clinique du nonoxinol. Dans l'ensemble, les données relatives aux différents produits, doses et fréquences d'utilisation ont montré une tendance à l'augmentation de la fréquence des atteintes lorsque la fréquence d'utilisation et les doses de nonoxinol augmentaient. Cette tendance est très manifeste dans les études sur les ovules et les éponges (bien que les données concernant les éponges soient assez limitées), dans lesquelles l'incidence des lésions épithéliales augmentait avec la fréquence d'utilisation. En général, la littérature vient à l'appui de la conclusion selon laquelle l'utilisation peu fréquente des produits contenant de faibles doses de nonoxinol est probablement sans danger.

Le résumé a également révélé les obstacles importants qui font qu'il est difficile d'interpréter les données disponibles sur l'innocuité clinique du nonoxinol. En particulier, on ne sait pas ce qui peut être considéré comme des signes normaux d'atteinte épithéliale et il est impossible de distinguer les modifications épithéliales résultant du rapport sexuel de celles dues à l'effet du produit étudié, malgré les études randomisées effectuées chez des prostituées, dans lesquelles le produit utilisé était masqué. Il y a peu de corrélation entre les résultats cliniques et les symptômes rapportés par les utilisatrices et entre les résultats cliniques et les marqueurs de l'inflammation au laboratoire. En outre, on ignore quelle est l'importance clinique des symptômes d'altération épithéliale, en particulier concernant le risque accru d'IST ou d'infection à VIH. De plus, on ne sait pas comment les signes et symptômes d'altération sont corrélés avec l'acceptabilité et l'utilisation du produit.

Les études réalisées sur d'autres surfactants comme le chlorure de benzalkonium<sup>15</sup> et le menfégol<sup>16</sup> ont montré que ces produits sont également associés à des altérations épithéliales.

### **Efficacité du nonoxinol pour la contraception**

James Trussell (Princeton University) a présenté un résumé des données disponibles concernant l'efficacité contraceptive du nonoxinol, s'appuyant sur le chapitre relatif à l'efficacité contraceptive figurant dans de la dernière édition de *Contraceptive Technology*, et sur des études publiées plus récemment.<sup>17</sup>

La plupart des études qui ont évalué l'efficacité contraceptive du nonoxinol ont été mal conduites et peu d'entre elles étaient des essais contrôlés randomisés. En particulier, elles ne disposaient pas toutes de groupes de comparaison, les sujets perdus de vue étaient souvent nombreux et il était difficile d'évaluer de façon fiable l'efficacité dans des conditions d'utilisation optimale en raison de l'absence de données relatives à l'utilisation régulière et correcte de ce produit pendant toute la durée de l'étude. On dispose d'estimations plus fiables concernant l'utilisation habituelle de ces produits. En outre, la dose de produit étudiée, la fréquence d'utilisation de ces produits et la composition des populations cibles (âge, niveau d'activité sexuelle et risque) variaient selon les études, rendant les comparaisons presque impossibles.

Les données relatives aux taux moyens de conception enregistrés lors de l'utilisation habituelle des spermicides seuls viennent de 31 essais cliniques, au cours desquels les expositions ont eu une durée comprise entre 3 et 67 mois, qui ont rapporté des indices de Pearl, et de 4 essais cliniques et 6 enquêtes qui ont rapporté des taux moyens de conception cumulés à 12 mois obtenus par la méthode des courbes de survie (Tableau 31-3 dans *Contraceptive Technology*).<sup>17</sup> Les taux moyens de conception habituels (exprimés en

nombre de grossesses pour 100 femmes-année, ou en taux moyens de conception cumulés à 12 mois obtenus par la méthode des courbes de survie) se sont situés dans l'éventail suivant : moins de 2 % dans neuf études, 2 à 5 % dans quatre études, 5 à 10 % dans huit études, 10 à 15 % dans trois études, 15 à 30 % dans onze études, et 37 à 59 % dans six études. Pas une d'entre elles ne satisfaisait aux normes modernes pour ce qu'est de la conception, de l'exécution, de l'analyse ou du compte rendu.

A l'exclusion d'une étude randomisée récente (évoquée plus bas), l'essai le mieux conçu et le mieux analysé a été publié par Mears et Please en 1962.<sup>18,19</sup> Il comportait une répartition au hasard dans six groupes, dont chacun employait trois produits spermicides pendant trois cycles chacun. Les six groupes représentaient toutes les permutations possibles dans l'ordre d'utilisation des trois produits. Les taux moyens de conception ont été rapportés séparément pour les cycles dans lesquels le produit était utilisé lors de chaque rapport et pour ceux où il y avait des rapports non protégés. Quatre grossesses ont été déclarées pour 561 cycles d'utilisation de la mousse vaginale Emko (0,71 %), ce qui correspond à une probabilité de grossesse pour 13 cycles de 8,9 %. Toutefois, cette étude a été un peu gâchée par un nombre de sujets perdus de vue supérieur à 20 %, ce qui est très élevé étant donné sa courte durée.

La seule étude ayant respecté les normes modernes de conception, d'exécution et d'analyse a porté sur 765 femmes réparties au hasard dans deux groupes, l'un recevant un film vaginal contraceptif et l'autre des comprimés moussants de Conceptrol.<sup>20</sup> Les sujets d'étude avaient un âge compris entre 18 et 35 ans (58 % de moins de 25 ans), n'avaient aucun antécédent laissant à penser qu'elles pouvaient avoir des problèmes de fécondité et avaient des rapports nombreux (71 % ont rapporté plus de 10 rapports par mois). Le pourcentage de femmes qui, avec une utilisation normale sont tombées enceintes dans les six mois

a été de 24,9 % (intervalle de confiance à 95 % : 20 %-30 %) pour le film et de 28,0 % (23 %-34 %) pour le Conceptrol. Les taux moyens de conception correspondants pour un usage régulier ont été de 24,1 % (19 %-30 %) et 27,9 % (22 %-34 %), respectivement. L'efficacité contraceptive de ces deux produits a été la même, mais a été associée à des taux moyens de conception élevés dans cette population jeune et sexuellement active. Il est difficile d'interpréter ces résultats puisqu'il n'y avait pas de groupe de comparaison utilisant une méthode dont l'efficacité est connue.

La seule étude permettant d'évaluer la capacité du gel contraceptif Advantage-24 à inhiber le transport et la survie des spermatozoïdes a comporté des applications de ce gel 15 à 30 minutes, 12 heures et 24 heures avant le rapport sexuel.<sup>21</sup> Les auteurs en ont conclu que l'efficacité peut diminuer lorsque le produit est appliqué plus de 15 à 30 minutes avant le rapport. Cependant, les tests post-coïtaux n'ont été effectués qu'au bout de 8 à 12 heures après le rapport et les résultats auraient pu être pires s'ils avaient été effectués plus tôt. En outre, il n'y avait aucune durée ni évaluation témoin dans cette étude, autre que l'utilisation du gel appliqué 15 à 30 minutes avant le rapport. De plus, on ne sait pas dans quelle mesure le test post-coïtal dans des couples féconds normaux peut être le reflet des taux moyens de conception faisant suite à une utilisation habituelle ou optimale.

Les données relatives aux grossesses associées à l'utilisation du diaphragme, de l'éponge et de la cape cervicale sont plus nombreuses (voir les résultats résumés aux Tableaux 31-5, 31-6 et 31-7 de *Contraceptive Technology*).<sup>17</sup> La probabilité de grossesse au cours de la première année d'utilisation normale dépasse 8 % dans la plupart des études à l'exception d'une étude sur le diaphragme,<sup>22</sup> qui a montré une probabilité de grossesse au cours de la première année de 2,1 %, mais qui souffrait d'erreurs méthodologiques importantes. Deux études de qualité

ont comparé le diaphragme à un autre dispositif. Dans l'une, 1439 femmes ont été réparties au hasard dans deux groupes, l'un utilisant une éponge vaginale et l'autre un diaphragme;<sup>23</sup> dans l'autre ; 1394 femmes ont été réparties au hasard dans deux groupes, l'un utilisant une cape cervicale et l'autre un diaphragme.<sup>24</sup> La probabilité de grossesse à 12 mois avec une utilisation normale a été de 17,2 % pour le groupe éponge et de 12,7 % pour le groupe diaphragme (première étude), de 17,5 % pour le groupe cape cervicale et de 19,9 % pour le groupe diaphragme (2ème étude).<sup>25</sup> Ces taux moyens de conception avec une utilisation optimale correspondent à une probabilité de grossesse à 12 mois estimée de 11,4 % 12,0 % pour l'éponge, de 4,3 %-6,1 % pour le diaphragme (première étude), de 10,3 %-12,5 % pour la cape cervicale et de 5,3 %-8,4 % pour le diaphragme (deuxième étude).<sup>26</sup> Dans ces deux études, les femmes nullipares ont présenté des taux moyens de conception sensiblement inférieurs aux autres lorsqu'elles ont utilisé l'éponge ou la cape cervicale, mais on n'a observé aucune différence liée à la parité chez les utilisatrices du diaphragme.

Deux études ont publié les probabilités d'échec de la contraception à 12 mois lors d'une utilisation normale du diaphragme, avec ou sans spermicide. Dans une étude portant sur 110 femmes utilisant un diaphragme sans spermicide, le taux moyen de conception à 12 mois a été de 24,1 %.<sup>27</sup> Un essai randomisé portant sur l'utilisation du diaphragme avec ou sans spermicide a montré un taux moyen de conception à 12 mois typique de 22,2 % avec le spermicide et de 28,6 % sans. Les probabilités correspondantes d'échec de la contraception à 12 mois avec une utilisation régulière ont été de 12,3 % et de 19,3 %, respectivement.<sup>28</sup> Une étude en double aveugle du dispositif contraceptif vaginal Lea's Shield utilisé avec un gel spermicide au nonoxinol un gel non-spermicide servant à la comparaison a montré un taux moyen de conception plus bas dans le groupe utilisant le spermicide que dans celui utilisant le gel témoin (taux moyens de

conception à 6 mois de 5,6 % et 9,3 %, respectivement,  $p = 0,086$ ).<sup>29</sup>

Une étude sur les préservatifs lubrifiés avec un spermicide a rapporté une probabilité de grossesse à 12 mois de 2,1 % avec une utilisation habituelle, mais 26 % des hommes étaient âgés de 40 à 44 ans, 27 % de 45 à 49 ans et 24 % avaient plus de 50 ans. Les sujets de cette étude avaient des rapports peu fréquents et leurs partenaires féminines avaient dépassé depuis longtemps leur pic de fécondité. En outre, seules les grossesses conduisant à une naissance vivante ont été rapportées.<sup>30</sup>

En résumé, les données viennent à l'appui de la conclusion qui veut que l'utilisation d'un spermicide seul réduise le risque de grossesse par comparaison avec l'absence de contraception, malgré les limites présentées par ces études. Bien qu'aux Etats-Unis d'Amérique, les spermicides soient principalement utilisés avec des méthodes mécaniques, l'avantage supplémentaire conféré par ce type d'associations n'a pas été bien établi. En fait, les données existantes ne confirment pas un avantage des préservatifs lubrifiés par le nonoxinol par rapport à d'autres lubrifiants. Des données permettant de quantifier les effets contraceptifs du nonoxinol sous diverses formulations et à des doses variables, utilisé avec ou sans méthode mécanique, sont sans aucun doute nécessaires et des études visant à combler cette lacune sont actuellement en cours.

### **Efficacité du nonoxinol pour la prévention des infections sexuellement transmissibles**

Un examen de l'efficacité du nonoxinol pour la prévention des infections sexuellement transmissibles a été présenté par Ward Cates (Family Health International). Il a été complété par les données de deux essais récemment achevés mais pas encore publiés, présentées par les chercheurs principaux, à savoir Ron Roddy (Family Health International)<sup>31</sup> et Lut Van Damme (Institut de médecine tropicale, Anvers et

CONRAD).<sup>32</sup> David Wilkinson (University of South Australia) a présenté le résultat d'un examen systématique des essais contrôlés randomisés.

Une étude *in vitro* a permis d'évaluer l'effet du nonoxinol ajouté aux préservatifs dans un modèle de simulation des rapports sexuels. On a ainsi montré que le nonoxinol ajouté à l'intérieur des préservatifs tuait le VIH dans le préservatif avant rupture de ce dernier et à l'extérieur du préservatif après rupture.<sup>33</sup> Toutefois, la pommade spermicide a été ajoutée dans l'extrémité du préservatif et on ne sait pas si ces résultats sont applicables aux préservatifs lubrifiés par le nonoxinol disponibles dans le commerce.

Dans un essai contrôlé contre placebo, en double aveugle, randomisé, comparant 150 mg de gel au nonoxinol à un placebo chez 818 femmes de Birmingham, Alabama, le risque de première gonococcie a été légèrement plus bas dans le groupe nonoxinol que dans l'autre (RR 0,84, intervalle de confiance à 95 % : 0,60-1,17), tout comme le risque relatif de gonococcie en général (RR 0,75, 0,56-1,01).<sup>34</sup> Des résultats analogues ont été obtenus pour la première infection à chlamydia (RR 0,72, 0,55-0,94) et pour l'infection à chlamydia en général (RR 0,79, 0,62-1,01). Il n'y a pas eu de différences statistiquement significatives dans les pourcentages de trichomonase (RR 0,83, 0,61-1,12), de candidose (RR 1,02, 0,77-1,35) ou de vaginose bactérienne (RR 0,86, 0,69-1,12).<sup>35</sup>

Dans une étude réalisée à Bangkok, Thaïlande, 343 prostituées qui avaient été réparties au hasard en deux groupes, l'un recevant un film contenant 70 mg de nonoxinol et l'autre un placebo, on a observé une diminution de 25 % de l'incidence des infections du col (RTI 0,75 [0,5-1,1]).<sup>14</sup> La réduction du risque était plus importante si les femmes rapportaient une utilisation plus régulière du préservatif.

A Nairobi, on a comparé dans une étude l'utilisation de l'éponge contraceptive

Today contenant 1000 mg de nonoxinol avec un ovule placebo chez 138 prostituées.<sup>14</sup> Vingt-et-un pour cent des femmes appartenant au groupe nonoxinol ont présenté une gonococcie, contre 32 % dans le groupe placebo (risque relatif ajusté 0,4,  $p < 0,001$ ). Les taux d'infection à chlamydia n'ont pas montré de différence significative d'un groupe à l'autre (RR 0,6, 2 % contre 4 %). Vingt-sept (45 %) des 60 femmes du groupe nonoxinol et 20 (36 %) des 56 femmes du groupe placebo ont présenté une infection à VIH (rapports des risques 1,7 [0,9-3,0]).

Dans une étude randomisée comparant l'administration d'un film renfermant 70 mg de nonoxinol à un placebo chez 1292 prostituées au Cameroun,<sup>13</sup> les taux d'incidence de la gonococcie ont été respectivement de 33,3 et 31,1 cas pour 100 femmes-année dans les groupes nonoxinol et placebo (RTI 1,1 [intervalle de confiance à 95 % : 0,8-1,4]).

Les taux d'incidence correspondants pour les infections à chlamydia étaient respectivement de 20,6 et de 22,2 pour 100 femmes-année dans les groupes nonoxinol et placebo (RTI 0,9 [0,7-1,3]). Les taux d'infection par le VIH ont été respectivement de 6,7 et de 6,6 cas pour 100 femmes-année dans les groupes nonoxinol et placebo (RTI 1,0 [0,7-1,5]).

Une étude randomisée réalisée chez 278 prostituées de Mombassa, Kenya, a permis de comparer un gel à usage intravaginal contenant 52,5 mg de nonoxinol à un placebo.<sup>10</sup> Le taux d'incidence de la gonococcie a été plus élevé dans le groupe nonoxinol que dans le groupe placebo (RR 1,5 [0,9-2,7]), mais il n'y a pas eu de différence rapportée dans l'incidence de la candidose, de la trichomonase, de la vaginose bactérienne, de l'infection à chlamydia trachomatis, de la syphilis, ou de l'infection à VIH.

Ron Roddy a fait état d'un essai randomisé ouvert récemment achevé, dans lequel on a comparé l'utilisation de préservatifs plus 100 mg de gel nonoxinol à des préservatifs seuls chez 1251 femmes venant consulter

dans des dispensaires de traitement des IST au Cameroun.<sup>31</sup> Le premier paramètre mesuré a été la survenue d'une gonococcie et/ou d'une infection à chlamydia, le second étant représenté par l'infection à VIH. L'incidence des gonococcies, des infections à chlamydia, ou des deux, a été de 43,6 pour 100 personnes-année dans le groupe avec gel et de 36,6 pour 100 personnes-année dans le groupe préservatif seul. Le risque relatif dans le groupe avec gel, par comparaison avec le groupe préservatif seul, a été de 1,5 (1,0-2,3) pour la gonococcie et de 1,0 (0,7-1,4) pour l'infection à chlamydia. Il y a eu cinq nouveaux cas d'infection à VIH dans le groupe avec gel et quatre dans le groupe avec préservatif seul.

Lut Van Damme quant à lui a fait état des résultats d'un essai contrôlé, randomisé, en triple aveugle, comparant un gel contenant 52,5 mg de nonoxinol (COL-1492) au Replens, un humidificateur vaginal en vente libre.<sup>32</sup> La population d'étude était composée de 892 prostituées du Bénin, de Côte d'Ivoire, d'Afrique du Sud et de Thaïlande. Le nonoxinol a eu peu d'effets sur l'incidence de la gonococcie (RR 1,2 [0,9-1,6]) ou de l'infection à chlamydia (RR 1,2 [0,8-1,6]). En revanche, dans le groupe nonoxinol l'incidence de l'infection à VIH a été supérieure de 48 % à ce qu'elle était dans le groupe placebo (14,7 contre 10,3 cas pour 100 femmes-année, risque relatif ajusté 1,5 [1,0-2,2]). Pour les femmes qui ont indiqué avoir utilisé plus de 3,5 applications de gel par journée de travail, le risque d'infection à VIH chez les utilisatrices du COL-1492 a été presque le double (RR 1,8 [1,0-3,2]) de celui du groupe placebo. Chez les femmes utilisant moins fréquemment le gel on n'a pas observé de différence de risque entre les deux groupes de traitement. La plus grande fréquence d'utilisation des produits de l'étude a également été associée à une plus forte incidence des lésions génitales dans les deux groupes d'étude, avec un rapport des taux d'incidence plus élevé chez les utilisatrices du nonoxinol que dans le groupe placebo. Ces résultats ont été surtout le fait d'un des centres, qui a représenté à lui seul

69 % des séroconversions dues au VIH observées au cours de l'étude. Lors de la réunion, beaucoup de discussions ont été axées sur la validité des déclarations des sujets d'étude concernant l'utilisation des préservatifs et la fréquence des rapports sexuels, sur lesquels des analyses dose-réponse ont été basées. On a également évoqué les inconvénients possibles de cette étude, tels le faible taux de suivi et l'utilisation du Replens comme produit témoin.

L'examen systématique présenté par David Wilkinson a confirmé que rien ne permettait de penser que le nonoxinol puisse avoir un effet protecteur contre les IST. En appliquant les méthodes Cochrane à la méta-analyse des essais randomisés, on a rassemblé les données de neuf études portant sur près de 5000 femmes (tableau 3, page 20). Dans tous les cas (gonococcie, trichomonose, vaginose bactérienne et candidose) 1,0 est compris dans l'intervalle de confiance.

Les insuffisances des données actuellement disponibles ont été reconnues lors de la réunion. En particulier, la plupart des données concernant l'efficacité du nonoxinol pour protéger contre les IST et le VIH viennent d'études effectuées chez des prostituées ou dans d'autres groupes à haut risque. Peu de données sont disponibles sur les femmes qui utilisent ce produit peu fréquemment, qui présentent un faible risque d'infection, ou sur les femmes qui utilisent le nonoxinol seul. En outre, on ignore si le fait d'ajouter du nonoxinol à des méthodes mécaniques comme la cape cervicale ou le diaphragme a un effet protecteur contre les infections sexuellement transmissibles.

### **Innocuité du nonoxinol en application rectale**

David Phillips (Conseil de la population, New York) a présenté des données sur l'innocuité du nonoxinol utilisé par voie rectale. L'application rectale de deux produits contenant du nonoxinol (le K-Y Plus et le ForPlay) a été évaluée à la fois chez un modèle murin et chez des sujets

humains (N = 4) ; deux formulations ne contenant pas de nonoxinol (carragénine et méthylcellulose) ont été utilisées comme témoins<sup>36</sup>. Dans ces deux études, les lavages rectaux (solutés physiologiques) ont révélé d'importants décollements de lames d'épithélium. Cependant, aucune cellule épithéliale rectale n'a été retrouvée dans les échantillons de lavage de référence, ni dans aucun des lavages concernant des formulations sans nonoxinol, pas plus qu'on ne les a retrouvées, ce qui est très important, dans les lavages effectués huit heures après utilisation d'un produit contenant du nonoxinol, ce qui laisse à penser que toute lésion éventuelle avait été réparée. Néanmoins, la possibilité d'un risque accru d'infection juste après l'application des produits contenant du nonoxinol semble assez probable, même pour des lubrifiants qui ne sont pas présentés comme étant microbicides.

Il est urgent d'effectuer d'autres recherches sur l'innocuité du nonoxinol et d'autres lubrifiants utilisés en application rectale, et de mieux comprendre quelle est la durée nécessaire pour que des lésions rectales soient réparées.



## Points de vue du prestataire et de l'utilisateur

### Le point de vue des instances de réglementation

Helen Rees (Université de Witwatersrand, Afrique du sud, et ancienne Présidente du South Africa Medicines Control Council) a donné un aperçu des problèmes rencontrés par les responsables de la réglementation dans les pays en développement lorsqu'ils sont confrontés aux nouvelles données relatives à l'innocuité du nonoxinol. L'étiquetage et les instructions d'utilisation des produits en vente libre posent des problèmes particuliers. Les produits disponibles et efficaces pour une indication, par exemple la contraception, peuvent avoir des effets indésirables non voulus dans d'autres domaines, par exemple sur les IST et les infections à VIH. Une solution pour les produits tels que le nonoxinol, qui peuvent être associés à un risque dans certaines conditions d'utilisation, pourrait consister à ne plus les laisser en vente libre ou à donner des instructions particulières en fonction du risque. Toutefois, du fait que le risque est lié à la fois au comportement individuel (nombre de partenaires, fréquence des rapports, utilisation des préservatifs) et à la prévalence locale des infections, il diffère selon les endroits et les personnes. En outre, les recommandations relatives à l'utilisation d'un produit, même comme contraceptif, doivent être fonction de la disponibilité d'autres produits, qui est également variable. C'est pourquoi, l'homologation d'un médicament à partir d'une ou deux études bien conduites peut ne pas suffire pour établir des lignes directrices universelles. De fait, les lignes directrices relatives à l'utilisation des produits, dans ce cas précis des produits contenant du nonoxinol, devraient être spécifiques à chaque pays. L'absence de surveillance post-commercialisation des produits en vente libre, en général, vient encore compliquer toute évaluation des produits contenant du nonoxinol.

## Les points de vue du prestataire et de l'utilisateur

Joanna Nerquaye-Tetteh (Planned Parenthood, Ghana) a fourni une vue d'ensemble des points de vue des prestataires et des utilisateurs. Elle a souligné l'importance des méthodes de protection contre le VIH et les IST contrôlées par les femmes, ainsi que de la mise à disposition de méthodes contraceptives viables. Les lignes directrices relatives à l'utilisation des produits contenant du nonoxinol doivent être considérées en fonction du contexte local, notamment en évaluant les autres possibilités de contraception disponibles dans un pays. En général, si elles sont suffisamment informées, les femmes sont capables de comprendre les risques et les avantages présentés par une méthode, de sorte qu'elles peuvent faire un choix éclairé, en particulier concernant la contraception. Elles ont besoin de toute une gamme de méthodes contraceptives, notamment de méthodes faciles à obtenir et à utiliser, et efficaces à long terme. La question du coût et de la disponibilité des produits doit aussi être prise en compte lors de l'évaluation de la gamme et de la disponibilité des méthodes contraceptives.

Concernant l'importance de l'utilisation des produits contenant du nonoxinol dans les différents pays, ainsi que la disponibilité d'autres produits et la facilité avec laquelle les femmes peuvent passer de l'un à l'autre, les données étaient incomplètes.

## Conclusions et recommandations

### Conclusions

#### *Efficacité du nonoxinol pour la contraception*

- Utilisé seul, le nonoxinol est un contraceptif modérément efficace.
- Pour les femmes qui choisissent d'utiliser le nonoxinol seul de préférence à d'autres méthodes, il est préférable à l'absence de méthode contraceptive.
- Lorsqu'il est utilisé avec une méthode mécanique, par ex. une cape cervicale ou un diaphragme, le nonoxinol est plus efficace que lorsqu'il est utilisé seul.
- Le nonoxinol est disponible sous un certain nombre de formulations (film, éponge, gel, ovule et mousse) et à différentes doses. On ignore si la formulation ou la dose ont une incidence sur son efficacité contraceptive.
- Rien ne permet de penser que les préservatifs lubrifiés avec du nonoxinol soient plus efficaces pour la contraception que les préservatifs lubrifiés avec d'autres produits.
- Des données limitées laissent à penser que l'efficacité contraceptive du diaphragme et de la cape cervicale pourrait être accrue dans une certaine mesure lorsqu'on y associe un spermicide.

#### **Innocuité du nonoxinol**

- Le nonoxinol est un surfactant qui provoque la rupture des membranes cellulaires. On a montré qu'il s'agissait d'un produit irritant dans les modèles animaux comme chez l'homme.
- On a montré que le nonoxinol provoquait des lésions de l'épithélium vaginal et rectal.
- Le fait d'accroître la fréquence d'utilisation des ovules au nonoxinol augmente le risque d'altération de l'épithélium vaginal. Aucune autre

étude s'intéressant spécifiquement à l'effet de la fréquence d'utilisation d'autres formulations de nonoxinol n'a été publiée. Toutefois, les études d'observation ont montré que les altérations épithéliales augmentaient avec la fréquence d'utilisation du nonoxinol.

### **Efficacité du nonoxinol pour la prévention des infections sexuellement transmissibles, y compris le VIH**

- Tout laisse à penser que le nonoxinol ne réduit pas le risque d'infection sexuellement transmissible (IST) ni d'infection à VIH chez les prostituées, pas plus qu'il ne le fait chez les femmes venues consulter dans les dispensaires de traitement des IST.
- La plupart des données cliniques relatives au risque d'infection à VIH associé à l'utilisation du nonoxinol viennent d'études effectuées chez des prostituées ou chez des femmes venant consulter dans des dispensaires de traitement des IST.
- Aucune étude sur l'efficacité du nonoxinol pour la prévention des IST ou de l'infection à VIH n'a été effectuée dans d'autres groupes de femmes.

### **Recommandations**

- Ces recommandations sont basées sur les données qui précèdent et sur l'étude de l'équilibre entre risque et avantage pour chaque utilisatrice. Les programmes de planification familiale des différents pays et communautés doivent examiner ces recommandations à la lumière de leurs situations particulières, notamment de la prévalence du VIH et des infections sexuellement transmissibles et de l'éventail des méthodes contraceptives disponibles.

### **Nonoxinol et prévention des IST**

- Le nonoxinol ne doit pas être employé pour la prévention des IST ou de l'infection à VIH. Il convient de toujours utiliser des préservatifs pour

prévenir ces infections.

### **Nonoxinol et contraception**

- Parmi les femmes qui présentent un faible risque d'infection à VIH, l'utilisation du nonoxinol reste une possibilité de contraception. Bien que son efficacité soit faible par rapport aux autres méthodes contraceptives, il est en général disponible partout, en vente libre et ne nécessite donc pas de consultation médicale ni de prescription ; de plus, c'est une méthode contrôlée par la femme.
- Comme l'utilisation très fréquente de produits contenant du nonoxinol peut causer des lésions épithéliales et accroître le risque d'infection à VIH, il convient de conseiller aux femmes qui ont de nombreux rapports sexuels quotidiens de choisir une autre méthode de contraception.
- Les femmes à haut risque d'infection à VIH ne doivent pas utiliser le nonoxinol pour la contraception, puisque ce dernier peut accroître le risque d'infection.

### **Application rectale du nonoxinol**

Le nonoxinol ne doit pas être utilisé en application rectale.

### **Utilisation des préservatifs lubrifiés au nonoxinol**

Aucune preuve scientifique indiquant que les préservatifs lubrifiés au nonoxinol confèrent une protection supplémentaire contre le risque de grossesse ou d'IST, par comparaison avec les préservatifs lubrifiés avec d'autres produits, n'a été publiée. Comme on ne peut exclure la possibilité qu'il y ait des effets indésirables liés à l'adjonction de nonoxinol aux préservatifs, il convient de ne plus préconiser ces derniers. Toutefois, il vaut mieux utiliser des préservatifs lubrifiés au nonoxinol que pas de préservatif.

## Principales incertitudes et nécessité de recherches plus poussées

- Les préoccupations liées à l'innocuité du nonoxinol peuvent également s'appliquer à d'autres spermicides commercialisés pour la contraception. Il est urgent d'évaluer rigoureusement leur innocuité, ce qui s'applique également aux lubrifiants vaginaux ou rectaux contenant du nonoxinol.
- L'innocuité des lubrifiants ne contenant que des ingrédients dont on pense qu'ils sont inactifs et employés par voie vaginale ou rectale, doit être également évaluée de toute urgence.
- Il est également urgent de mettre au point des lubrifiants sans danger à usage rectal.
- On ignore quelle est la signification clinique précise des lésions épithéliales observées dans les études d'innocuité.
- Il n'existe actuellement aucune étude publiée sur les effets du nonoxinol chez les femmes présentant une infection à VIH.
- Il est urgent de poursuivre les travaux visant à mettre au point des microbicides sûrs et efficaces.

Tableau 1: Incidence des altérations épithéliales en fonction de la fréquence d'utilisation des ovules contenant du nonoxinol

Etude	N	Risque	Dose (mg)	Fréquence	Durée	Altération (principe actif) %	Altération (placebo) %
Roddy <sup>1</sup>	34	Faible	150	4/jour	14 jours	53	15
Niruthisard <sup>4</sup>	15	Faible	150	4/jour	14 jours	43	0
Roddy <sup>1</sup>	34	Faible	150	2/jour	14 jours	29	15
Roddy <sup>1</sup>	35	Faible	150	1/jour	14 jours	34	15
Coggins <sup>5</sup>	145	Faible	150	≤1/jour	4 semaines	0% en tout	SO
Roddy <sup>1</sup>	34	Faible	150	1 jour sur 2	14 jours	18	15
Weir <sup>2</sup>	191	Elevé	100	1 jour sur 2	1 an	28% d'ulcères	SO

SO : Sans objet

Tableau 2: Résumé des données relatives à l'innocuité clinique du nonoxinol en fonction de la formulation

	Ovule	Gel	Film	Eponge
Nombre d'études	4	6	4	2
Altération globale de l'épithélium	Elevée dans la plupart des études	Faible – modérée	Faible – élevée	Faible – modérée
Effet de la fréquence d'utilisation	Les lésions augmentent par palier avec la fréquence d'utilisation	Ne peut être évalué	Pas de trait spécifique	Une fréquence accrue peut accroître les lésions
Effet de la dose	Ne peut être évalué	Une dose accrue peut accroître les lésions	Ne peut être évalué	Ne peut être évalué
Effet de la durée	Aucun trait spécifique	Aucun effet	Une durée accrue peut accroître les lésions	Une durée accrue peut accroître les lésions
Effet de la population d'étude	Pas de trait spécifique	Pas de trait spécifique	Pas de trait spécifique	On peut observer davantage de lésions dans les populations à haut risque
Comparaison avec un placebo	Pire	A peu près semblable	A peu près semblable	Pire

Tableau 3: Méta-analyse des études évaluant les effets du nonoxinol sur le risque d'infections sexuellement transmissibles  
—risque relatif pour le nonoxinol par comparaison avec un placebo (d'après Wilkinson)

Résultat	Nombre d'études	Nombre de participants	Risque relatif (intervalle de confiance à 95 %)
Gonococcie	6	3017	0,97 (0,85-1,11)
Infection à chlamydia	5	2955	0,88 (0,77-1,01)
Infection du col	2	1584	1,01 (0,84-1,22)
Trichomonase	3	1101	0,84 (0,69-1,02)
Vaginose bactérienne	1	770	0,88 (0,74-1,04)
Candidose	3	1360	0,97 (0,84-1,12)
VIH	5	3570	1,14 (0,92-1,41)

## Bibliographie

- 1 Roddy RE et al. A dosing study of nonoxynol-9 and genital irritation. *International Journal of STD and AIDS*, 1993, 4:165–170.
- 2 Weir SS et al. Nonoxynol-9 use, genital ulcers, and HIV infection in a cohort of sex workers. *Genitourinary Medicine*, 1995, 71:78–81.
- 3 Van Damme L et al. Safety of multiple daily applications of COL-1492, a nonoxynol-9 vaginal gel, among female sex workers. COL-1492 Phase II Study Group. *AIDS*, 2000, 14:85–88.
- 4 Niruthisard S, Roddy RE, Chutivongse S. The effects of frequent nonoxynol-9 use on the vaginal and cervical mucosa. *Sexually Transmitted Diseases*, 1991, 18:176–179.
- 5 Coggins C, Elias C. N-9 Formulation Preferences Study Group Committee. Safety of three formulations of nonoxynol-9 containing vaginal spermicides. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 2000, 68:267–268.
- 6 Amaral E, et al. Study of the vaginal tolerance to Acidform, an acid-buffering, bioadhesive gel. *Contraception*, 1999, 60:361–366.
- 7 Stafford MK, Ward H, Flanagan A et al. Safety study of nonoxynol-9 as a vaginal microbicide: evidence of adverse effects. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology*, 1998, 17:327–331.
- 8 Poindexter AN 3rd et al. Comparison of spermicides on vulvar, vaginal, and cervical mucosa. *Contraception*, 1996, 53:147–153.
- 9 Van Damme L et al. Safety evaluation of nonoxynol-9 gel in women at low risk of HIV infection. *AIDS*, 1998, 12:433–437.
- 10 Richardson BA et al. Evaluation of a low-dose nonoxynol-9 gel for the prevention of sexually transmitted diseases: a randomized clinical trial. *Sexually Transmitted Diseases*, 2001, 28:394–400.
- 11 Niruthisard S, Roddy RE, Chutivongse S. Use of nonoxynol-9 and reduction in rate of gonococcal and chlamydial cervical infections. *Lancet*, 1992, 339:1371–1375.
- 12 Rustomjee R et al. Phase 1 trial of nonoxynol-9 film among sex workers in South Africa. *AIDS*, 1999, 13:1511–1515.
- 13 Roddy RE, et al. A controlled trial of nonoxynol 9 film to reduce male-to-female transmission of sexually transmitted diseases. *New England Journal of Medicine*, 1998, 339:504–510.
- 14 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.
- 15 Mauck CK et al. A phase I comparative study of contraceptive vaginal films containing benzalkonium chloride and nonoxynol-9. Postcoital testing and colposcopy. *Contraception*, 1997, 56: 89–96.

- 16 Goeman J, Ndoye I, Sakho LM et al. Frequent use of menfegol spermicidal vaginal foaming tablets associated with a high incidence of genital lesions. *Journal of Infectious Diseases*, 1995, 171:1611–1614.
- 17 Trussell J. Contraceptive efficacy. In: Hatcher RA et al., eds. *Contraceptive technology*, 17th ed. New York, Ardent Media, 1998.
- 18 Mears E, Please NW. Chemical contraceptive trial. *Journal of Reproductive Fertility*, 1962, 3:138–147.
- 19 Mears E. Chemical contraceptive trial II. *Journal of Reproductive Fertility*, 1962, 4:337–343.
- 20 Raymond E, Dominik R. Contraceptive effectiveness of two spermicides: a randomized trial. *Obstetrics and Gynecology*, 1999, 93:896–903.
- 21 Sangi-Haghpeykar H, Poindexter AN 3rd, Levine H. Sperm transport and survival post-application of a new spermicide contraceptive. Advantage 24 Study Group. *Contraception*, 1996, 53:353–356.
- 22 Lane ME, Arceo R, Sobrero AJ. Successful use of the diaphragm and jelly by a young population: report of a clinical study. *Family planning perspectives*, 1976, 8:81–86.
- 23 McIntyre SL, Higgins JE. Parity and use-effectiveness with the contraceptive sponge. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1986, 155:796-801.
- 24 Bernstein GS et al. Use effectiveness study of cervical caps. Final report. Contract No. 1-HD-1-2804. Washington, DC, National Institute of Child Health and Human Development, 1986.
- 25 Trussell J et al. Comparative contraceptive efficacy of the female condom and other barrier methods. *Family Planning Perspectives*, 1994, 26:66–72.
- 26 Trussell J, Strickler J, Vaughan B. Contraceptive efficacy of the diaphragm, the sponge and the cervical cap. *Family Planning Perspectives*, 1993, 25:100–105.
- 27 Smith C et al. Effectiveness of the non-spermicidal fit-free diaphragm. *Contraception*, 1995, 51:289-291.
- 28 Bounds W et al. The diaphragm with and without spermicide. A randomized, comparative efficacy trial. *Journal of Reproductive Medicine*, 1995, 40:764–774.
- 29 Mauck C et al. Lea's Shield: a study of the safety and efficacy of a new vaginal barrier contraceptive used with and without spermicide. *Contraception*, 1996, 53:29–35.
- 30 Potts M, McDevitt J. A use-effectiveness trial of spermicidally lubricated condoms. *Contraception*, 1975, 11:1–10.
- 31 Roddy RE et al. Effect of Nonoxynol-9 gel on urogenital gonorrhoea and chlamydial infection: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2002, 287:1117–1122.
- 32 Van Damme L et al. Effectiveness of COL-1492, a nonoxynol-9 vaginal gel, on HIV-transmission among female sex workers.
- 33 Rietmeijer CA et al. Condoms as physical and chemical barriers against human immunodeficiency virus. *JAMA*, 1988, 259:1851–1853.

- <sup>34</sup> Louv WC et al. A clinical trial of nonoxinol-9 for preventing gonococcal and chlamydial infections. *Journal of Infectious Diseases*, 1988, 158: 518–523.
- <sup>35</sup> Barbone F et al. A follow-up study of methods of contraception, sexual activity, and rates of trichomoniasis, candidiasis, and bacterial vaginosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1990, 163:510-514.
- <sup>36</sup> Phillips DM et al. Nonoxinol-9 causes rapid exfoliation of sheets of rectal epithelium. *Contraception*, 2000, 63:149–154.

# Annexe :

## Liste des participants

### Experts invités

Dr. Anna Glasier (Presidente)  
18 Dean Terrace  
Edinburgh EH4 1NL  
Royaume-Uni  
Tel.: (44 131) 332 7941  
Fax: (44 131) 332 2931  
e-mail: a.glasier@ed.ac.uk

Dr. Philip A. Corfman  
5417 Linden Court  
Bethesda, MD 20814  
Etats Unis d'Amérique  
Tel.: (1 301) 530 2632  
Fax: (1 301) 530 2632  
e-mail: corfman@erols.com

Dr. Ralph Heywood  
The Larches, The Lanes  
Houghton, Huntingdon  
PE28 2BW  
Royaume-Uni  
Tel.: (44 1480) 465 276  
Fax: (44 1480) 465 276

Dr. David Hoos  
Department of Epidemiology  
School of Public Health  
Columbia University  
New York, NY  
Etats Unis d'Amérique  
Tel.: (1 212) 866 7755  
Fax: (1 212) 342 2286  
e-mail: davidhoos@hotmail.com

Dr. Joanna Nerquaye-Tetteh  
Planned Parenthood Association of Ghana  
P.O. Box 5756  
Accra  
Ghana  
Tel.: (233 21) 310 369  
Fax: (233 21) 304 567  
e-mail: ppage@africaonline.com.gh

Dr. Helen Rees  
Chris Hani Baragwanath Hospital  
University of the Witwatersrand  
Old Potch Road  
Soweto  
PO Bertsham 2013  
Afrique du Sud

Tel.: (27 11) 933 1228  
Fax: (27 11) 933 1227  
e-mail: h.rees@rhrujhb.co.za

Dr. N.M. Samuel  
AIDS Society of India  
TNR MGR Medical University  
40 Anna Salai  
Chennai 600032  
Inde  
Tel.: (91) 44 235 4203  
Fax: (91) 44 233 4769  
e-mail: nms\_mds@yahoo.com

Dr. James Trussell  
Woodrow Wilson School  
Robertson Hall  
Princeton University  
21 Prospect Avenue  
Princeton, NJ 08544  
Etats Unis d'Amérique  
Tel: (1 609) 258 4810  
Fax: (1 609) 258 1418  
email: trussell@princeton.edu

Dr. David Wilkinson  
South Australian Centre for Rural and  
Remote Health  
University of South Australia  
Whyalla Campus  
Nicolson Avenue  
Whyalla, SA 5600  
Australie  
Tel.: (61 8) 8647 6011  
Fax: (61 8) 8647 6164  
e-mail: david.wilkinson@unisa.edu.au

### Organismes collaborateurs

#### **Alliance for Microbicide Development**

Dr. Polly F. Harrison  
Alliance for Microbicide Development  
8701 Georgia Avenue, Suite 804  
Silver Spring, MD 20912  
Etats Unis d'Amérique  
Tel.: (1 301) 588 8091  
Fax: (1 301) 588 8390  
e-mail: pharriso@aol.com

### **Centers for Disease Control**

Dr. Kathryn Curtis  
 Division of Reproductive Health  
 Centers for Disease Control  
 4770 Buford Highway NE, MSK-34  
 Atlanta, GA 30334  
 Etats Unis d'Amérique  
 Tel.: (1 770) 488 4397  
 e-mail: km6@cdc.gov

### **Center for AIDS Prevention Studies**

Dr. Nancy Padian  
 Center for AIDS Prevention Studies  
 University of California  
 74 New Montgomery, Suite 600  
 San Francisco, CA 94105-3444  
 Etats Unis d'Amérique  
 Tel.: (1 415) 597 9348  
 e-mail: nancyp@psg.ucsf.edu

### **Programme CONRAD**

Dr. Henry Gabelnick  
 Eastern Virginia Medical School  
 1611 North Kent St, Suite 806  
 Arlington, VA 22209  
 Etats Unis d'Amérique  
 Tel.: (1 703) 276 3904  
 Fax: (1 703) 524 4770  
 e-mail: hgabelnick@conrad.org

Dr. Lut Van Damme  
 Eastern Virginia Medical School  
 1611 North Kent St, Suite 806  
 Arlington, VA 22209  
 Etats Unis d'Amérique  
 Tel.: (1 703) 276 4020  
 Fax: (1 703) 524 4770  
 e-mail: LVandamme@conrad.org

Dr. Christine Mauck\*  
 Eastern Virginia Medical School  
 1611 North Kent St, Suite 806  
 Arlington, VA 22209  
 Etats Unis d'Amérique  
 Tel.: (1 703) 276 3904  
 Fax: (1 703) 524 4770  
 e-mail: cmauck@conrad.org

Dr. Marianne Callahan  
 Eastern Virginia Medical School  
 1611 North Kent St, Suite 806  
 Arlington, VA 22209  
 Etats Unis d'Amérique  
 Tel.: (1 703) 276 3904  
 Fax: (1 703) 524 4770  
 e-mail: mcallahan@conrad.org

### **Family Health International**

Dr. Willard Cates Jr.  
 Family Health International  
 P.O. Box 13950  
 Research Triangle Park, NC 27709  
 Etats Unis d'Amérique  
 Tel.: (1 919) 405 1404  
 Fax: (1 919) 544 9189  
 e-mail: wcates@fhi.org

Ronald Roddy  
 Family Health International  
 P.O. Box 13950  
 Research Triangle Park, NC 27709  
 Etats Unis d'Amérique  
 Tel.: (1 919) 405 1462  
 Fax: (1 919) 858 6047  
 e-mail: RRoddy@fhi.org

Dr. Zeda Rosenberg  
 Family Health International  
 HIV Prevention Trials Network  
 2101 Wilson Boulevard, Suite 700  
 Arlington, VA 22201  
 Etats Unis d'Amérique  
 e-mail: zrosenberg@fhi.org

### **International Working Group on Microbicides**

Dr. Alan Stone  
 International Working Group on  
 Microbicides Secretariat (IWGM)  
 MRC Clinical Trials Unit  
 222 Euston Road  
 London NW1 2DA  
 Royaume-Uni  
 Tel.: (44 207) 670 4710  
 Fax: (44 207) 670 4815  
 e-mail: alan.stonex@virgin.net

### ***National Institutes for Health***

Dr. Robert Spirtas  
National Institutes of Health  
6100 Executive Blvd., Room 8B13  
Bethesda, MD 20892  
Etats Unis d'Amérique  
Tel.: (1 301) 496 4924  
Fax: (1 301) 480 1972  
e-mail: spirtas@exchange.nih.gov

Dr. Fulvia Veronese  
Office of AIDS Research  
National Institutes of Health  
DHHS/NIH/OD  
2 Center Drive  
Bethesda, MD 20892  
Etats Unis d'Amérique  
Tel.: (1 301) 496 3677  
e-mail:fv10x@nih.gov

### ***Program for Appropriate Technology in Health (PATH)***

Dr. Christopher J. Elias  
Director  
4 Nickerson Street, Suite 300  
Seattle, WA 98019  
Etats Unis d'Amérique  
Tel.: (1 206) 285 3500  
Fax: (1 206) 285 6619  
e-mail:celias@path.org

Mme. Lori Heise  
Global Campaign for Microbicides  
1800 K Street NW, Suite 800  
Washington, DC 20006  
Etats Unis d'Amérique  
Tel.: (1 202) 822 0033  
Fax: (1 201) 457 1466  
e-mail:lheise@path-dc.org

### ***Population Council***

Dr. Elisabeth McGrory  
The Population Council  
1 Dag Hammarskjold Plaza  
New York, NY 10017  
Etats Unis d'Amérique  
Tel: (1 212) 339 0606  
Fax: (1 212) 755 6052  
e-mail:emcgrory@popcouncil.org

Dr. David M. Phillips  
The Population Council  
1230 York Avenue  
New York, NY 10021  
Etats Unis d'Amérique  
Tel.: (1 212) 327 8744  
Fax: (1 212) 327 7678  
e-mail: dphillips@popcouncil.org

Dr. Janneke van de Wijgert  
The Population Council  
1 Dag Hammarskjold Plaza  
New York, NY 10017  
Etats Unis d'Amérique  
Tel: (1 212) 339 0606  
Fax: (1 212) 755 6052  
e-mail: jvandewijgert@popcouncil.org

### ***United States Agency for International Development (USAID)***

Dr. Jeffrey Spieler\*  
Research Division  
Office of Population  
USAID  
Ronald Reagan Building  
1300 Penn Ave, NW  
Washington, DC 20523-3601  
Etats Unis d'Amérique  
Tel.: (1 202) 712 1402  
Fax: (1 202) 216 3404  
e-mail: jspieler@usaid.gov

### ***Agences des Nations Unies***

#### ***Programme commun des Nations Unies sur le VIH/SIDA (ONUSIDA)***

Dr. Jos Perriens  
e-mail: perriensj@unaids.org

#### ***Fonds des Nations Unies pour la Population***

Dr. Julitta Onabanjo  
Tel.: (1 212) 297 5262  
e-mail:onabanjo@unfpa.org

## Organisation mondiale de la Santé

### **Groupe organique : Santé familiale et communautaire**

Dr. Tomris Türmen, Director Ejecutivo

### **Département Santé et Recherche génésiques**

Dr. Paul Van Look, Director

Dr. Catherine d'Arcangues

Dr. Timothy Farley\*\*

Mme. Christine Gray

M. David Griffin

Dr. Michael Mbizvo

Dr. Herbert Peterson

Dr. Kirsten Vogelsong\*

### **Département VIH/SIDA**

Dr. Isabelle de Zoysa, Directora de VIH/PRV (Prevención)

Dr. Kevin O'Reilly

\* N'a pu assister à la réunion

\*\* Dr T.M.M. Farley

Coordinateur

Lutte contre les infections sexuellement

transmissibles et les infections de

l'appareil reproducteur

Département Santé et Recherche génésiques

Organisation mondiale de la Santé

1211 Genève 27, Suisse

Tel.: +41 22 791 33 10

Fax: +41 22 791 41 72

e-mail: FarleyT@who.int