

crylates, et se présentent sous la forme de particules qui se décomposent au contact des liquides de l'organisme et des enzymes. De nouveaux systèmes ont une bioadhérence encore supérieure : on expérimente aujourd'hui une suspension lipidique de particules de polymère bioadhésif formées de plusieurs couches ; la désagrégation progressive de ces couches allonge la durée de l'action pharmacologique.

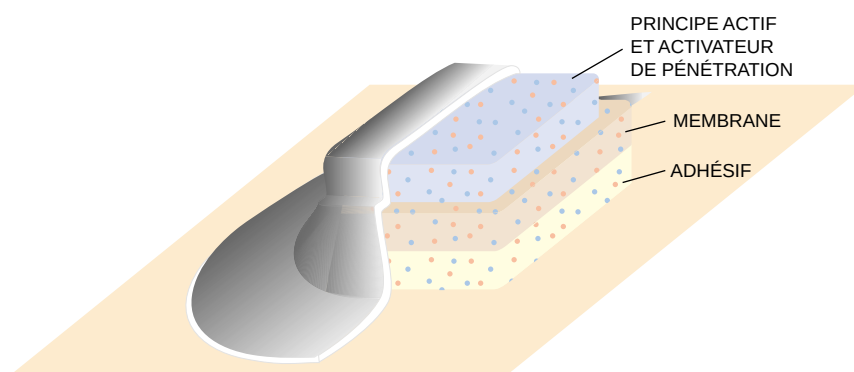
Des matrices bioadhésives sont aussi utilisées pour l'administration de médicaments à travers la muqueuse buccale. Celle-ci absorbe en effet les principes actifs aussi bien que la muqueuse gastro-intestinale, grâce à sa bonne perméabilité et à sa forte vascularisation. En outre, elle est plus accessible que la muqueuse intestinale, et la dégradation par la digestion n'y a pas lieu. Elle a malheureusement un inconvénient... de taille : sa faible superficie.

L'administration transdermique de médicaments offre des avantages similaires à ceux de l'administration par la muqueuse buccale. Les premiers timbres contenant de la scopolamine (un inhibiteur de la sécrétion gastrique) et de la nitroglycérine (un hypotenseur) ont eu un grand succès commercial. Aujourd'hui, plus de 20 types de timbres sont commercialisés ; ils contiennent du dinitrate d'isosorbide (un vasodilatateur), de l'estradiol (un œstrogène), du fentanyl (un analgésique) ou de la nicotine. Un nouveau timbre est destiné à lutter contre l'ostéoporose, tandis qu'un autre, contenant une molécule qui lutte contre la maladie de Parkinson, est en phase d'expérimentation.

Une pénétration plus facile

Comment accroître la pénétration du médicament à travers la couche supérieure de l'épiderme, la couche cornée de la peau, sans déclencher d'irritations ni de changements irréversibles de la structure cutanée ? Les méthodes chimiques les plus courantes utilisent des activateurs (alcools, acides aminés, acides gras) qui favorisent la pénétration de la matrice lipidique de la couche cornée.

Plus récemment, l'attention des chercheurs s'est focalisée sur les liposomes, pour transporter des



5. LES TIMBRES d'administration transdermique contiennent souvent des activateurs de pénétration, qui facilitent le passage du principe actif à travers la peau. Pour éviter une absorption excessive de l'activateur (qui pénètre souvent plus rapidement que le principe actif) et l'apparition d'effets secondaires, on interpose, entre le mélange et la peau, une membrane plus perméable au principe actif qu'à l'activateur.

L'importance des excipients

On distinguait traditionnellement, dans la composition d'un médicament, le principe actif, responsable de l'action thérapeutique, et l'excipient, dont la fonction unique était « d'emballer » le principe actif et d'en faciliter l'administration (éventuellement de faciliter le suivi du traitement par les malades). L'excipient n'avait en principe aucune action sur l'organisme. Ce n'était, en pratique, pas toujours vrai : en 1937 et 1938, l'utilisation d'éthylène glycol comme solvant dans un sirop de sulfamides provoqua la mort de 200 personnes.

Aujourd'hui, les excipients sont considérés comme des composants à part entière du médicament. Outre l'amélioration de ses caractéristiques organoleptiques, de la stabilité, de la précision et de la justesse du

dosage, l'excipient joue un rôle important dans la détermination de l'activité thérapeutique du produit final. Des préparations différentes du même médicament ne sont donc pas équivalentes.

Le choix d'un excipient est une étape essentielle de la formulation d'un produit pharmaceutique. La connaissance des propriétés physico-chimiques de la substance est insuffisante : il faut aussi connaître les interactions entre le principe actif et l'excipient, ainsi que toutes les incompatibilités possibles, qui pourraient réduire la stabilité du médicament et compromettre sa conservation. Des études préliminaires sont désormais réalisées systématiquement à cette fin avant la formulation des médicaments.



médicaments qui ne traversent pas la peau à l'état moléculaire libre. Les liposomes sont des vésicules dont la membrane ressemble à celle des cellules : elle est formée de deux couches de molécules dont une extrémité est hydrophile et l'autre extrémité hydrophobe. Les liposomes protègent le principe actif de la dégradation métabolique et sont biocompatibles et biodégradables. Leur grande durée de vie dans le sang leur permet de jouer le rôle de réservoirs du principe actif, en protégeant ce dernier des dégradations. S.N. Tuzel-Kox et ses collègues de l'Université von Humboldt de Berlin ont montré l'efficacité des liposomes dans le transport de médicaments à travers le placenta : cette efficacité invite même à la prudence

dans le traitement de femmes enceintes avec des liposomes, afin de ne pas causer de dommages au fœtus.

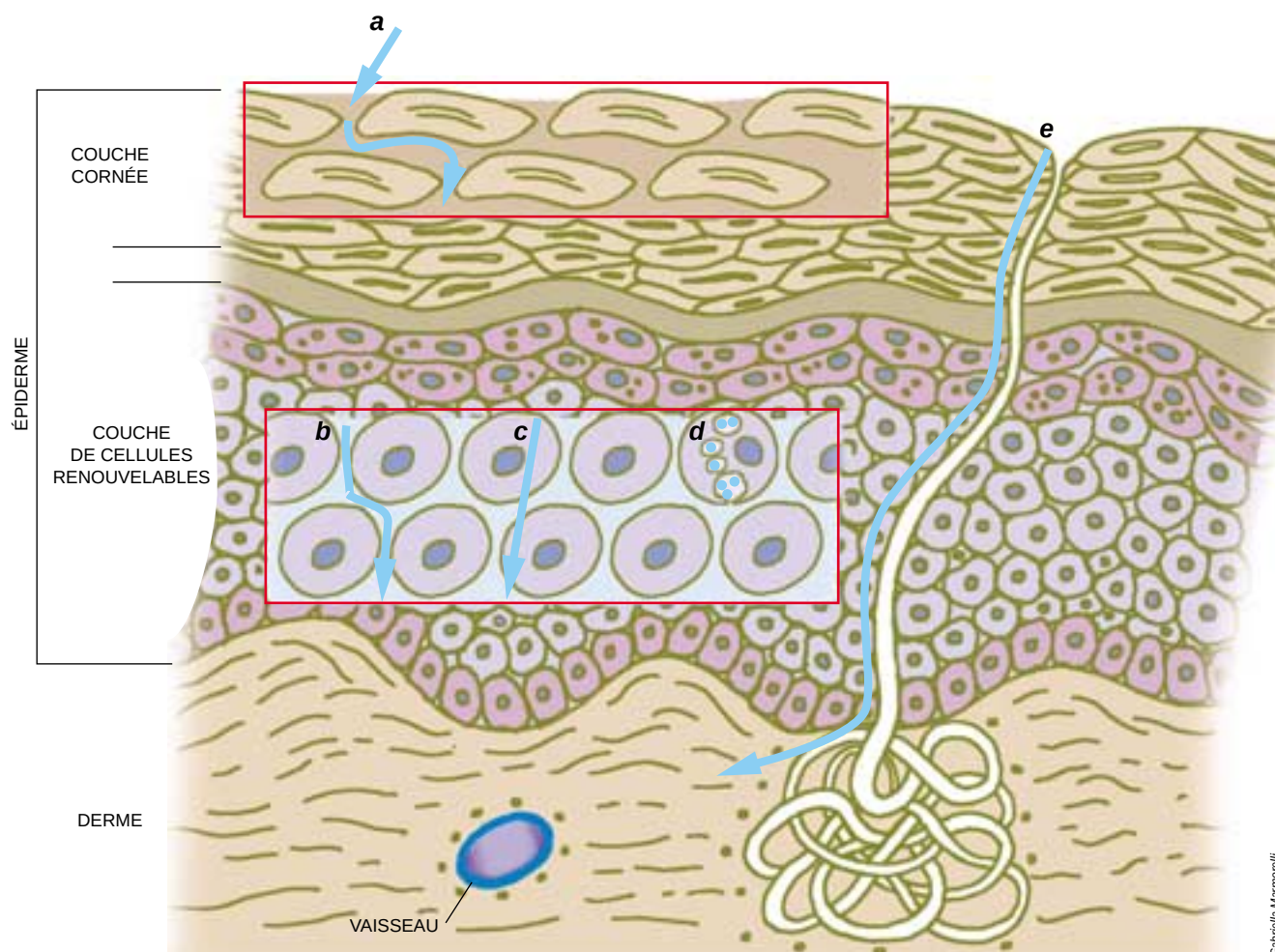
Les liposomes peuvent être orientés vers des cibles particulières, telles que des cellules tumorales : on greffe à leur surface des molécules qui se lient spécifiquement à ces cellules. Cette technique permet de réduire les effets secondaires de certains agents cytotoxiques employés dans le traitement du cancer. Dans le cas de principes actifs qui se dégradent moins vite, on associe directement la molécule marqueur à la molécule active.

Dans d'autres cas, les molécules de principe actif peuvent être copolymérisées avec des molécules de diverses structures, formant ainsi des nano- ou des microparticules. Ces par-

ticules, en protégeant le principe actif de la dégradation, augmentent sa durée de vie dans le sang et facilitent son entrée dans les cellules.

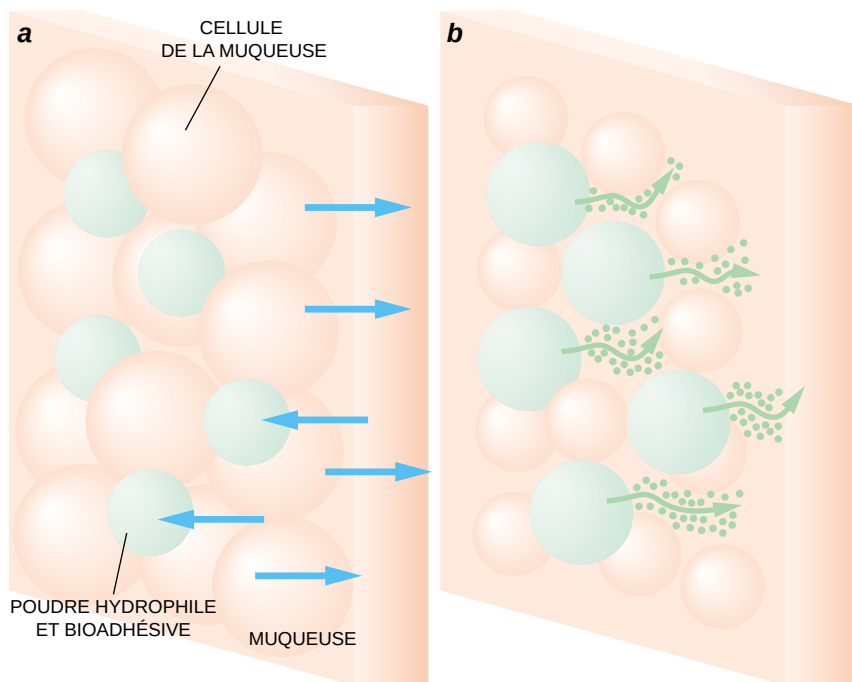
Électricité et ultrasons

De nouvelles méthodes physiques favorisent la pénétration du médicament à travers la peau : l'emploi de champs électriques, l'ionophorèse, et d'ultrasons, la sonophorèse. Dans l'ionophorèse, si le principe actif est formé de molécules chargées électriquement, il est repoussé vers l'intérieur du corps par une électrode qui porte une charge électrique de même signe. Si les molécules actives ne sont pas chargées, elles sont transportées par le flux «électro-osmotique» de



6. LA PEAU EST COMPOSÉE de trois couches principales : la couche cornée (*en haut*), la couche des cellules épidermiques renouvelables et le derme. Les molécules traversent (*flèches bleues*) la couche cornée à travers un réseau enchevêtré d'interstices entre les cellules (*a*). Cette zone, composée d'une matrice lipidique, est difficile à franchir pour les molécules hydrophiles. La couche épidermique renouvelable, constituée de cellules vivantes, permet aux médicaments de passer de plusieurs façons (*au milieu*) : à travers les espaces entre les cellules qui baignent dans une matrice aqueuse (*b*), facilement traversable par les molécules hydrophiles, mais non

par les molécules lipophiles ; à travers les membranes cellulaires et le cytoplasme des cellules (*c*) ; à travers les cellules, mais transportées par des vésicules qui se forment par invagination de la membrane cellulaire (*d*). Une fois que le derme sous-jacent, riche en vaisseaux sanguins, est atteint, les molécules passent facilement dans le système circulatoire. Pour les molécules de grande dimension, on a en outre proposé l'existence d'une quatrième voie de passage, le long des glandes et des follicules pileux (*e*). Sur les muqueuses, l'absence de couche cornée facilite l'absorption du principe actif.



7. LES POUDRES NASALES les plus efficaces sont constituées de matériaux hydrophiles et dilatables (en vert). La poudre, fixée sur la muqueuse, attire l'eau contenue dans celle-ci, qui attire à son tour l'eau contenue dans les cellules (a, flèches bleues). La poudre gélifie et libère le principe actif (b, flèches et points verts). La pénétration de ce dernier est facilitée par l'élargissement des espaces intercellulaires, en raison de l'assèchement des cellules de la muqueuse.

molécules d'eau que crée le champ électrique à travers la peau.

La sonophorèse devrait permettre d'administrer des médicaments peptidiques : cet emploi d'ultrasons à basse fréquence (quelques dizaines de kilohertz) pour l'administration de peptides à haut poids moléculaire est prometteur, car des études récentes ont mis en évidence, à ces fréquences, un accroissement de l'absorption de peptides et de petites pro-

téines telles que l'insuline. Des études préliminaires semblent exclure tout effet secondaire dans l'utilisation de cette technique, mais des analyses ultérieures devront confirmer que les ultrasons n'endommagent pas certaines cellules.

On optimise aussi l'administration de médicaments par voie nasale et pulmonaire. En ce qui concerne la voie nasale, l'administration de poudres s'est révélée optimale, tant

pour le passage du principe actif dans l'organisme que pour la conservation du principe actif.

Ruggero Bettini et ses collègues de l'Université de Parme ont montré l'importance de la dimension et de la forme du nuage de poudre libéré par le pulvérisateur dans l'administration par voie nasale. Les dimensions des particules déterminent la dynamique de libération du principe actif : en ajustant ces dimensions, on cible le médicament sur différentes zones de la cavité nasale ou sur les autres parties du système respiratoire. On met aussi au point des pulvérisateurs et des inhalateurs d'emploi plus facile et qui garantissent une meilleure reproductibilité du dosage.

La synthèse de nouvelles molécules permettra certainement l'évolution des médicaments à libération modifiée, qui deviendront de plus en plus efficaces. Notamment, des biopolymères dont la structure change selon la température, l'acidité ou la force ionique du milieu sont actuellement étudiés. Néanmoins, les pharmaciens s'intéressent de plus en plus aux molécules et aux structures d'origine biologique. Dans un futur proche, il sera possible de soigner certaines pathologies par l'administration d'ADN (en induisant donc nos cellules à produire le principe actif souhaité) ou de cellules vivantes, en mesure de libérer une molécule déterminée pendant un laps de temps fort long. Nos globules rouges, dont le contenu serait remplacé par des principes actifs, seraient ainsi des médicaments très efficaces.

Alberto FRIGERIO est président du Groupe scientifique italien d'études et de recherches à Milan. Francesca BODEGA collabore aux travaux du Groupe scientifique italien d'études et de recherches, et travaille à l'Institut de physiologie humaine de l'Université de Milan.

A. TAJANA, *Pharmacokinetics of Modified Release Forms*, in *Enz. Bull. Drug Res.*, n° 1, supplément 2, pp. 99-104, 1992.

G. SANTUS et P.W. BAKER, *Osmotic Drug Delivery : a Review of the Patent Literature*, in *Journal of Controlled Release*, n° 35, pp. 1-21, 1995.

S. MITRAGOTRI, D. BLANKSCHTEIN et R. LANGER, *Ultrasound Mediated Trans-*

dermal Protein Delivery, in *Science*, n° 229, pp. 850-852, 1995.

S.N. TUZEL-KOX, H.M. PATEL et W.J. KOX, *Uptake of Drug-carrier Liposomes by Placenta : Transplacental Delivery of Drugs and Nutrients*, in *Journal of Pharmac. & Exp. Therapeutics*, vol. 274, n° 1, pp. 104-109, 1995.

A. GAZZANIGA, C. BUSETTI, E. SANGALLI, R. ORLANDI, S. SILINGARDI et F. GIORDANO, *In vitro and in vivo Performance of an Oral Dosage Form Designed for Time and Site specific Delivery in the GI Tract (Chronotopic System)*, 15th Pharmaceutical Technology Conference, Oxford, mars 1996.

P. COLOMBO, R. BETTINI, M.T. PERACCHIA et V. SANTI, *Passato, presente e futuro*

delle forme a rilascio modificato, in *Notiziario Chimico Farmaceutico*, n° 7, pp. 54-58, septembre 1996.

Forme farmaceutiche a rilascio modificato, Rapport du Groupe italien d'études et de recherche, n° 31, octobre 1996, Milan.

N. OKADA, H. MIYAMOTO, Y. CANEDA, Y. YAMAMOTO, A. CATSUME, H. SAITO, K. YOROZU, O. UEDA, Y. TSUTSUMI, S. NAKAGAWA, Y. OHSUGI et T. MAYUMIT, *Medical Applications of Microencapsulating Hybridoma Cells in Agarose Microbeads Cytomedicine : Therapeutic Effect on IGGI Plasmacytosis and Mesangioliferative Glomerulonephritis in the Interleukine 6 Transgenic Mouse*, in *Journal of Controlled Release*, vol. 44, n° 2-3, pp. 195-200, février 1997.

Le RU 486, principe actif socialement contesté

ÉDOUARD SAKIZ

Le RU 486 est une antihormone. L'utilisation de cette pilule abortive et les recherches sur ses autres modes d'action sont bloquées par les associations américaines anti-avortement.



Un médicament doit répondre à deux exigences : efficacité et innocuité. Dans le cas du RU 486, dont la dénomination commune internationale est *Mifépristone*, une troisième dimension, éthique, occupe le devant de la scène. Elle a occulté l'innovation scientifique : il existe peu d'exemples de découverte scientifique importante qui ait, à ce point, interféré avec les convictions politiques, idéologiques, sociales ou religieuses de tant de personnes, d'associations, d'administrations et même de gouvernements.

Pour le monde scientifique et médical, dans le domaine de la fertilité, la mifépristone est la plus grande découverte depuis la création de la pilule contraceptive. Ses applications multiples dépassent le cadre du contrôle des naissances, et son chiffre d'affaires prévisible s'exprime en milliards de francs. Pourtant, 17 ans après sa découverte, le problème de sa commercialisation et de sa disponibilité pour les femmes reste, en grande partie, non résolu.

Roussel Uclaf et les stéroïdes

Un regard vers le passé permet de souligner la position très particulière que la Société *Roussel Uclaf* a occupée dans le domaine de l'endocrinologie.

La première hormone sexuelle découverte fut l'hormone femelle, la folliculine. Adolf Butenandt et Edward Doisy ont pu l'isoler, en quantités infinitésimales, à partir de tonnes d'urine de jument gravide. André Girard, chimiste chez *Roussel Uclaf*, mit au point un procédé d'extraction original qui permit au Groupe d'être, pendant des années, le seul producteur d'hormone femelle pour l'Europe entière.

De même, bien que ce fût Lewis Sarett, de la firme américaine *Merck Sharp and Dohme*, qui réalisa la première hémisynthèse chimique de la cortisone, *Roussel Uclaf*, par une méthode tout à fait originale et unique, acheva une hémisynthèse industrielle rentable et domina le marché mondial des corticostéroïdes. Enfin *Roussel Uclaf* a été la

seule firme au monde à produire et à vendre des stéroïdes obtenus par synthèse totale.

Dans le domaine du contrôle de la fertilité, Gregory Pincus, en 1958, démontra qu'en modifiant une molécule progestéronique on obtenait des dérivés actifs par voie orale. Ces norstéroïdes ouvrirent la voie à la découverte de toute une série de molécules à potentialités contraceptives.

Roussel Uclaf avait en main les atouts nécessaires pour créer des molécules efficaces et dominer le marché mondial de la contraception. Il lui a fallu déchanter. Le directeur des recherches de l'époque, Léon Velluz, interdit aux chercheurs du Groupe tous travaux de chimie ou toute expérimentation biologique dans le domaine de la contraception. Ainsi s'envolèrent des milliards de revenus potentiels et des améliorations souhaitées des principes actifs pour la contraception ! La conception éthique d'un seul homme aura privé le Groupe d'un marché étendu et d'une renommée mondiale.

La méthodologie moderne : affinité avec le récepteur

En 1966, avec Étienne-Émile Baulieu qui était conseiller auprès du président Jean-Claude Roussel, nous avons décidé de mettre au point un programme de recherche. La méthode, fondée sur la fixation hormone / récepteur, fut développée dans les laboratoires de l'INSERM. Elle fut transférée ensuite au Centre de recherche de *Roussel Uclaf* pour y être améliorée. Cette méthode permit d'étudier plusieurs milliers de molécules. Ainsi la molécule RU 38486, découverte en 1980 par les chimistes et les biologistes de *Roussel Uclaf*, dont Georges Teutsch et Daniel Philibert, dérive de cette méthodologie.

La découverte de cette « antihormone » a déclenché un enthousiasme scientifique extraordinaire dans le monde entier avant de devenir l'objet d'une polémique éthique tout aussi mondiale et phénoménale.

Le comité consultatif d'éthique, composé d'éminentes personnalités françaises du monde médical et scientifique, ayant donné un avis favorable, l'autorisation de mise sur le marché du RU 486 a été délivrée en septembre 1988.

Le débat sur l'avortement en France

L'obtention de l'autorisation de mise sur le marché a déclenché, en France, des réactions inattendues et très vives. Le débat sur l'avortement, qui était clos dans notre pays depuis la loi Veil sur l'interruption volontaire de grossesse de 1974, a été rouvert.

Quatre types de réactions ont profondément secoué le Groupe.

D'abord les réactions religieuses. L'église catholique a toujours considéré l'avortement comme un meurtre. En 1988, lors du débat sur le produit, le cardinal Lustiger a sévèrement condamné le RU 486, le qualifiant d'arme chimique contre le fœtus.

La coïncidence de ces prises de positions sectaires avec la sortie du film controversé *La dernière tentation du Christ*, de Martin Scorsese, ainsi que l'attentat à la bombe qui a eu lieu dans le cinéma qui projetait ce film ont jeté de l'huile sur le feu.

Deuxièmement, les actions des associations anti-avortement. Elles se sont déchaînées : pancartes et défilés devant le siège social du Groupe, perturbations des assemblées générales de *Roussel Uclaf*, perturbations des conférences de presse, lettres de protestations, etc. Le tout était l'œuvre de personnes peu nombreuses, mais extrêmement actives.

Troisième point, ces réactions multiples eurent un écho à l'intérieur même de l'entreprise et perturbèrent certains employés. La majorité du personnel, très fier de cette découverte, ne savait plus que penser.

Enfin, le quatrième type de réaction contre le RU 486 fut celle de l'actionnaire majoritaire du Groupe. Pendant toute la période de développement, *Hoechst* avait laissé *Roussel Uclaf* travailler en toute indépendance dans ses choix stratégiques, comme, d'ailleurs, pour l'ensemble de ses produits. Toutefois, à l'approche de la commercialisation, et pour la première fois, une réelle pression de la part de *Hoechst* s'est manifestée.

Son président en 1991, Wolfgang Hilger, catholique dogmatique, a déclaré, au cours d'une réunion publique, que le RU 486 était contre sa propre éthique et l'éthique de sa société, et que *Hoechst* ne lancerait jamais ce produit.

Devant ces oppositions, *Roussel Uclaf* a pris une décision inattendue :

1. Manifestation en 1992, devant la Maison Blanche, rassemblant des partisans et des adversaires du RU 486.

Les moyens de contraception

Toucher à la reproduction amène des questions de nature métaphysique sur la nature de la vie, sur notre présence sur Terre, sur qui va nous succéder. Le problème de la reproduction et de sa régulation affronte l'homme dans sa totalité. Sur ces questions, notre ignorance est accablante, et, pour ne pas être trop malheureux, nous évitons de nous les poser.

J'ai la conviction que nous discutons trop la validité de telle ou telle méthode de contraception alors que la misère profonde est, dans le tiers monde, aiguë, et qu'une régulation démographique pourrait soulager de terribles maux. Pouvons-nous accepter comme une fatalité la souffrance d'une femme de 18 ans, au Bangladesh, qui a quatre enfants menacés par la malnutrition ou le choléra ?

La contraception est pratiquée, d'une façon ou d'une autre, depuis toujours. Quelles que soient les religions et les civilisations, les femmes n'ont jamais eu autant d'enfants qu'elle auraient pu en avoir physiologiquement.

Le phénomène nouveau de ce siècle est l'apport de la science à la régulation des naissances. Cette révolution est née des travaux de G. Pincus, qui mit au point, avec des analogues des stéroïdes, la première pilule contraceptive. La réaction fut violente, et Pincus, dans les années 1960, est présenté comme le mécréant qui allait stériliser les femmes. La pilule contraceptive découplait l'acte sexuel et l'acte de reproduction. Finalement elle a été assez bien acceptée, et ses opposants ont reporté leur ire sur l'interruption de grossesse.

Pourtant la définition biologique des termes liés au contrôle des naissances n'est pas aisée. Pour le physiologiste, la reproduction des êtres humains est un processus continu qui ne se réduit pas à la fécondation. Avant même l'ovulation et l'intervention des spermatozoïdes, il y a eu la division méiotique et la prolifération des cellules sexuelles. À la limite, empêcher la méiose serait un acte abortif. Je ne stigmatise pas les personnes qui pensent que la fécondation est l'acte unique qui sépare, dans le temps, les moyens anticonceptionnels des moyens abortifs, je maintiens que l'on peut penser autrement.

Pour progresser dans l'acceptabilité culturelle, nous devrions chercher de nouveaux moyens anticonceptionnels qui opèrent aussi tôt que possible dans la chaîne de la reproduction. Hélas, ces recherches sont pratiquement arrêtées. Aucune société pharmaceutique ne veut investir dans des études commercialement vouées à l'échec.

Étienne-Émile BAULIEU

la société a suspendu la mise à disposition du produit à la centaine de centres d'orthogénie qui l'expérimentaient. L'espoir était de voir réagir tous ceux et toutes celles qui, de par le monde, étaient favorables au produit.

Cette suspension déclencha une formidable réaction, en France et dans le monde, pour soutenir le RU 486. Des milliers de lettres et de pétitions en faveur du RU 486 arrivèrent brutalement. Ironie du sort, *Roussel Uclaf* était menacé de boycottage si la commercialisation du produit était arrêtée !

Mis au courant de la renonciation forcée de *Roussel Uclaf*, grand nombre de chercheurs, réunis à Rio de Janeiro à l'occasion d'un congrès international, ont envoyé, par porteur spécial, un impressionnant rouleau de papier, avec plus de mille signatures de scientifiques renommés soutenant le RU 486. Les diverses associations de femmes, surtout américaines, exprimèrent fortement leur indignation.

«La propriété morale des femmes»

Le ministre de la Santé de l'époque, Claude Évin, a fait preuve de courage et de détermination en mettant *Roussel Uclaf* en demeure de remettre le produit à la disposition du corps médical français. Sa déclaration en faveur du RU 486 a été reprise par la suite dans le monde entier. «Ce produit, a-t-il dit, n'appartient pas uniquement à la firme qui l'a découvert, c'est aussi la propriété morale des femmes.» Il n'était pas du ressort de *Roussel Uclaf* d'arbitrer un débat de société, mais le jeu venait de changer d'arbitre. Le ministre, assumant ses responsabilités en matière de santé publique, exigeait que l'entreprise reprenne la distribution du RU 486. Le raisonnement de Claude Évin était limpide : l'avortement étant légal en France, il importait qu'il puisse s'accomplir dans les meilleures conditions possibles.

L'intervention de Claude Évin a calmé le débat en France. Le produit a pu être commercialisé sous des conditions de surveillance et de suivi drastiques édictées avec l'accord des autorités de santé.

Après cette décision, le produit a pu être lancé dans deux autres pays où il y avait relativement peu de controverses au sujet de l'avortement : la Grande-Bretagne et la Suède. Ensuite, l'arrêt définitif de toute nouvelle commercialisation a été décidé par *Hoechst*. C'est pourquoi le RU 486 n'est commercialisé, à ce jour, que dans trois pays. Et pourtant il pourrait couvrir des besoins bien plus considérables ! En Chine, deux millions de femmes avortent annuellement avec une molécule copie conforme du RU 486 ; le chiffre est d'autant plus remarquable que, si l'avortement classique par aspiration est gratuit en Chine, l'avortement par le RU 486 est payant.

Le contrôle des naissances et l'avortement : un enjeu mondial

À l'échelle mondiale, le problème posé par le contrôle de la fertilité est immense. Pour 150 millions de naissances par an, il y a environ 60 millions d'avortements spontanés où l'œuf fécondé est rejeté pour de multiples causes. Il y a également 60 millions d'avortements provoqués. Le problème, grave, est que près de la moitié de ces avortements, plus de 25 millions, sont illégaux.

Les avortements clandestins, réalisés souvent dans des conditions épouvantables, ont pour conséquence le décès de 200 000 femmes par an, chiffres officiels donc certainement sous-estimés. Au Bangladesh, par exemple, près d'un million de femmes essaient, tous les ans, avec les faibles moyens dont elles disposent, c'est-à-dire aux mains des imposteurs et des charlatans, d'interrompre une grossesse. Beaucoup meurent après une hémorragie ou une septicémie.

Parmi les prises de position souvent sectaires et parfois contradictoires au sujet de l'avortement, les représentants des Églises et les lobbies anti-avortement aux États-Unis ont joué un rôle majeur. Si l'on met à part les intégristes, l'opinion des différentes religions au sujet de l'avor-

tement est nuancée. Les divergences portent sur la détermination du début de l'être humain.

Pour la majorité des médecins, c'est l'implantation de l'œuf dans l'utérus qui constitue le début de la grossesse. Scientifiquement, en effet, il est difficile de considérer la fécondation comme le début de la vie d'un individu. L'œuf fécondé peut être vide. Il peut aussi se diviser et donner lieu à des jumeaux. Un individu, par définition, est indivisible, et de multiples conditions doivent encore se réaliser pour que cet œuf devienne individu. Sinon, on pourrait dire que chaque spermatozoïde, chaque ovule est aussi un individu potentiel. Le critère de la nidation semble plus logique.

Les difficultés de définition sont également multiples. Toute méthode qui précède l'ovulation est une méthode contraceptive et toute méthode qui agit sur l'œuf déjà implanté est une méthode abortive. Mais entre les deux ? Comment qualifier les stérilets qui empêchent souvent l'œuf de s'implanter sur la muqueuse ? La contraception d'urgence, c'est-à-dire l'utilisation d'hormones, à forte dose, après un rapport non protégé, serait-elle considérée comme un avortement parce que la femme ignore si elle est enceinte ?

Dans l'Antiquité, les Grecs autorisent l'avortement avant que le fœtus ne soit « animé », c'est-à-dire jusqu'à 40 jours. Chez les Romains, c'est l'équivalent d'un empoisonnement. La Bible n'est guère prolixe. Pour le judaïsme, la vie commence au 40^e jour après la fécondation. Pour l'islam, les premières semaines d'une grossesse n'ont pas de signification particulière. L'avortement est ensuite autorisé, sous certaines conditions, jusqu'au quatrième mois. En Angleterre, jusqu'au XIII^e siècle, il est puni de mort. En Suisse, l'avorteuse est enterrée vivante. La religion protestante et une grande partie des variantes de la religion juive admettent l'avortement quand la vie ou la santé de la mère sont en danger.

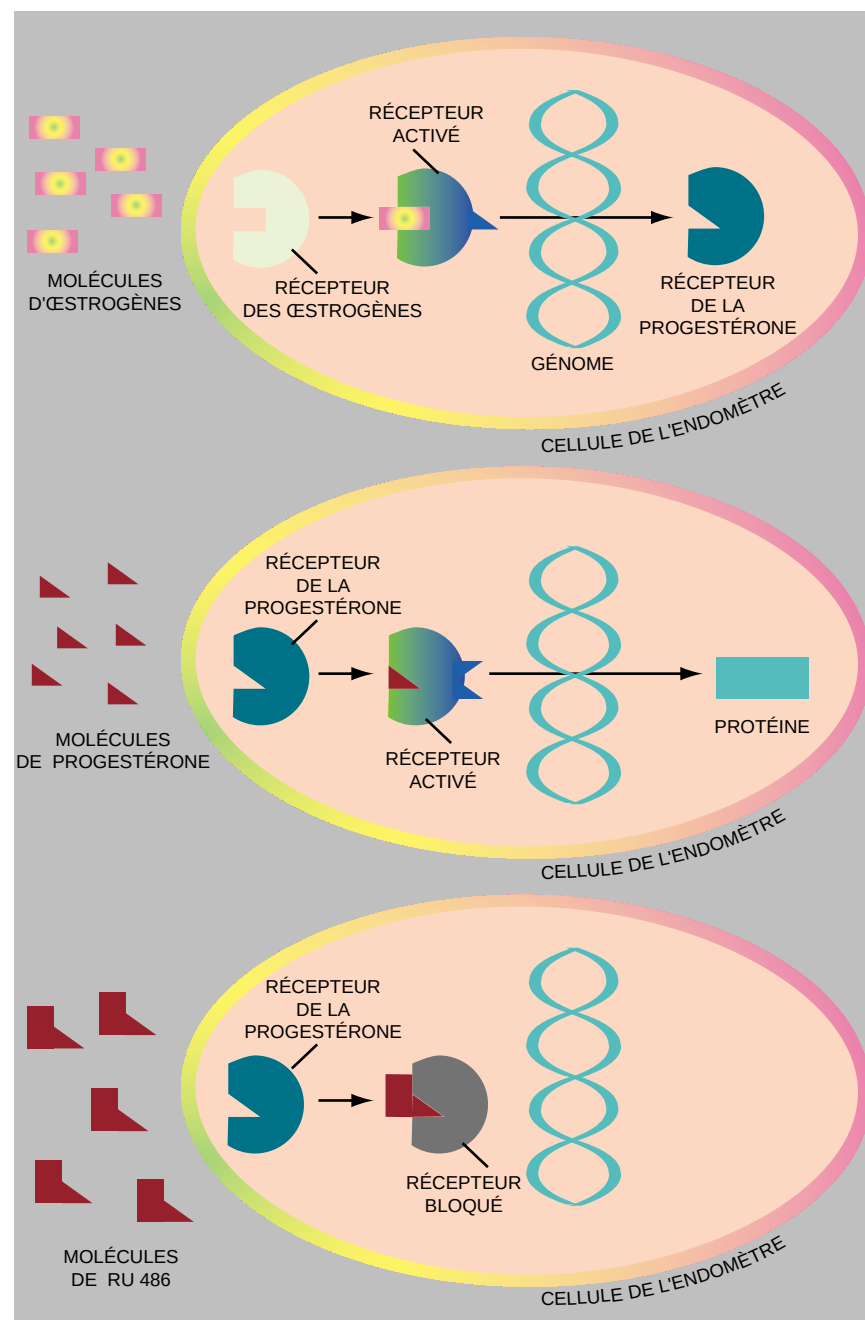
À ses débuts, l'église catholique ne considérait l'avortement comme un crime que quand il avait lieu après les 40 premiers jours de la grossesse, et cette attitude a duré jusqu'au XVIII^e siècle. C'est le pape Pie IX, au XIX^e siècle, qui a assimilé l'avortement

à un meurtre. Par la suite, le Vatican a affirmé son opposition totale, non seulement à l'avortement quelle qu'en soit la période d'exécution, mais à toute contraception.

La guerre de l'avortement aux États Unis

Aux États-Unis, sous les lois anglaises, du XVII^e siècle jusqu'au milieu du

XIX^e siècle, l'avortement précoce n'est jamais considéré comme un crime. Il n'est pas punissable s'il a lieu avant que le fœtus ne commence à bouger. Cette législation couvre le XIX^e siècle et une partie du XX^e. L'augmentation dramatique du nombre des avortements pendant la période 1840-1880 entraîne l'interdiction de l'avortement illégal. Le puritanisme de l'ère victorienne est également favorable à cette inter-



2. MODE D'ACTION DU RU 486. Les œstrogènes pénètrent dans les noyaux des cellules de la muqueuse de l'utérus et y activent des récepteurs spécifiques. Ces récepteurs activés synthétisent des protéines, dont le récepteur de la progestérone. Ce dernier, activé par les molécules de progestérone, synthétise les protéines indispensables à l'alimentation de l'œuf. Les molécules de RU 486 inhibent le récepteur de la progestérone : l'œuf n'est plus alimenté et se détache de la paroi : la grossesse est interrompue.

diction. L'avortement est considéré comme un prétexte pour se soustraire au châtimement. Le dogme dit : «Tu enfanteras dans la douleur.» Par l'avortement, la femme échappe à sa honte et à sa punition.

Actuellement les femmes américaines considèrent que, «même si moralement l'avortement est peut-être une faute, c'est, en tout cas, une décision que chaque femme doit prendre par elle-même». Beaucoup d'entre elles s'indignent que le RU 486, disponible en Europe, ne soit pas utilisable aux États-Unis. En réaction, elles parent le RU 486 de toutes les vertus. C'est la plus grande invention de ces derniers temps en médecine. C'est une révolution dans le contrôle de la fertilité. C'est surtout la fin de la guerre de l'avortement. En effet, l'avortement pourra avoir lieu dorénavant dans l'intimité du cabinet d'un médecin et non dans des cliniques spécialisées, sujettes à des attaques constantes allant jusqu'au meurtre de quelques médecins. Lawrence Lader a titré son livre *RU 486 : la pilule qui peut terminer les guerres de l'avortement...*

Les journaux américains consacrent des pages et des pages à l'aventure du RU 486. La télévision américaine passe des images et des interviews concernant le produit. Aucun pays au monde n'est arrivé à la division qui existe aux États-Unis à propos de l'avortement. Le cardinal John O'Connor, de New York, considère que l'avortement est «le problème le plus important de notre ère».

Aux États-Unis, la profession médicale souffre des exactions des extrémistes «Pro life». Le harcèlement et le boycottage des médecins qui pratiquent l'avortement sont tels qu'ils sont parfois obligés de se cacher. Randall Terry, un opposant farouche à l'avortement (*Operation Rescue*), clame : «Si vous croyez que l'avortement est un meurtre, vous devez agir comme devant un meurtre.» Les photos de fœtus exhibées durant les démonstrations sont des fœtus de six mois et plus.

L'élection de Ronald Reagan renforça les mouvements anti-avortement «Pro life». Reagan publia des articles critiques et interdit l'avortement dans les hôpitaux militaires. Il coupa les fonds destinés aux organisations de planning familial qui travaillaient en faveur de l'avortement. Enfin, en 1988, il interdit aux cliniques recevant des

fonds fédéraux de donner des conseils à propos de l'avortement. Ainsi, on ne pouvait pas parler d'avortement à une femme enceinte atteinte de SIDA, qui venait consulter pour savoir comment ne pas transmettre sa maladie à son enfant. Ronald Reagan faisait preuve d'indulgence pour les commandos contre les cliniques pratiquant les interruptions volontaires de grossesse. George Bush plus ambigu, poursuivit malgré tout, durant son mandat, la même politique anti-IVG.

Dès son arrivée au pouvoir, William Clinton renversa toutes les décisions prises par ses prédécesseurs. Durant sa campagne, il avait promis que tout serait fait pour que la femme américaine puisse profiter de cette avancée thérapeutique disponible en Europe. Le lendemain de sa nomination, il demanda, très officiellement, à Donna Shalala, ministre de la Santé, et à David Kessler, directeur de la *Food and Drug Administration*, de tout mettre en œuvre pour «l'étude, l'obtention de licence et la production du RU 486 aux États-Unis».

L'entrée du RU 486 aux États-Unis

Dès le mois d'avril 1993 commença une pression de l'Administration américaine sur Roussel Uclaf et sur Hoechst pour ouvrir des négociations et déterminer les conditions de commercialisation du produit aux États-Unis. Échanges de lettres d'abord, convocations péremptoires pour assister à des réunions à Washington, puis multiples rencontres avec Donna Shalala, les responsables de la FDA et ceux du *Population Council*, organisme à but non lucratif dont la mission est de promouvoir le contrôle des naissances.

Face à l'impasse résultant des menaces de boycottage venant aussi bien des anti-RU 486 que des pro-RU 486, une décision jamais vue dans l'industrie pharmaceutique a été prise : faire don des droits de propriété industrielle du RU 486, pour les États-Unis, par l'intermédiaire de l'Administration américaine, au *Population Council*, sans aucune contrepartie, c'est-à-dire sans rémunération, sans redevances, sans un quelconque droit de regard.

Malheureusement on ne s'improvisait pas société pharmaceutique du jour au lendemain, et le *Population Council* a d'énormes difficultés à obtenir les autorisations nécessaires et sur-

tout à faire fabriquer le produit, les industriels craignant aussi le boycott. La menace de boycottage fait tache d'huile.

Ainsi, une firme industrielle, *Roussel Uclaf*, sous des pressions de toutes sortes, éthiques, gouvernementales, religieuses et autres, a cédé gratuitement un produit à un tiers, après avoir dépensé environ 300 millions de francs pour son développement.

Après l'acquisition, par Hoechst, de la Société pharmaceutique *Marion Merrell Dow*, aux États-Unis, l'ensemble *Hoechst Marion Roussel* a décidé de focaliser sa recherche et son développement sur un nombre limité de domaines économiquement prometteurs. L'endocrinologie et le contrôle de la fertilité ne faisant pas partie de ces choix, il fallait donc trouver une solution qui permettrait de ne pas interrompre la commercialisation de la mifépristone. Les grands groupes pharmaceutiques à qui il a été proposé n'ont pas manifesté d'intérêt pour ce produit, et Hoechst m'en a confié la gestion. Cette décision a marqué le désengagement total, définitif et irrévocable de Hoechst vis-à-vis de ce produit.

Largement impliqué dans le développement de la mifépristone depuis le début de cette extraordinaire aventure, j'ai désormais l'entière responsabilité de sa production, de sa distribution et de son marketing dans le monde entier, à l'exception des États-Unis. Une structure appropriée qui porte le nom de Laboratoires *Exelgyn* existe aujourd'hui. Les bénéfices de cette société seront réinvestis dans la recherche d'autres utilisations de la molécule, recherches aujourd'hui stoppées par la crainte hystérique qu'une mise sur le marché avec d'autres indications n'aboutisse à une glissade vers un usage abortif non contrôlé.

Édouard SAKIZ a été président de la Société Roussel Uclaf de 1981 à 1994.

André ULMANN, Georges TEUTSCH et Daniel PHILIBERT, *La pilule de demain : une anti-hormone*, Pour la Science, pp. 64-73, février 1986.

Étienne-Émile BAULIEU, *Génération Pilule*, Éditions Odile Jacob, 1989.

Étienne-Émile BAULIEU, *Les moyens de contraceptifs*, Pour la Science, pp. 12-14, décembre 1991.
