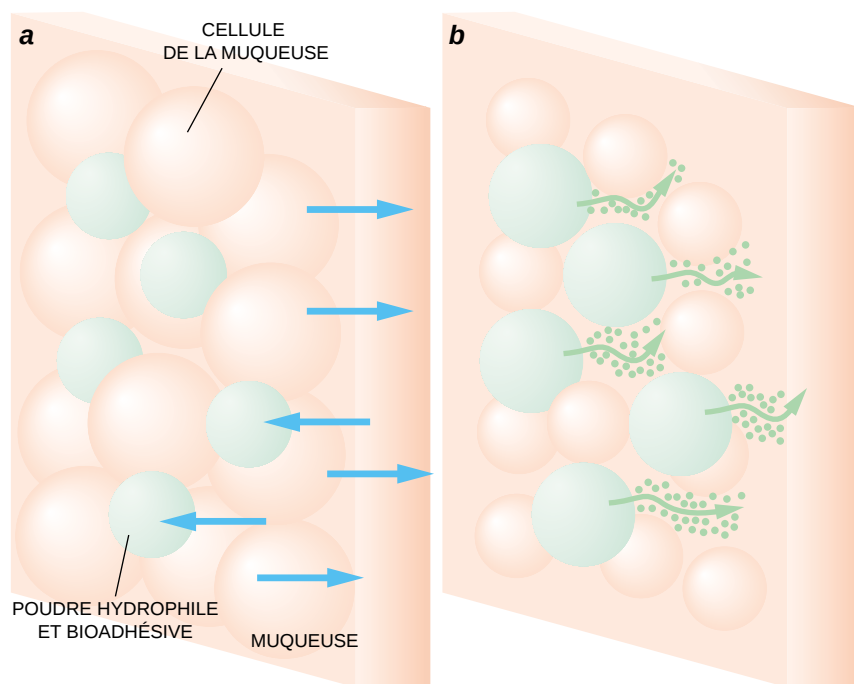




7. LES POUDRES NASALES les plus efficaces sont constituées de matériaux hydrophiles et dilatables (en vert). La poudre, fixée sur la muqueuse, attire l'eau contenue dans celle-ci, qui attire à son tour l'eau contenue dans les cellules (a, flèches bleues). La poudre gélifie et libère le principe actif (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 Mesangioliproliferative 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.