

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-