



HAL
open science

Étude de l'application du RU 486 dans l'IVG

Manuelle Milhau Morlighem

► **To cite this version:**

Manuelle Milhau Morlighem. Étude de l'application du RU 486 dans l'IVG. Sciences pharmaceutiques. 1992. dumas-03232053

HAL Id: dumas-03232053

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03232053>

Submitted on 21 May 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

2^e exemplaire

**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
GRENOBLE I - SCIENCES . TECHNOLOGIE . MEDECINE**

U.F.R. DE PHARMACIE
Domaine de la Merci - La Tronche

ANNEE 1992
D'ORDRE

n° 7059

**ETUDE DE L'APPLICATION PRATIQUE DU R.U. 486
DANS L'I.V.G.**

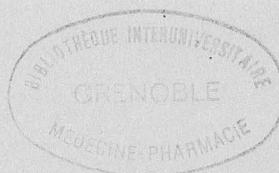
THESE

Présentée à l'Université Joseph FOURIER - GRENOBLE I
pour obtenir le grade de : **DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

Madame MILHAU épouse MORLIGHEM Manuelle

[Données à caractère personnel]



Cette thèse sera soutenue publiquement le **21.12.1992**
Devant : Monsieur le Professeur **J. CALOP**, Président du Jury

et

Madame **S. LEBRETON**, Docteur en Médecine
Madame **M. DELETRAZ-DELPORTE**, Maître de Conférences
Madame **A. BOUILLON**, Psychologue

**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
GRENOBLE I - SCIENCES . TECHNOLOGIE . MEDECINE**

**U.F.R. DE PHARMACIE
Domaine de la Merci - La Tronche**

**ANNEE 1992
D'ORDRE**

n°

**ETUDE DE L'APPLICATION PRATIQUE DU R.U. 486
DANS L'I.V.G.**

THESE

Présentée à l'Université Joseph FOURIER - GRENOBLE I
pour obtenir le grade de : **DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

Madame MILHAU épouse MORLIGHEM Manuelle

[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenue publiquement le **21.12.1992**
Devant : Monsieur le Professeur **J. CALOP**, Président du Jury

et

Madame **S. LEBRETON**, Docteur en Médecine
Madame **M. DELETRAZ-DELPORTE**, Maître de Conférences
Madame **A. BOUILLON**, Psychologue



115 013336 4

A mes proches,

A mon Président de Thèse,

Monsieur le Professeur J. CALOP,

Mes remerciements pour avoir accepté de présider cette thèse ; ma reconnaissance va à l'Enseignant qui, au cours des mes études, m'a fait prendre conscience du sens de ma profession dans toute son ampleur.

A mon Jury de Thèse,

A Madame le Docteur S. LEBRETON,
Mon Directeur de Thèse,

Ma reconnaissance pour l'apport de son expérience de gynécologue au C.M.S.F. de Grenoble. Ma gratitude pour avoir entouré mon travail de sa compétence et de ses précieux conseils. Son accueil bienveillant et ses attentions m'ont soutenue très efficacement.

A Madame le Docteur M. DELETRAZ-DELPORTE,
Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie,

Sa collaboration à la réalisation de mon étude, sa sollicitude et son dynamisme m'ont été très bénéfiques. Avec mes remerciements d'avoir accepté d'être juge de ce travail.

A Madame A. BOUILLON,
Psychologue au Centre Médico-Social de la Femme
du C.H.R.U. de Grenoble,

Dont le concours averti et la compréhension m'ont permis de mettre au point mon questionnaire et de mener à bien mon enquête dans ce Centre Orthogénique. Je la remercie d'accepter de juger cette étude.

A tout le personnel du C.M.S.F. de Grenoble, et tout particulièrement à la Surveillante, aux Infirmières, aux Secrétaires, sans l'aide desquelles la réalisation de ce travail n'aurait pas été possible.

A toutes les patientes qui ont eu la gentillesse de répondre aux questionnaires qui leur a été présenté.

Aux Laboratoires ROUSSEL-UCLAF, pour leur contribution à l'élaboration de ce travail.

I N T R O D U C T I O N

INTRODUCTION

"Soyez féconds, multipliez, remplissez la Terre et l'assujettissez".

La Bible, Génèse.

"Mariez-vous, croissez et multipliez".

Le Coran, Sourate XX, 19 et 21.

A travers les religions, des siècles durant, la plupart des sociétés humaines ont été imprégnées de ce commandement sacré. Mais il semble bien qu'en tout lieu et en tout temps a persisté conjointement le besoin de régulation de la taille du groupe. Cette ambivalence s'est d'ailleurs creusée dans le monde chrétien : sous l'influence de la morale chrétienne, la transgression de l'interdit conduisit logiquement à la répression. L'avortement dut alors choisir la clandestinité et, partant, les risques qui s'ensuivirent (décès maternels, complications diverses).

En France, il faut attendre le dernier quart du XXème siècle pour rompre l'interdit : après d'importants mouvements sociaux et de longs débats parlementaires, la loi Veil légalise l'interruption de grossesse en 1975. Cette modification législative a permis de diminuer d'un coefficient 10 l'incidence des accidents de l'avortement (terme qui dès lors n'avait plus de raison d'être et s'effaçait derrière celui d'interruption volontaire de grossesse (I.V.G.)), et de réduire presque à néant les complications graves (87). Depuis lors, le nombre de décès a régulièrement oscillé entre 0 et 2 selon les années et le taux de complications déclarées n'est guère monté plus haut que 0,74 % en 1976 et a diminué par la suite (18).

L'aspiration constitua un progrès par rapport au curetage en ce qui concerne les synéchies. Toutefois elle conserve le risque de béance du col utérin lié à la dilatation instrumentale et celui, plus rare, de perforations. Cette technique fut souvent pratiquée sous anesthésie générale avec le risque qui en découle.

Cependant des progrès ont été réalisés grâce à l'aspiration sous anesthésie locale ou à la méthode sous relaxation. Ces dernières furent un premier pas vers une méthode ambulatoire, tout au moins en ce qui concerne "les grossesses jeunes". Parallèlement à la découverte par le Professeur BAULIEU des propriétés antiprogestatives du R.U. 486 et de son application possible dans l'interruption de grossesse, des essais furent pratiqués avec les prostaglandines seules mais leurs utilisations sont restées limitées en raison d'effets secondaires importants.

La mise au point du R.U. 486 a évolué par la suite jusqu'à son utilisation, en octobre 1988, associé à un analogue des prostaglandines. Alternative médicale à l'interruption de grossesse intra-utérine, on peut se demander si le R.U. 486 remplit ses objectifs : simplification de la méthode ambulatoire, efficacité et sécurité assurant un confort plus important aux patientes. Cette question est restée notre préoccupation tout au long de notre travail.

Notre recherche a donc porté dans un premier temps sur l'étude théorique de ce nouveau médicament, le R.U. 486. Il nous est rapidement apparu qu'on ne pouvait faire abstraction du contexte juridique, éthique et moral dans lequel ce produit a été introduit, avec les problèmes et débats qui en ont découlé. Enfin, pour concrétiser notre travail et apporter quelques éléments de réponse, il convenait d'adjoindre une étude sur l'application pratique du R.U. 486. Celle-ci a été réalisée au Centre Médico-Social de la Femme (C.M.S.F.) rattaché au Centre Hospitalier Régional Universitaire (C.H.R.U.) de Grenoble.

Au cours des premières investigations effectuées dans ce centre, il parut évident qu'à côté des aspects cliniques de cette méthode, il était impossible de passer sous silence les aspects psychiques si importants dans le domaine de l'I.V.G. qui met en oeuvre à elle seule des phénomènes conscients et inconscients.

Nous avons donc tenté, avec l'aide d'une psychologue, d'établir un questionnaire qui puisse nous donner des indications, non seulement sur les effets cliniques du R.U. 486 associé à un analogue des prostaglandines, mais aussi sur les raisons de son choix et sur l'acceptation de cette méthode par les femmes.

P R E M I E R E P A R T I E

I - ETUDE SCIENTIFIQUE DU R.U. 486 : dans le cadre plus spécifique de l'interruption volontaire de grossesse (I.V.G.) médicale.

A - RAPPEL DE LA PHYSIOLOGIE ENDOCRINE DE LA FEMME.

Avant toute chose, évoquons brièvement les éléments nécessaires à la compréhension de l'I.V.G. médicale et des utilisations potentielles du R.U. 486. Ceux-ci sont déterminés essentiellement par l'étude des modifications morphologiques et hormonales révélées au cours du cycle menstruel de la femme et au cours de la grossesse.

1 - Au cours du cycle menstruel.

Qu'est-ce que le cycle menstruel ? Le système reproducteur de la femme a une activité cyclique régulière appelée cycle menstruel (48). Celui-ci dure en moyenne 28 jours et se produit depuis la puberté jusqu'à la ménopause. Il faut savoir que le premier jour du cycle correspond au premier jour des règles (122).

a - Quatre phases constituent ce cycle :

a.1 - La phase menstruelle du premier au cinquième jour.

Celle-ci est caractérisée par les menstruations, c'est-à-dire par une nécrose de l'endomètre due à une ischémie d'une partie de la muqueuse utérine, suivie d'une desquamation de l'endomètre nécrotique s'accompagnant de pertes de sang.

a.2 - La phase post-menstruelle, proliférative ou folliculaire.

Cette seconde phase dure du cinquième au quatorzième jour.

a.3 - La phase ovulatoire.

Elle est révélée par l'ovulation qui s'effectue aux alentours du quatorzième jour.

a. 4 - La phase pré-menstruelle, post-ovulatoire ou lutéale.

Cette dernière phase recouvre la période allant du quinzième au vingt huitième jour (93).

De ce cycle, on retiendra deux phases essentielles : la phase folliculaire et la phase lutéale.

b - La phase folliculaire.

Cette phase, tout comme la phase lutéale, est soumise à l'intervention d'hormones stéroïdiennes, d'hormones hypophysaires sous contrôle hypothalamique. Ces dernières vont provoquer un certain nombre de modifications au niveau de l'ovaire, de l'utérus. Les hormones stéroïdiennes, oestrogènes et progestérone, jouent un rôle physiologique important, et la variation de leur taux, durant le cycle menstruel, régule la sécrétion des hormones hypophysaires.

b.1 - Au niveau de l'ovaire.

En son sein, parmi 400 000 follicules primordiaux, un seul ainsi que l'ovocyte qu'il contient arrivera à maturité. Celui-ci va en effet passer de 30-60 μm de diamètre à 20-25 mm de diamètre. Par la suite il va migrer à la surface de l'ovaire ; le quatorzième jour une dégénérescence de la membrane externe du follicule se produira avec l'expulsion de l'ovocyte pour aboutir à l'ovulation (122, 93).

b.2 - Au niveau de l'utérus.

L'endomètre s'épaissit ; il devient vasculaire. Les glandes utérines se dilatent et s'allongent. En raison du caractère prolifératoire des modifications, on parle de phase proliférative (93, 48).

b.3 - Au niveau hormonal.

. La thèque interne du follicule mature sécrète des oestrogènes en quantité croissante à partir du 7^e jour pour atteindre un maximum à la veille de l'ovulation. Ceux-ci sont responsables de la prolifération de la muqueuse utérine.

. Le taux de progestérone est très faible. Cette hormone ne commence à être sécrétée que 36 heures avant l'ovulation. Cette sécrétion jouerait un rôle dans l'apparition du pic pré-ovulatoire de l'hormone lutéinisante et interviendrait donc dans l'apparition de l'ovulation (122). Nous y reviendrons plus tard (Fig. 1).

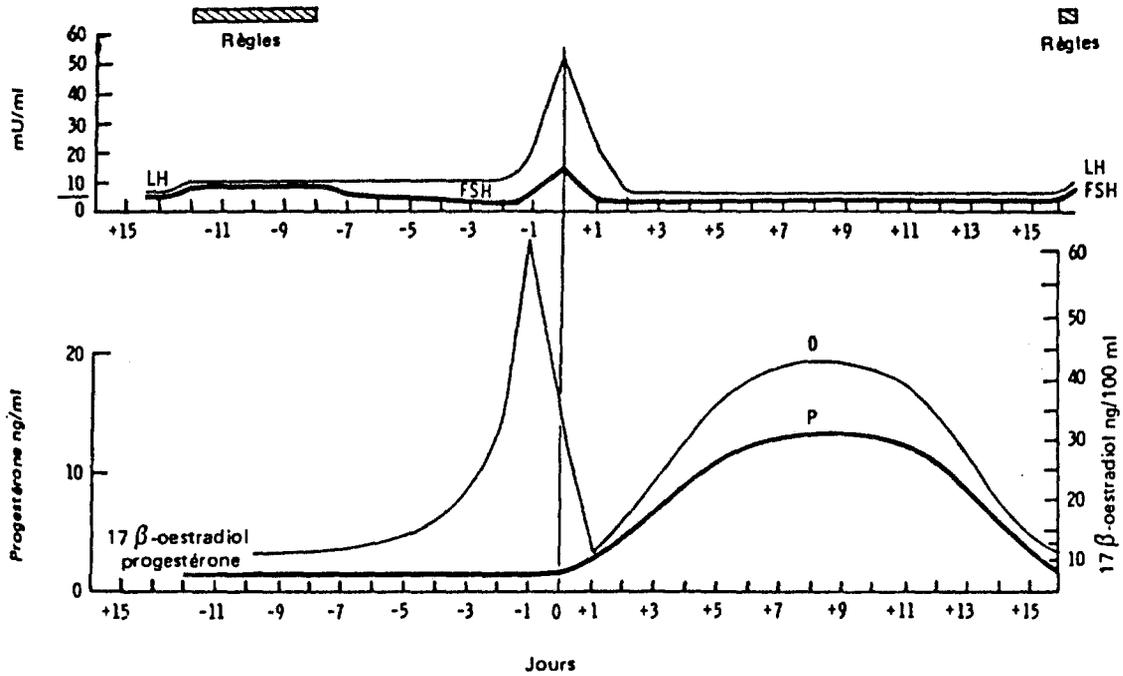


FIGURE I

MODIFICATION DES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES DES HORMONES STEROIDIENNES ET HYPOPHYSAIRES AU COURS DU CYCLE MENSTRUEL NORMAL DE LA FEMME.

. Les gonadotrophines sont des hormones hypophysaires sécrétées de façon cyclique sous le contrôle d'un facteur hypothalamique (Gn RH). Elles sont au nombre de 2 :

- LH = hormone lutéinisante.

- FSH = hormone folliculostimulante.

On peut noter que dans le cas où les oestrogènes sont en faible quantité dans le sang, ils freinent la sécrétion de ces deux types d'hormones ; en revanche, quand leur concentration plasmatique est importante, ils stimulent leur sécrétion. Ils seraient donc à l'origine du pic plasmatique, autrement dit pic pré-ovulatoire de LH suscité par un mécanisme de rétrocontrôle positif, au-delà duquel l'ovulation se produit 12 à 36 heures plus tard.

Quant à la FSH, elle augmente progressivement pour atteindre un pic pré-ovulatoire qui dure de 24 à 48 heures. Elle est responsable de la maturation des follicules et augmente le nombre de cellules sécrétrices d'oestrogènes (93, 122) (Figure 2).

c - La phase lutéale.

c.1 - Au niveau de l'ovaire.

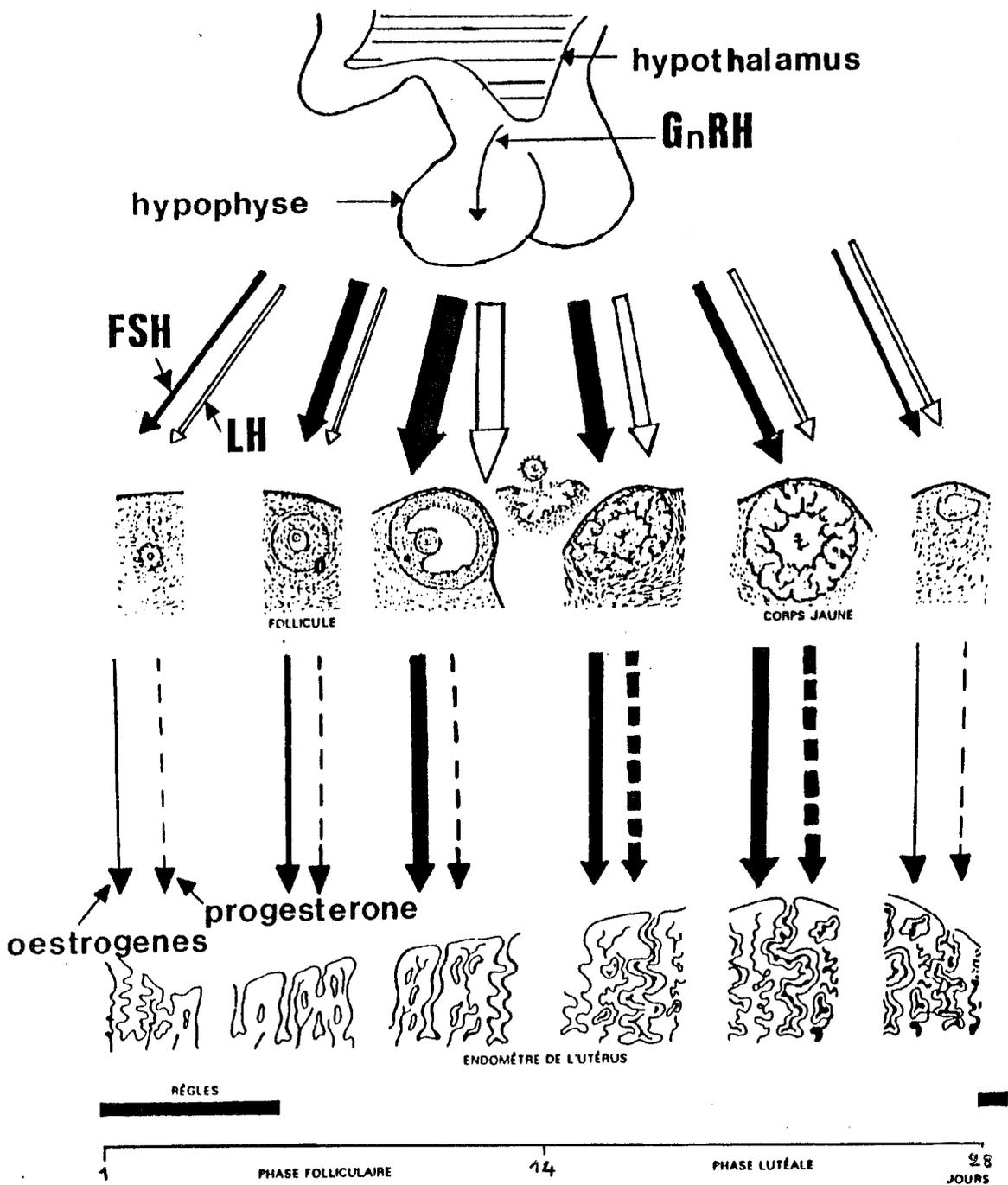
Les cellules qui constituent la paroi du follicule prolifèrent jusqu'à la formation du corps jaune. Ce dernier croît en taille pendant 7 à 8 jours puis régresse, en l'absence de fécondation, environ 4 jours avant les menstruations. Il s'agit de la lutéolyse physiologique (48, 93).

c. 2 - Au niveau de l'utérus.

Les glandes utérines deviennent tortueuses, les vaisseaux sanguins se dilatent et subissent une spiralisation en fin de cycle (93).

c.3 - Au niveau hormonal.

Les cellules lutéales constituant le corps jaune sécrètent des oestrogènes. Après l'ovulation, le taux d'oestrogènes diminue ; mais on observe de nouveau une augmentation d'oestrogènes vers le 24ème jour puis une chute, de 24 à 48 heures avant les menstruations, consécutive à la lutéolyse physiologique.



* les hormones sont symbolisées par des flèches dont l'épaisseur est proportionnelle à leur concentration sanguine.

FIGURE 2

MISE EN CORRELATION DES VARIATIONS DE CONCENTRATION DES HORMONES STEROIDIENNES ET HYPOPHYSAIRES AVEC LES PHENOMENES PHYSIOLOGIQUES OBSERVES AU NIVEAU UTERIN ET OVARIEN.

Le corps jaune va aussi sécréter des quantités importantes de progestérone dont il est d'ailleurs, l'unique source. Ainsi son taux augmente, puis se maintient pendant 4 à 5 jours, diminue enfin au 24ème jour pour s'annuler au 27ème jour. Cette chute de progestérone fait également suite à la lutéolyse physiologique (Figure 1).

Sous l'effet de la progestérone, il se produit une prolifération de l'endomètre avec, en particulier, une croissance des vaisseaux, une augmentation sécrétoire de cet endomètre. La progestérone a un effet antioestrogénique sur les cellules du myomètre et diminue ainsi son excitabilité et sa sensibilité à l'ocytocine ou aux prostaglandines. Elle est aussi responsable de la fermeture du col utérin (10, 48, 121, 122).

La formation du corps jaune est sous le contrôle de la LH qui va le stimuler pour sécréter de la progestérone. Après le pic pré-ovulatoire de LH, on observe une baisse de cette hormone. Lors de la lutéolyse, la sécrétion de LH augmente puis chute en l'absence de fécondation.

Le taux de FSH régresse après avoir atteint son maximum pré-ovulatoire. Lors de la lutéolyse, cette sécrétion augmente également pour chuter deux ou trois jours avant les règles (93, 122) (Figure 2).

2 - Au cours de la grossesse.

La phase sécrétoire a préparé l'utérus à une éventuelle implantation de l'oeuf ; la progestérone joue, en particulier, un rôle primordial dans l'établissement de cette gestation. En cas de fécondation, l'oeuf fécondé va se fixer à l'endomètre vers le 6ème jour. Une nidation fait suite à ce phénomène d'implantation ; il s'agit d'une pénétration active de cet oeuf dans l'endomètre par l'intermédiaire du trophoblaste.

Ce dernier va sécréter, le 25ème jour, une hormone polypeptidique dénommée hormone gonadotrope chorionique humaine pour laquelle on dose la chaîne β spécifique (ou β HCG). Celle-ci va maintenir en fonction le corps jaune cyclique, voire le transformer en un corps jaune gestatif qui va continuer à sécréter de la progestérone jusqu'à la 10ème semaine. A ce moment-là, le placenta succédera au corps jaune qui, bien que supplanté, persistera cependant jusqu'à l'accouchement. Au bout du compte le taux de progestérone, désormais sécrétée par le placenta, augmentera tout au long de la grossesse pour atteindre 250 mg/j à son terme (93, 51, 122, 5).

Le rôle déterminant de cette progestérone dans le maintien de la grossesse a été démontré d'une part par FRAENKEL sur une lapine (l'ablation du corps jaune empêchant l'implantation de l'oeuf et par là même la gestation) (4) et d'autre part par CSAPO et ses collaborateurs sur des rates gravides (l'injection d'anticorps dirigés contre la progestérone interrompant leur gestation) (122).

Du fait que la progestérone relaxe le muscle utérin, elle évite les contractions durant la grossesse (49, 121) ; en outre elle exerce même un rétrocontrôle négatif sur la LH et interdit ainsi toute ovulation pendant la grossesse.

Les points essentiels à retenir pour la suite de notre étude sont donc :

a - Le rôle de la progestérone dans la préparation de l'utérus à recevoir l'oeuf fécondé ainsi que dans le maintien de la grossesse.

b - Le rôle apparent de cette hormone pour déclencher le pic pré-ovulatoire de LH et donc la production de l'ovulation.

Voyons maintenant comment ces hormones stéroïdiennes et plus particulièrement la progestérone agissent pour entraîner tous ces événements physiologiques.

3 - Mode d'action des hormones stéroïdiennes.

Si on a identifié assez tôt les hormones et isolé dès 1934 la progestérone qui régit le cycle menstruel de la femme et en modifie la physiologie, ce n'est qu'en 1970 que la notion récepteur hormonal a été élaborée à propos des hormones stéroïdiennes et que leur mécanisme d'action a été déterminé.

a - Notion de récepteurs hormonaux.

La plus grande partie des hormones est véhiculée dans le sang jusqu'à un organe cible par des protéines plus ou moins spécifiques. Seul 1 à 2 % de ces hormones sont libres ; cette fraction active diffuse dans les cellules en traversant leurs membranes. On a pu montrer que l'hormone se liait à une protéine nucléaire appelée récepteur nucléaire et non à une protéine cytoplasmique ; on assiste alors à la formation d'un complexe récepteur-hormone (RH) et à l'activation du récepteur grâce à la modification de sa conformation. Ce complexe va alors se lier à des protéines dénommées accepteurs qui entourent l'ADN. Ce phénomène a pour effet de déclencher la transcription de certains gènes et donc la synthèse de certaines protéines (122, 93, 51). En fait, les récepteurs des cinq types d'hormones stéroïdiennes (progestérone, testotérone, oestradiol, aldostérone, dexaméthasone) présentent des similitudes, bien que ces hormones, dérivant toutes du cholestérol, aient des rôles différents.

La première séquence d'acides aminés (AA) constituant ces récepteurs et déduite de l'analyse du DNA a indiqué 4 domaines principaux (Figure 3) :

ETIENNE-EMILE BAULIEU

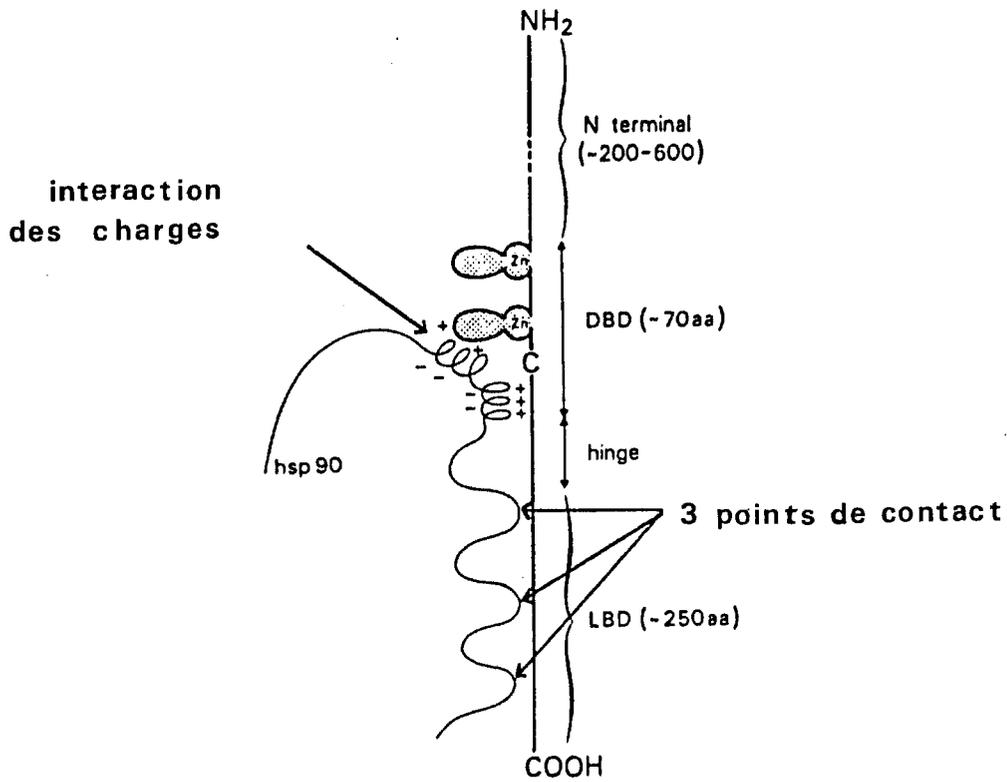


FIGURE 3

LES 4 DOMAINES PRINCIPAUX DE LA PREMIERE SEQUENCE D'AA DES RECEPTEURS DES HORMONES STEROIDES.

. le premier, dénommé domaine de liaison au DNA (DBD en anglais), est caractéristique de tous ces récepteurs et peut interagir avec les mêmes éléments de réponses hormonaux (HRE). Il est constitué de 70 AA dessinant 2 doigts de Zinc.

. on distingue aussi le domaine de liaison au ligand (LBD en anglais), qui comprend environ 250 AA, situé au niveau du carbone terminal. Cette partie a une structure tridimensionnelle qui permet non seulement sa liaison à l'hormone de façon spécifique mais aussi son interaction, en l'absence de l'hormone, avec une protéine, l'hsp 90. On avait déjà identifié, à l'aide d'anticorps monoclonaux, cette protéine de poids moléculaire (PM) = 90 000. De même on savait déjà que des cellules ayant subi une élévation de température, stoppaient la synthèse d'un nombre déterminé de protéines et risquaient donc de mourir. En revanche, on avait en même temps constaté que la synthèse de certaines protéines avait augmenté, dont cette protéine de PM = 90 000, baptisée dès lors heat-shock protein ou hsp 90. On a montré que l'interaction de l'hsp 90 avec le récepteur est double. Si cette protéine se lie en plusieurs points (au moins 3) avec le LBD, les charges négatives de cette hsp 90 (région A) interagissent avec les AA chargés positivement situés en C terminal, déterminé par le DBD. Le Professeur BAULIEU fait état d'une découverte récente ; celle d'une 3ème protéine nucléaire de PM = 59, qui se lierait à l'hsp 90. Cette protéine a été identifiée comme étant partie intégrante du récepteur de la progestérone.

. Une 3ème région située entre le DBD et le LBD, munie aussi d'une séquence d'AA chargés positivement, pourrait interagir avec l'hsp 90.

. Enfin le 4ème domaine situé en N terminal aurait des propriétés de transactivation ; il augmenterait la transcription des gènes indépendamment de la liaison de l'hormone (9, 11, 13). Nous reviendrons sur ces différents points lors de l'étude du mécanisme d'action du R.U. 486.

On a pu localiser également la progestérone en injectant cette hormone, sous forme radioactive, à un animal préalablement sensibilisé par un traitement oestrogénique. Une accumulation de la radioactivité a été alors observée dans le foie, dans le rein mais aussi au niveau du col utérin, des seins, des cellules endométriales de l'épithélium vaginal, de l'axe hypothalamo-hypophysaire (4, 93).

b - Evolution de la concentration des récepteurs oestrogéniques et des récepteurs de la progestérone pendant le cycle menstruel.

Au cours du cycle menstruel normal, les récepteurs de l'oestradiol et de la progestérone subissent des variations cycliques au sein de l'endomètre, tout comme les concentrations plasmatiques de l'oestradiol et de la progestérone.

En ce qui concerne d'abord la concentration des récepteurs de la progestérone, on observe son augmentation pendant la phase folliculaire, avec un maximum avant l'ovulation, puis sa diminution pendant la phase lutéale, avant d'atteindre un taux minimum constant. Celle des récepteurs oestrogéniques augmente avec un maximum en phase pré-ovulatoire puis diminue. La variation des concentrations de ces deux types de récepteurs semble similaire malgré une amplitude plus grande dans le cas des récepteurs de la progestérone (51, 93, 101) (Figure 4).

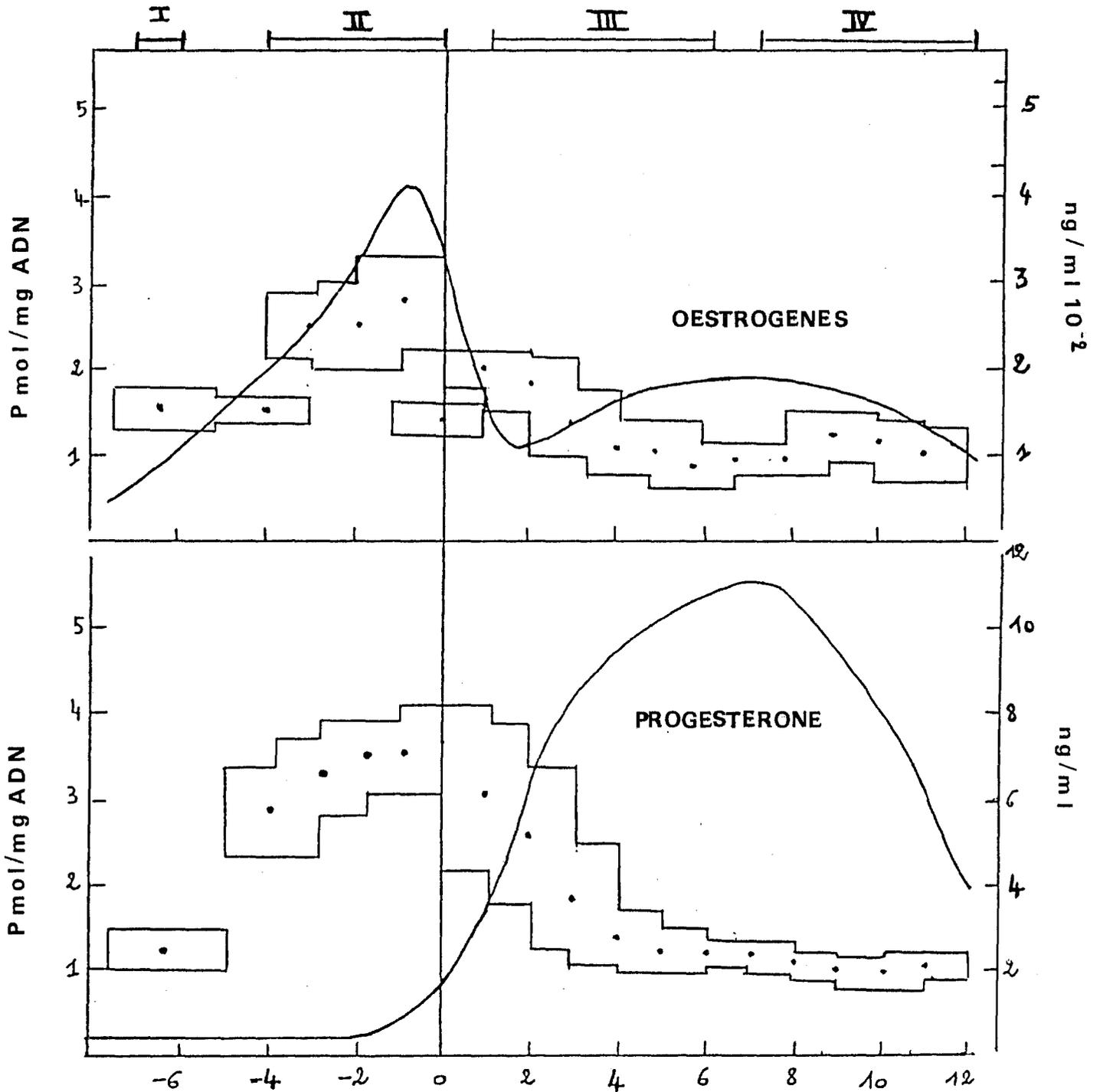


FIGURE 4

**LES RECEPTES DE L'OESTRADIOL ET DE LA PROGESTERONE
DANS LES CELLULES ENDOMETRIALES DURANT
UN CYCLE MENSTRUEL NORMAL.**

I - phase proliférative précoce.

II - Phase proliférative tardive.

III - Phase sécrétoire précoce.

IV - Phase sécrétoire tardive.

On a établi que, pendant le cycle oestral, il existait une relation entre la variation des récepteurs et le changement des hormones sexuelles circulantes (101). Par extrapolation, cela pourrait être étendu au cycle menstruel de la femme.

Au regard de la figure 4, on peut dire que les oestrogènes accroissent la concentration des récepteurs de l'oestradiol, mais qu'ils augmentent surtout celle des récepteurs de la progestérone. En effet, pendant la phase proliférative, on observe une forte corrélation linéaire entre les concentrations totales des récepteurs de l'oestradiol et de la progestérone, et la concentration d'oestradiol plasmatique (101). Par contre, les progestatifs auraient un effet inverse de "désensibilisation" de leur propre récepteur. On explique enfin la diminution des récepteurs oestrogéniques, en phase sécrétoire, par une action de la progestérone sur leur synthèse et/ou leur renouvellement. En fait une telle action s'effectue parce que la stimulation des oestrogènes sur les récepteurs de la progestérone aurait baissé (93).

Il reste un dernier élément à souligner : en l'absence d'oestrogènes, la concentration des récepteurs de la progestérone est faible alors qu'en présence d'oestrogènes celle-ci est élevée. Chez le lapin, l'administration d'oestradiol suivie de progestérone produit par exemple une image en "dentelle utérine" qui serait impossible à obtenir avec une seule de ces deux hormones, quelle qu'elle soit (4). Ces phénomènes incitent à penser que, lorsque les oestrogènes se fixent sur leur propre récepteur, ils entraînent la synthèse de protéines spécifiques notée à propos de leur mécanisme d'action ; mais, constat supplémentaire, il s'agirait en l'occurrence de la synthèse de récepteurs de la progestérone (Figure 5). De ce fait celle-ci peut agir à son tour sur ses propres récepteurs et induire ainsi une cascade d'évènements. Il apparaît donc que pour que la progestérone soit active et prépare l'utérus à l'implantation de l'oeuf, il faut que les oestrogènes aient préalablement sensibilisé les tissus (122, 51).

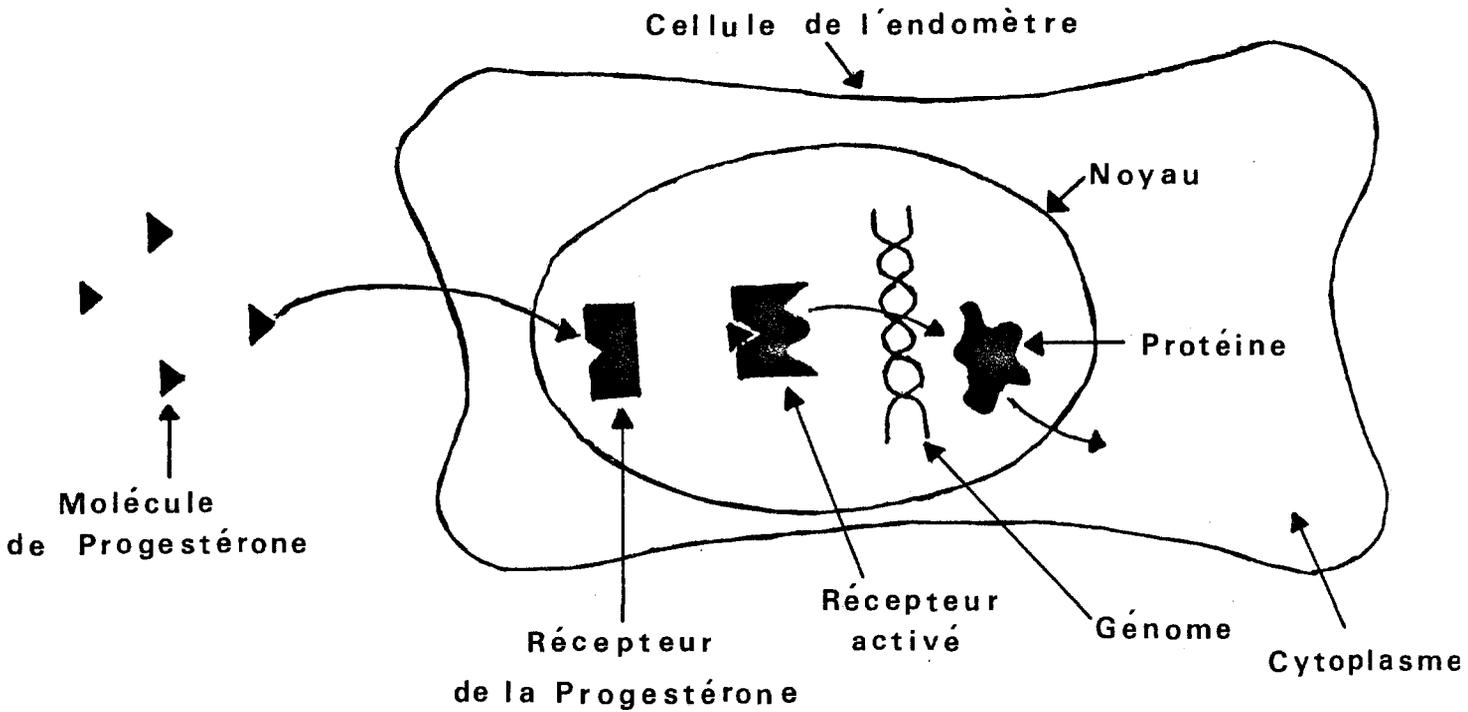
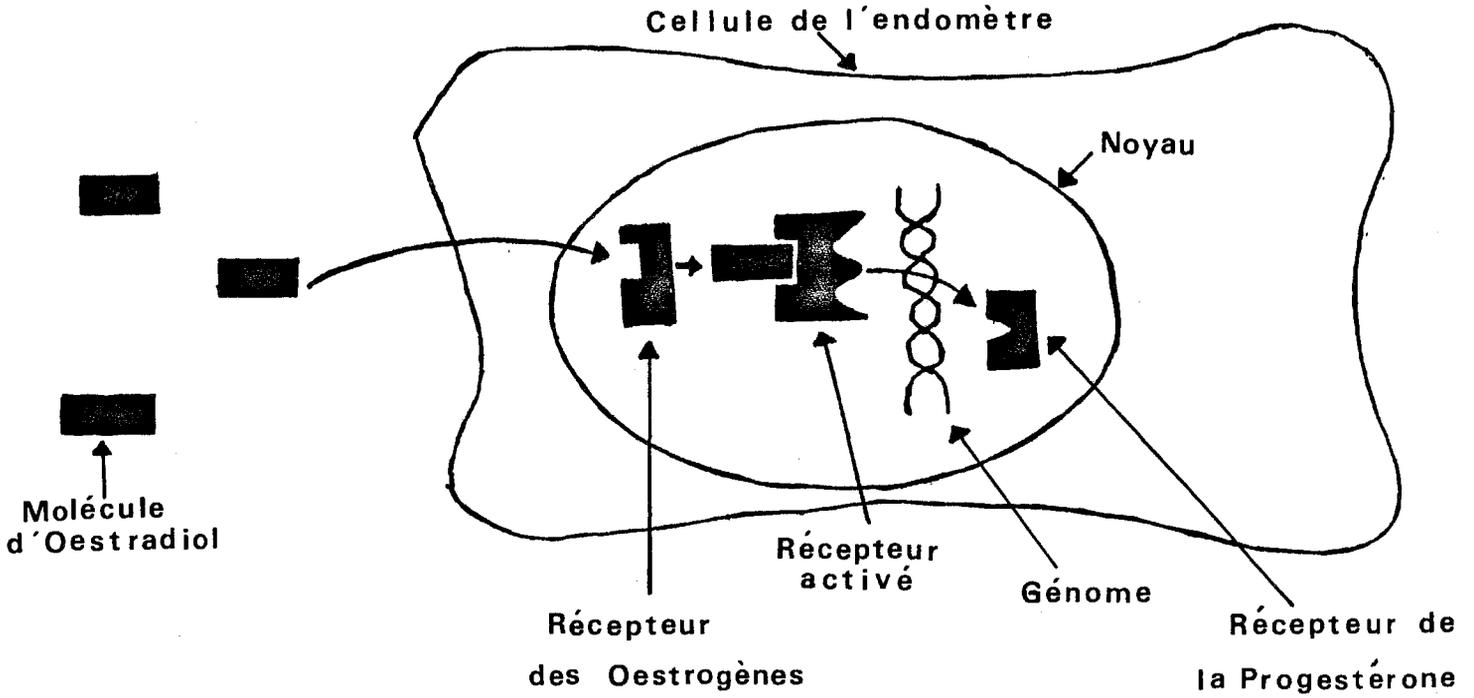


FIGURE 5

ILLUSTRATION DE LA NECESSITE D'UNE IMPREGNATION DES TISSUS PAR LES OESTROGENES POUR QUE LA PROGESTERONE PUISSE ETRE ACTIVE.

c - Qu'en est-il au cours d'une grossesse débutante ?

En ce début de gestation, on note une concentration importante des récepteurs nucléaires de la progestérone au moins supérieure à celle observée lors de la phase pré-ovulatoire du cycle menstruel (93). Il y a là une corrélation logique entre le nombre de récepteurs et la concentration plasmatique élevée de progestérone pendant la grossesse, puisque la sensibilité d'un tissu à une hormone dépend de la concentration de ces sites de fixation.

On a déjà souligné l'importance de la progestérone dans la poursuite de la grossesse ; on a mis aussi en évidence le fait que cette progestérone agissait par l'intermédiaire de récepteurs qui lui sont spécifiques pour induire ses effets biologiques. Aussi faut-il inhiber son activité si l'on veut interrompre une grossesse. Dès 1973, la communauté médicale internationale s'était rendue compte que, pour réguler les naissances, le blocage de la sécrétion de la progestérone, de son action et de son transport au niveau de l'utérus serait efficace (66). Dans cette perspective trois hypothèses étaient envisageables, selon le Professeur BAULIEU.

La première eût été d'arrêter la synthèse de la progestérone. Mais cette solution n'eût pas été sans conséquences graves pour le maintien de l'homéostasie. Car il y aurait alors eu une inhibition de la synthèse des corticostéroïdes, éventualité à écarter d'emblée.

On aurait pu en second lieu tenter d'éliminer la progestérone circulante à l'aide d'anticorps. Mais jusqu'à présent cette élimination est considérée comme impossible à réaliser.

On pouvait envisager enfin de trouver un antagoniste de la progestérone qui se serait fixé sur ses récepteurs sans entraîner de réponse biologique. C'est bien cette 3ème voie, seule féconde, qui a donné naissance au R.U. 486. de dénomination commune internationale (D.C.I.) mifépristone et de nom commercial Mifégyne®.

B - ETUDE DU R.U. 486.

1 - Historique de sa découverte.

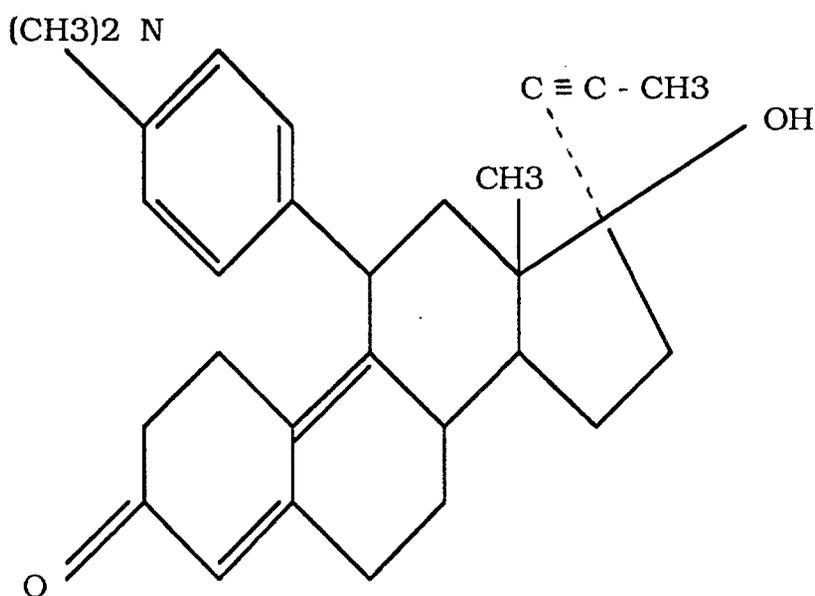
C'est par la mise en oeuvre d'un programme de synthèse de la famille des 19-norstéroïdes substitués en position 11 β , dans les années 1975-76 au Centre de Recherche ROUSSEL-UCLAF, qu'a été sélectionné un certain nombre de composés ayant quelque affinité, qui a été mesurée de façon systématique, pour les 5 récepteurs stéroïdiens (66). Cela ne voulait cependant pas dire que ces composés induiraient les effets biologiques de l'hormone correspondante. Il fut en effet démontré en 1978 que les 19-norstéroïdes substitués en position 11 β par un groupe aromatique ou hétéro-aromatique, possédaient des propriétés antagonistes qui n'induisaient pas la réponse de l'hormone naturelle. Initialement, ROUSSEL cherchait la corrélation entre la structure des ligands des récepteurs des hormones stéroïdes, leur affinité pour ces récepteurs et leur action biologique résultante. Au terme de ces recherches on peut noter, en particulier pour quelques composés, une affinité très spécifique pour le récepteur de la progestérone ainsi que pour le récepteur des glucocorticoïdes (121, 122).

C'est finalement en avril 1980, à la suite d'un projet visant à mettre en évidence une activité antiglucocorticoïde, que trois molécules furent synthétisées : R.U. 38140, R.U. 38473 ET R.U. 38486 (66, 122). R.U. 38486 présenta l'avantage d'être à la fois un antiglucocorticoïde et un antiprogestatif. Sur l'insistance du Professeur BAULIEU il fut donc décidé d'axer davantage la recherche sur ses propriétés antiprogestérones. Après avoir été testé in vitro et in vivo, l'utilisation du R.U. 486 sur des femmes en vue d'interrompre leur grossesse fut proposée en octobre 1981 (121, 122). Ce fut un tournant dans les études cliniques qui ont précédé la commercialisation et la réglementation de son emploi.

2 - Structure moléculaire et relation structure-activité (RSA).

Notre étude structurale du R.U. 486 débute conventionnellement par la présentation de sa formule (Figure 6).

a - Formule développée.



C 29 H 35 NO₂

Mr* : 429,58

RU 486

(Dimethylamino - 4 phenyl) - 11 β hydroxy-17 β
(propyne-1 yl) -17 α estradiene - 4,9 one - 3

* Mr : Masse Moléculaire

FIGURE 6

b - Relation structure-activité.

R.U. 486 présente un certain nombre d'analogies structurales avec des composés stéroïdiens. L'étude comparative des structures permet d'expliquer diverses propriétés concernant le produit (Figure 7). Celui-ci est un dérivé de la noréthindrone : stéroïde possédant un groupe 11 β hydroxyl et une courte chaîne alkyl en 17 α , utilisé comme 19-norprogestatif de synthèse actif par voie orale. R.U. possède, comme ce composé, une chaîne latérale en C17, ce qui augmente son affinité pour le récepteur de la progestérone.

Bien avant l'apparition du R.U. on avait découvert le 4-hydroxytamoxifène qui a une affinité pour le récepteur oestrogénique mais qui présente un effet antioestrogène pur. Sa structure est constituée d'un groupe triphényléthylénique à deux cycles. Le troisième groupe phényl situé près du C11 sur la face β , le différencie du diéthylstilboestrol, agoniste oestrogénique (10). Ce composé entraînerait une déformation anormale du récepteur, lui conférant alors des propriétés d'antihormone. Découvert à son tour, R.U. 486 est lui aussi pourvu d'une chaîne latérale en position 11- β . En conséquence, cela lui vaut de posséder des propriétés antagonistes (9, 34). (Figure 7).

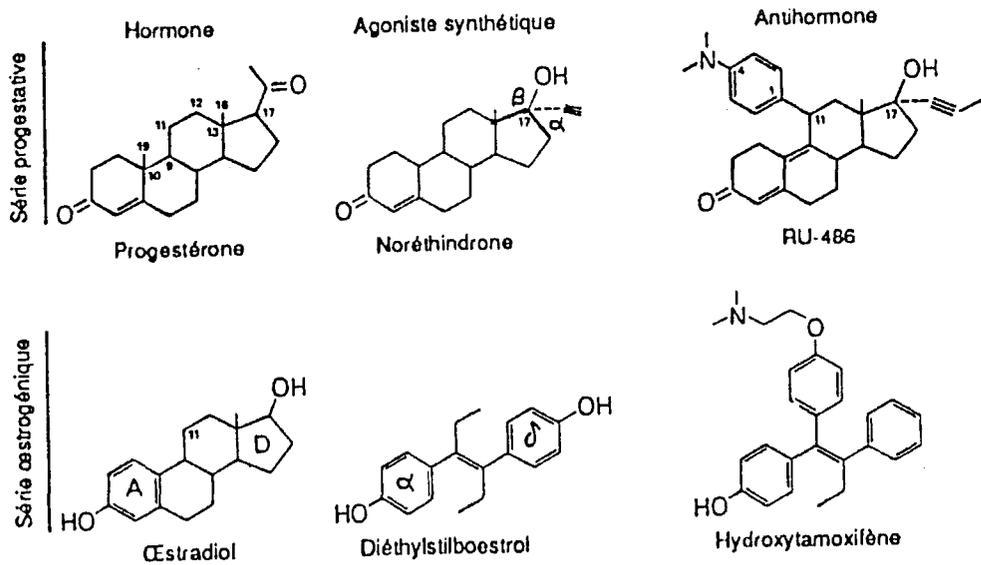
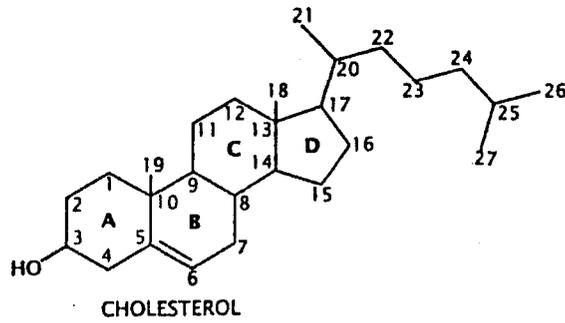


FIGURE 7 (14, 49)

**HORMONES STERODIENNES DERIVEES DU CHOLESTEROL,
AGONISTES SYNTHETIQUES ET ANTIHORMONES.**

3 - Propriétés pharmacologiques et mode d'action.

a - Les propriétés.

a.1 - Démonstration d'un effet antiprogestatif chez l'animal.

On a montré chez la lapine immature les faits suivants :

- le traitement par l'oestradiol puis par la progestérone entraînait la transformation de l'endomètre.
- le traitement par l'oestradiol puis par le R.U. seul, n'induit pas de prolifération endométriale.
- le traitement par le R.U. combiné à la progestérone, après sensibilisation par l'oestradiol, a un effet inhibiteur dose dépendante (inhibition complète pour 20 mg/Kg).

De ces différents points et notamment du second, il ressort que le R.U. n'a pas d'activité agoniste chez l'animal ; mais les enseignements du troisième indiquent qu'en présence de progestérone, le R.U. antagonise les effets de cette hormone (121, 122).

De même on a pu déceler les propriétés antiprogestérones de ce produit :

- chez des rates ovariectomisées, son action en présence de la progestérone, à la dose de 10 mg/Kg inhibe l'augmentation de la densité volumineuse des mitochondries situées dans des cellules glandulaires de l'épithélium utérin (120).
- chez des guenons, le R.U. interrompt leur cycle menstruel et provoque des menstruations prématurées pour des doses de 15 mg/Kg pendant deux jours (120, 122).
- chez des souris ovariectomisées, il antagonise la formation du déciduome (36).
- chez des rates ovariectomisées en gestation, l'administration de 75 mg/Kg de progestérone, suivie de 5 mg/Kg du R.U., est à l'origine d'une interruption de grossesse (120, 122).

- chez des rongeurs en gestation, le produit interrompt aussi la grossesse.

Dans les deux derniers cas, le R.U. apparaît comme antigestationnel. Ceci semble logique puisque la progestérone est nécessaire au maintien de la grossesse. Dans aucune espèce animale, il n'a été constaté d'effets progestomimétiques du R.U.. En revanche, on a seulement noté des effets antagonistes.

En raison des variations de l'affinité des progestagènes pour le récepteur de la progestérone sur lequel ils se fixent chez les animaux, on n'a pas pu extrapoler les résultats pharmacologiques obtenus sur eux en ce qui concerne les hommes.

a.2 - Qu'en est-il alors des propriétés du R.U. dans l'espèce humaine ?

Une étude a été réalisée sur des femmes post-ménopausiques chez lesquelles il n'y avait plus de sécrétion endogène de progestérone et qui ont été traitées par des oestrogènes afin d'éviter des symptômes ménopausiques. Le R.U. qu'on leur a administré à raison de 100 à 200 mg/j pendant 6 jours a provoqué une baisse de l'activité de l'ADN polymérase et une hausse de l'activité de l'oestradiol deshydrogénase ; il est ainsi à l'origine de la transformation sécrétoire de l'épithélium glandulaire de l'endomètre tout comme la progestérone administrée dans les mêmes conditions à la dose de 25 mg/j pendant 6 jours. Le R.U. se comporterait alors comme un agoniste partiel puisque, pour 100 et 200 mg/j, les réponses sont sensiblement les mêmes chez la femme. Par contre, le R.U. administré aux mêmes doses en présence de la progestérone en inhibe totalement l'action. Chez la femme il possède donc, en l'absence de progestérone, une action progestomimétique (53).

a.3 - Autres propriétés du R.U.

Au cours de cette même étude, on a pu montrer une action antigonadotrophique du R.U. 486 (53). SCHAISON et son équipe ont également observé une chute du taux plasmatique des gonadotrophines chez dix femmes après administration du R.U. . Dans cette expérience la LH passe de $3,4 \pm 0,8$ mIU/ml à $1,1 \pm 0,2$ mIU/ml à J 5 et la FSH passe de $3,9 \pm 0,4$ mIU/ml à $1,7 \pm 1,5$ mIU/ml à J 5 (110). Le R.U. exerce une inhibition dose dépendante sur la sécrétion des gonadotrophines : on a observé cet effet chez sept femmes sur huit, avec 100 mg/j de R.U., chez deux femmes sur quatre avec 50 mg/j et chez une femme sur cinq avec 25 mg/j. Ainsi, plus la dose de R.U. est élevée, plus l'inhibition est importante.

On exposera par la suite que le R.U. a aussi une activité lutéolytique ou inductrice de lutéolyse, une activité antiandrogène faible observée chez l'animal lorsqu'il est administré à doses fortes et une activité antiglucocorticoïde (125). Par contre le R.U. est dépourvu d'activité androgénique, minéralocorticoïde, antiminéralocorticoïde, oestrogénique et antioestrogénique (107).

b - Le mécanisme d'action cellulaire.

Au terme de nombreuses recherches sur des molécules susceptibles de se fixer sur les récepteurs des cinq hormones stéroïdiennes différentes (oestrogène, progestérone, androgène, glucocorticoïde et minéralocorticoïde) ainsi que d'une quête d'un moyen de contrôle de la fertilité reposant sur l'inhibition de l'activité de la progestérone, le R.U. 486 fut mis au point.

b.1 - Affinité in vitro du R.U. pour les récepteurs.

On a testé son affinité in vitro pour les différents récepteurs stéroïdiens, en se servant de l'utérus de lapin et du thymus de rat. Les résultats ont montré une affinité relative de liaison élevée pour les récepteurs de la progestérone et des glucocorticoïdes. De fait cette affinité du R.U. 486 pour le

récepteur de la progestérone est cinq fois supérieure à celle de la progestérone elle-même ; pour le récepteur des glucocorticoïdes, elle est trois fois supérieure à celle de la dexaméthasone (Tableau n°1). Le R.U. se fixe sur les récepteurs selon un mécanisme compétitif. Aussi utilise-t-on cette méthode pour mesurer l'affinité relative de liaison au moyen de trois tubes contenant respectivement de la progestérone marquée, de la progestérone non radioactive et de la progestérone marquée, enfin de la progestérone marquée avec le R.U. 486.

En revanche R.U. n'a qu'une affinité faible pour les récepteurs des oestrogènes et des minéralocorticoïdes (122).

Nature du récepteur	Témoins (Affinité 100)	Affinité du R.U. pour les récepteurs
Progestérone	Progestérone	530 : 5 fois supérieure
Glucocorticoïde	Dexaméthasone	300 : 3 fois supérieure
Androgène	Testotérone	23
Minéralocorticoïde	Aldostérone	< 0,1
Oestrogène	Oestradiol	< 0,1

TABLEAU n° 1

**TABLEAU RECAPITULATIF DE L'AFFINITE DU R.U.
POUR LES CINQ RECEPTEURS DES HORMONES STEROIDES.**

b.2 - Mesure de l'affinité du R.U. pour l'endomètre humain.

On a également mesuré son affinité pour les récepteurs de la progestérone au niveau de l'endomètre humain. Il s'agissait d'une étude in vitro réalisée en présence ou non de

glycérol dans l'homogénat. La mesure du coefficient de dissociation (Kd) a été évaluée après que l'on ait ajouté des concentrations croissantes de progestérone marquée [H³] ou de R.U. 486 [H³]. Les résultats obtenus ont été les suivants :

PROGESTERONE		R. U.	
sans glycérol	avec glycérol	sans glycérol	avec glycérol
1,2 (Kd)	1,4 (Kd)	0,8 (Kd)	8,7 (Kd)

En l'absence de glycérol, le R.U. a une affinité plus importante pour le récepteur de la progestérone que la progestérone elle-même. Le fait d'ajouter du glycérol n'a pas de répercussion sur le Kd de la progestérone ; par contre il diminue l'affinité du R.U. pour son récepteur. Le glycérol stabilise le complexe récepteur-progestérone (53).

La constante de dissociation ou d'affinité ne peut cependant nous donner un quelconque renseignement sur un effet agoniste ou antagoniste. On sait simplement que le R.U. se fixe sur les récepteurs de la progestérone, comme il est indiqué au paragraphe précédent. Mais il est aussi nécessaire d'étudier des récepteurs pour qualifier une molécule d'agoniste ou d'antagoniste d'une hormone naturelle (10). En découvrant l'effet antagoniste du 4-l'hydroxytamoxifène, on a pu qualifier alors R.U. d'antagoniste.

Le problème se pose en effet de savoir par quel mécanisme le R.U. agit pour être qualifié d'antihormone, c'est-à-dire d'avoir la capacité de se fixer sur le site receveur du récepteur en empêchant l'hormone naturelle de s'y mettre et sans déclencher la réponse biologique attendue.

b.3 - Mode d'action cellulaire du R.U.

Le R.U. pénètre ainsi, comme la progestérone,

dans la cellule pour atteindre le récepteur inactif de la progestérone au niveau du noyau. Nous avons vu que ce récepteur était lié à l'hsp 90 en l'absence de l'hormone naturelle. On pense d'ailleurs que cette liaison joue le rôle de protecteur du récepteur contre toute dégradation enzymatique et chimique. On a aussi émis l'hypothèse que la liaison au LBD l'empêchait de prendre une conformation non favorable à la liaison avec l'hormone. Enfin il faut noter que l'hsp ne peut se lier au DNA de sorte que cet acide ne peut se fixer à son site. Quand l'hormone se fixe au récepteur, ce dernier devient plus petit, se sépare de l'hsp 90 ainsi que de la protéine de PM = 59. Il y aurait en fait une transconformation du LBD qui deviendrait alors un activateur de la transcription. Le complexe RH peut donc se lier par le DBD à l'HRE.

Deux conséquences découlent de cette liaison ; d'une part une modification de la structure de la chromatine (1 boucle disparaît), d'autre part la liaison des facteurs de transcription (TF) sur leur propre cible (DNA). Cela permet donc leur fonctionnement et la réponse biologique peut alors se produire (Figure 8).

Mais en présence du R.U., l'hormone et cette antihormone vont entrer en compétition. Or comme l'affinité du R.U. est supérieure à celle de la progestérone, le premier va se fixer préférentiellement sur le récepteur.

Ce complexe va augmenter la stabilité de l'hétéro-oligomère, il n'y a pas de libération de l'hsp 90 et de la protéine de PM = 59. La liaison au DNA à son site de liaison devient impossible et la production de l'effet biologique ne se manifeste pas.

Mais comme la transformation du récepteur a pu être observée avec dissociation de l'hsp et de la protéine PM = 59, une seconde hypothèse a été émise. Il y a aussi une transconformation du LBD mais qui devient incapable d'assurer l'activité de transcription même si le DNA est lié au DBD. Là encore, la réponse biologique ne peut se produire. Ainsi, le R.U. est-il bien un antagoniste du récepteur de la progestérone (9, 10, 11, 13, 107) (Figure 8).

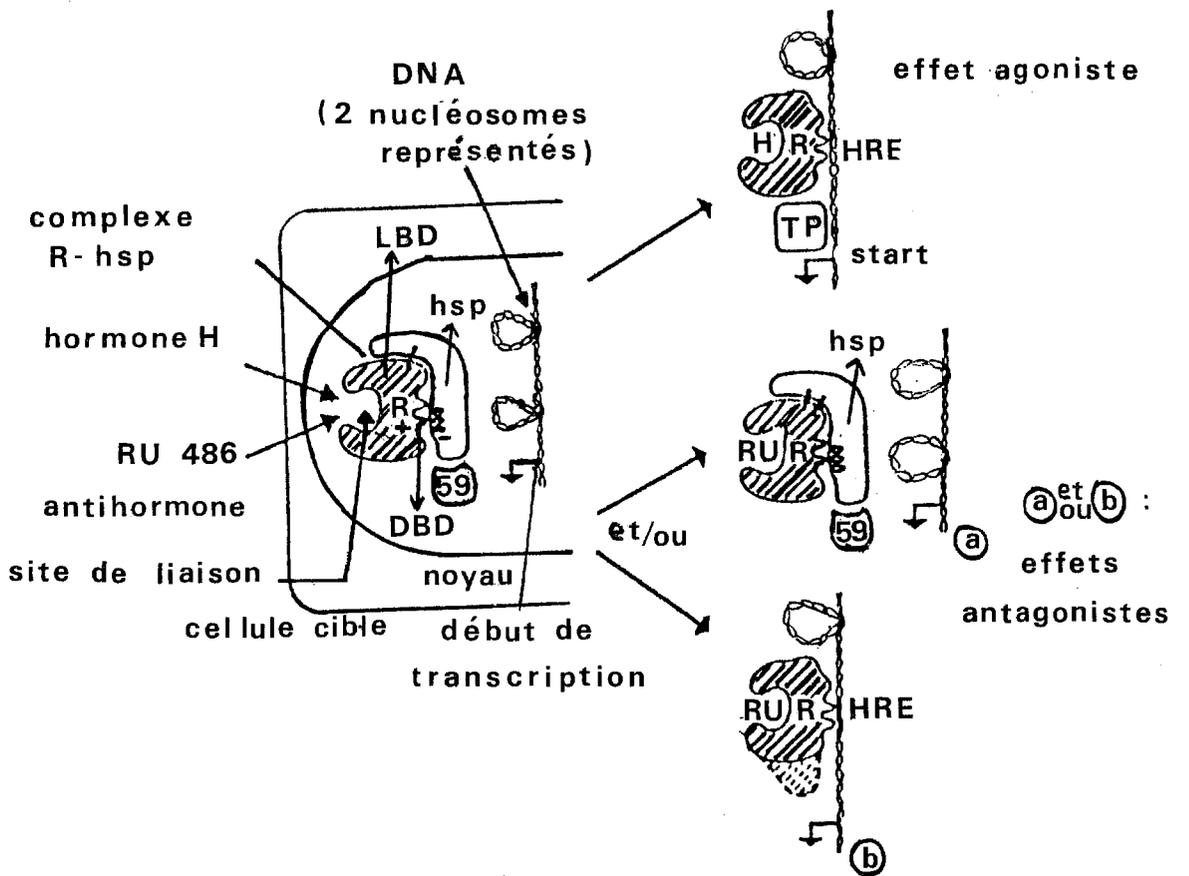


FIGURE 8

MECANISME D'ACTION CELLULAIRE ET MOLECULAIRE DE LA PROGESTERONE ET DE L'ANTI HORMONE R.U. 486.

c - Le mécanisme d'interruption de la grossesse.

Lorsqu'on administre le R.U. 486 à une femme normale en phase lutéale de son cycle, il se produit un saignement utérin alors que les taux d'oestradiol et de progestérone ne sont pas modifiés ; ces données confirment l'action directe du R.U. sur l'endomètre. Même si on a donné préalablement des β HCG pour maintenir le corps jaune, cela n'empêche pas le R.U. d'agir, vraisemblablement au niveau de l'endomètre (34, 49, 78).

c.1 - Phase 1 : Décollement de l'endomètre.

Le mécanisme d'interruption de grossesse au moyen du R.U. est sensiblement le même que pour induire les menstruations : le produit bloque l'activité de la progestérone au niveau de l'endomètre décidualisé. Il agit primitivement sur lui en provoquant un oedème, une nécrose déciduale péri-ovulaire sans affecter le trophoblaste, ainsi que des lésions capillaires avec l'apparition des saignements utérins (77).

La figure 9 nous montre qu'à ce moment-là le taux de progestérone est encore élevé, ce qui est logique, puisque R.U. agit au niveau des récepteurs. De même les taux de β HCG et d'oestradiol restent importants. Le produit de conception se détache alors de la paroi utérine le sixième jour. A partir de ce moment, on observe une baisse du taux de β HCG alors que celui-ci s'était maintenu pendant toute la durée de traitement par le R.U. . Ces faits nous montrent que, bien que le R.U. ait une activité antigonadotrope, il n'agit pas directement sur le taux de β HCG. Mais il n'a pas non plus d'effet direct lutéolytique, puisque les taux de progestérone et d'oestradiol sont encore élevés à cette phase de l'interruption de grossesse. Finalement, c'est lorsque le trophoblaste se sépare de la muqueuse qu'il y a une baisse du taux de β HCG et secondairement une lutéolyse (Figure 10).

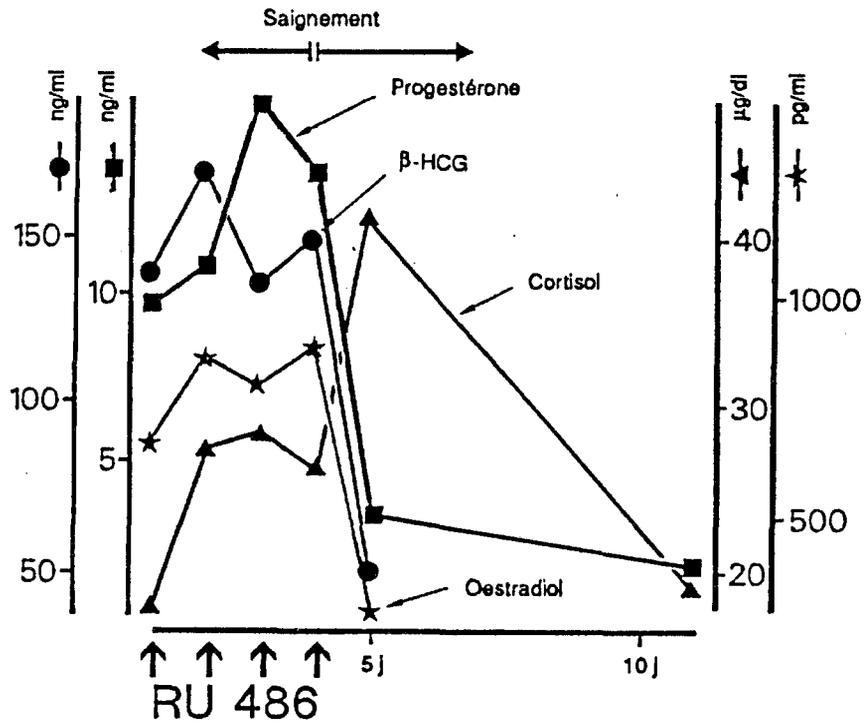


FIGURE 9

**VARIATIONS DES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES
DE LA PROGESTERONE, DES OESTROGENES, DES βHCG
ET DU CORTISOL CHEZ UNE FEMME ENCEINTE
DE 7 SEMAINES ET AYANT RECU 200 mg/j DE R.U.
PENDANT 4 JOURS.**

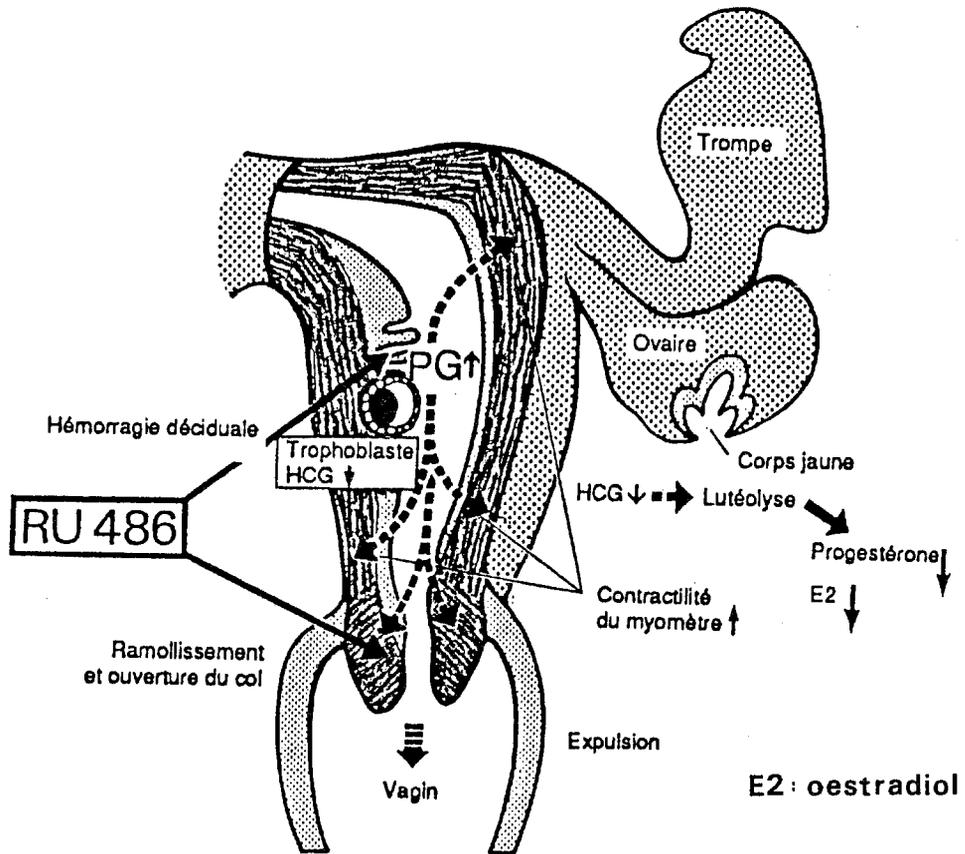


FIGURE 10

SCHEMA ILLUSTRANT LE MECANISME D'INTERRUPTION
DE GROSSESSE PAR LE R.U. 486.

Ceci explique alors qu'advienne une chute consécutive des taux de progestérone et d'oestradiol tandis que le traitement ne provoque pas de changements significatifs des taux d'hormones avant que l'interruption de la grossesse ne se soit produite (33, 10, 49, 107).

c.2 - Phase 2 : Contraction utérine.

En second lieu, le R.U. va antagoniser les effets de la progestérone au niveau du myomètre. On observe d'une part une élévation de la contractilité de ce muscle due au produit lui-même et d'autre part une augmentation de la synthèse des prostaglandines (PG) associée à une augmentation de la sensibilité utérine aux PG sous l'effet du médicament (Figure 10).

En effet, aucune activité utérine spontanée n'est constatée chez des femmes non prétraitées par le R.U. alors que des femmes enceintes de six à sept semaines et prétraitées à raison de 25 mg de R.U. 2 fois par jour, pendant 4 jours, présentent des contractions utérines spontanées et régulières, allant de 25 à 75 mmHg. Cependant si le R.U. augmente la contractilité utérine, celle-ci est insuffisante à elle seule pour induire une expulsion (21).

En ce qui concerne la synthèse des PG qui possèdent des propriétés ocytociques, NORMAN et son équipe ont expérimenté le fait que le prétraitement de la femme par le R.U., avant un avortement chirurgical, augmentait la production de PGF 2 α par la décidue et qu'il diminuait la production des métabolites de cette PG, 24 heures après le prétraitement. Le R.U. stimule donc la synthèse des PG et inhibe leur métabolisme (89). De même, comme il n'y a eu aucune observation d'une augmentation du taux plasmatique de PGF 2 α chez des animaux traités par ce produit, on peut penser qu'il y a eu alors des changements de concentration en PG au niveau utérin (24).

Au sujet de la sensibilité utérine aux PG, BYGDEMAN et SWAHN ont remarqué que l'injection intramusculaire de 0,25 mg d'un analogue de PG à des femmes non traitées par le R.U. entraîne une faible élévation de la tonicité utérine ainsi que des contractions irrégulières. Au contraire, une injection de 0,25 mg du même analogue à des femmes préalablement traitées aboutit à une augmentation rapide de la tonicité utérine, de 50 à 75 mmHg et à des contractions régulières. Le R.U. augmente donc bien la sensibilité du myomètre aux PG (21).

c.3 - Phase 3 : Modifications du col utérin.

En dernier lieu, il se produit une ouverture et un ramollissement du col utérin, provoqués par le biais des PG mais aussi directement par le R.U.. On a en effet mesuré la force nécessaire pour dilater le canal cervical de 4 à 11 mm chez des femmes traitées ou non par le R.U. (deux fois 100 mg), au cours du premier trimestre de grossesse. La force indispensable à une dilatation de l'ordre de 7 à 9 mm est plus faible chez les femmes qui ont reçu la Mifégyne®. Cette étude illustre donc bien son effet positif sur le ramollissement du col utérin, qui reflète à la fois une maturité cervicale et facilite l'ouverture de ce col (99).

En résumé, le R.U. agit directement au niveau de l'endomètre pour détacher l'oeuf ; il agit indirectement sur les PG ; il provoque aussi des contractions utérines et un ramollissement du col qui aboutissent à l'expulsion du contenu ovulaire.

4 - Quelques éléments de pharmacocinétique et de toxicologie (10).

a - Forme et schéma d'administration.

De nombreux essais cliniques, nous le verrons par la suite, ont été réalisés avec des doses variables de R.U. 486, allant d'une seule à deux prises par jour, étalées sur un laps de temps de

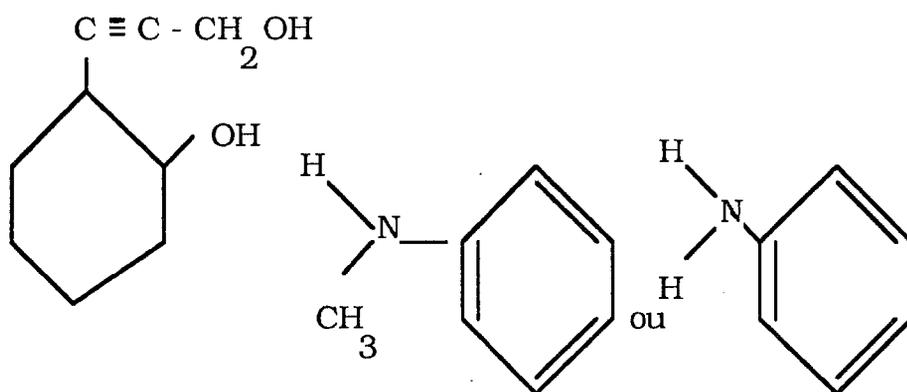
un à quatre jours. On a finalement fixé la dose à 600 mg, prise en une fois et présentée sous la forme de trois comprimés dosés à 200 mg. Son administration vaginale s'est avérée tout à fait inefficace ; pour ce qui concerne les administrations sous-cutanées et intramusculaires, les effets antiprogéstérones et antigluco-corticoïdes seraient trop forts. Aussi la forme orale a-t-elle été la seule voie actuellement retenue (125, 34).

b - De l'absorption du R.U. à son transport.

La biodisponibilité absolue du médicament est de 69 % par effet d'un premier passage hépatique. La concentration plasmatique maximale est alors de 1,98 mg/l au bout d'1 h 35. De plus, le R.U. présente une capacité de liaison de haute affinité avec l'orosomucoïde (une glycoprotéine acide) ; cette liaison s'élève à 98 %. Par contre le R.U. ne se fixe pas à la transcortine, protéine de transport du cortisol (51, 125, 107).

c - Métabolisme hépatique du R.U. .

Ce métabolisme consiste en des désalkylations successives au niveau du cycle en position 11 β ou en une hydroxylation de la chaîne propynyle en 17.



On avait précédemment identifié chez le rat 8 métabolites formés par hydroxylation et/ou par déméthylation ; trois ont été identifiés chez l'être humain. Un parmi eux a une activité antiprogestérone proche de celle du R.U. (14, 51, 107, 125).

d - Elimination du R.U. .

La concentration plasmatique du produit diminue rapidement, puis de façon plus ralentie, comme on a pu l'observer chez le singe (127). Dans ces conditions, sa demi-vie d'élimination a été évaluée à 18 heures chez l'homme alors qu'elle était de 15 heures chez cet animal (127).

L'élimination du R.U. est à 90 % fécale et urinaire à 10 % (107, 125).

e - Données toxicologiques.

Le R.U. ne présente pas de toxicité génétique et n'a donc aucun effet mutagène ; il ne manifeste point de toxicité générale ni aiguë ni chronique chez l'animal. Mais en ce qui concerne des effets embryotoxiques et tératogènes, les choses sont plus complexes. L'action du R.U. chez les rongeurs, les souris, les rats n'a pas d'effet tératogène ; à l'opposé, on a observé une difformité du crâne du fœtus chez le lapin (107, 63). Des études in vitro sur des ovocytes humains, sur des jeunes embryons de singe après fertilisation ainsi que l'examen de fœtus humains avortés n'ont pas administré la preuve de l'existence d'un quelconque risque en cas de poursuite de grossesse (10).

Sur le plan clinique, le Professeur HENRION a relaté en 1989 un cas de malformation après administration du R.U. à une femme enceinte de 18 semaines pour laquelle la grossesse a continué (98). Mais il a été impossible de savoir si cette malformation était liée ou non à la prise du médicament. En Angleterre mille femmes ont reçu du R.U. en 1989. Cependant, après l'absorption, trois d'entre elles ont changé d'avis et décidé de poursuivre leur grossesse. Deux ont accouché d'un enfant

normal ; mais l'issue est demeurée inconnue en ce qui concerne la troisième (118).

Face à de telles incertitudes quant à la tératogénicité du produit, la suggestion suivante a été émise par le Professeur BAULIEU : *"la plus élémentaire prudence impose le geste chirurgical en cas d'insuccès de la méthode"* (87). Cette suggestion est d'autant plus pertinente qu'un passage transplacentaire du R.U. a bien été établi.

f - Notion de passage transplacentaire.

WOLF et ses collaborateurs l'ont montré après administration de 25 mg de R.U. chez des guenons au deuxième et au troisième trimestre de grossesse. Dans les cinq minutes qui ont suivi cette administration, ils ont observé un gradient d'équilibre entre la circulation maternelle et la circulation foetoplacentaire ; celui-ci reflétait un passage *"libre"* du R.U. selon un flux limité. Cependant il a été remarqué que l'index foetal, -rapport de l'aire sous la courbe du foetus à l'aire sous la courbe de la mère-, passait de 31 à 18 % du second au troisième trimestre (Figure 11). En théorie cette modification devrait diminuer les effets secondaires du R.U. sur le foetus et les nouveaux nés lorsqu'il est administré en fin de grossesse (127).

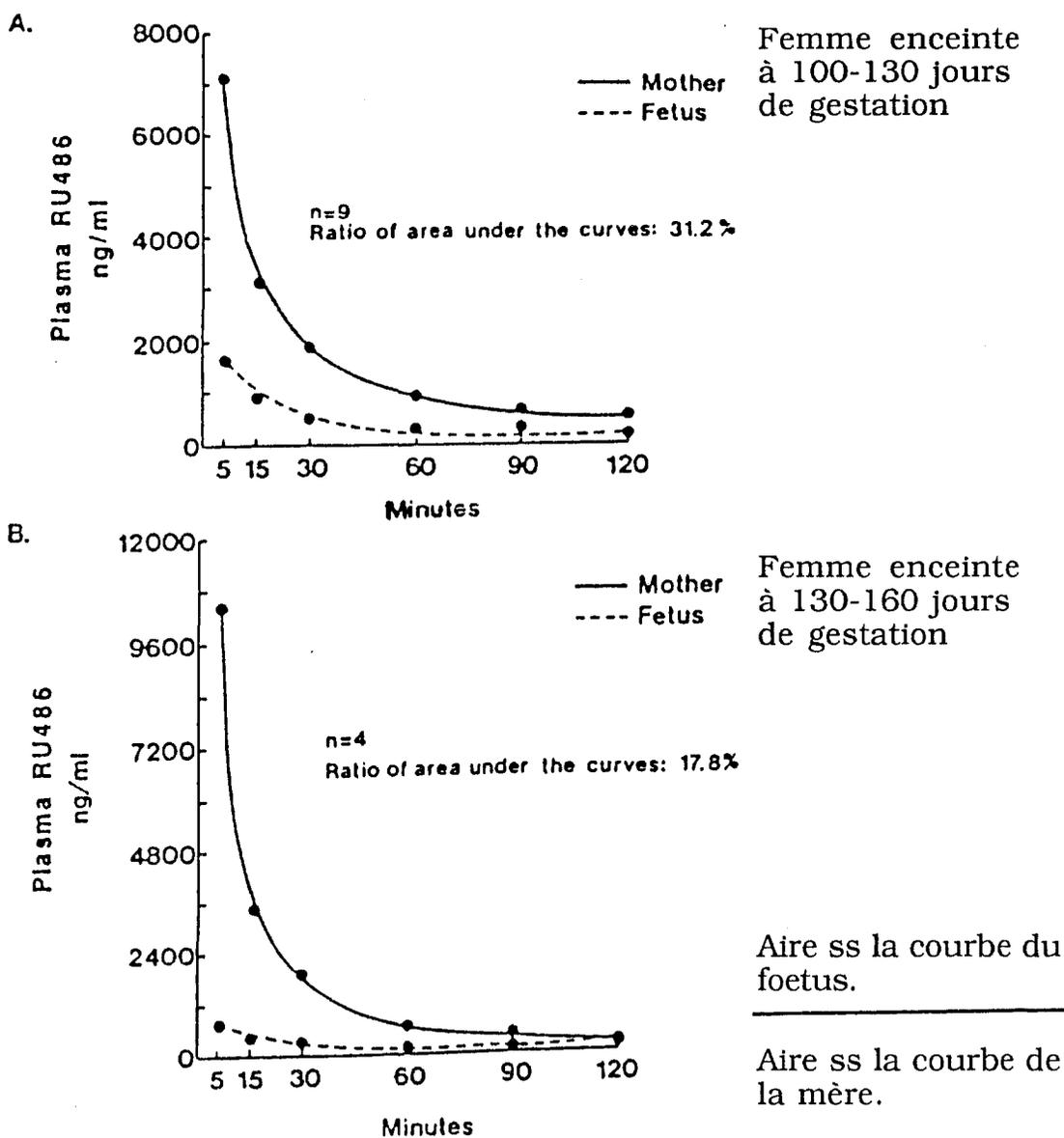


FIGURE 11

CONCENTRATIONS PLASMATIQUES FOETOPLACENTAIRES ET
MATERNELLES DU R.U. EN FONCTION DU TEMPS, AU 2e ET 3e
TRIMESTRE DE GROSSESSE.

Quant à FRYDMANN, il a confirmé l'existence de ce passage transplacentaire chez la femme, après l'administration médicamenteuse effectuée au second trimestre de grossesse (45). Enfin, une étude récente montre que la concentration plasmatique maximale de R.U. au niveau foetal apparaît au bout de quatre heures et qu'une augmentation significative de la concentration en aldostérone foetale se produit de 4 à 24 heures après ce traitement. L'administration du R.U. en fin de grossesse pose donc un problème nouveau (58).

5 - Contre-indications et précautions d'emploi (107, 125).

Voyons les contre-indications à l'utilisation du R.U. 486 dans le cadre de son autorisation de mise sur le marché (A.M.M.), c'est-à-dire en tant qu'alternative médicale à l'aspiration utérine lorsqu'il s'agit d'une interruption de grossesse intra-utérine (G.I.U.) :

- grossesse non confirmée biologiquement ou par échographie,
- grossesse de 50 jours d'aménorrhée et plus, dépassant les délais d'une administration de R.U. sans gros risques,
- grossesse molaire, dont la seule répertoriée fut suivie d'un échec de la médication,
- insuffisance surrénalienne et corticothérapie au long cours, compte tenu des propriétés antigluco-corticoïdes du R.U.,
- suspicion de grossesse extra-utérine (G.E.U.),
- allergie connue à la Mifégyne®,
- anémie, troubles de l'hémostase, traitement anticoagulant, en raison des saignements provoqués par le R.U.,
- abstention préconisée par mesure de précaution dans les cas suivants : insuffisance rénale, insuffisance hépatique, malnutrition, diabète insulino-dépendant,
- contre-indications à l'emploi des analogues de PG qui seront examinées dans un paragraphe ultérieur.

Ajoutons pour terminer :

- en cas d'insuffisance surrénalienne aiguë, il est recommandé d'administrer de la dexaméthasone,
- il faut éviter l'administration concomitante d'inducteurs enzymatiques,
- il faut prévenir l'immunisation Rhésus (Rh) chez une femme de groupe Rh⁻ et susceptible de prendre la Mifégyne®.

6 - Les effets indésirables.

On observe des métrorragies abondantes liées à l'activité antiprogestérone du R.U. 486, comme nous l'avons déjà souligné en étudiant le mécanisme d'interruption de la grossesse. Celles-ci sont supérieures à celles observées lors des règles normales.

De même des douleurs abdominales ou pelviennes, des lipothymies, des nausées, des vomissements, des sensations de malaise peuvent intervenir sans que l'on puisse les imputer avec certitude au R.U. . Ces phénomènes peuvent être dus tout aussi bien à la grossesse qu'à l'interruption elle-même. En particulier ces douleurs sont semblables à celles observées lors d'une fausse couche ; mais elles sont inférieures à celles qui se manifestent lors de l'utilisation abortive des PG. Précisons enfin que rash cutané et céphalées ont été notés dans moins de 5 % des cas. Quant aux paramètres sanguins tels que glycémie, créatininémie, hémogramme, transaminases, ceux-ci ne sont pas modifiés. La tolérance biologique du R.U. est donc satisfaisante (97, 125).

A l'issue de cette étude, on peut voir qu'il s'est écoulé un temps certain entre la naissance de l'ère des récepteurs et la mise au point du R.U. 486. Qu'il s'agisse de son mécanisme d'action ou de sa tératogénicité, celui-ci présente encore des aspects plus ou moins obscurs. La recherche évoluant à grands pas, on peut chaque jour être conduit à remettre en cause ce qui avait été présumé vraisemblable auparavant. Le mécanisme d'action du médicament a par exemple bénéficié de différentes hypothèses

dont une reposait sur sa liaison avec un récepteur cytosolique et la formation d'un complexe migrant dans le noyau. Cette théorie s'est avérée fausse.

Quoi qu'il en soit, de nombreux essais cliniques ont été réalisés à la suite desquels une A.M.M. a permis son exploitation. Pour des raisons à éclaircir, on s'est rendu compte que l'utilisation du R.U. 486 associé à un analogue des PG était la plus performante. Aussi est-ce la méthode adoptée et actuellement en usage.

C - INTERET DE L'ASSOCIATION DE MIFEGYNE® A UN ANALOGUE DES PROSTAGLANDINES POUR REALISER UNE I.V.G. .

1 - Utilisation clinique du R.U. seul.

Nous allons examiner quelques études parmi celles qui ont été réalisées depuis 1982, date à laquelle un premier essai a été tenté (Tableau n° 2).

a - La première expérience clinique.

Cette expérience a été effectuée à l'Hôpital Universitaire de Genève en Suisse sous la direction du Professeur W. HERRMANN : Onze femmes enceintes, de six à huit semaines, reçurent 200 mg de R.U. par jour pendant quatre jours. Huit d'entre elles eurent un avortement complet en 3-4 ou 5 jours. La neuvième a avorté au bout de huit jours. Les deux femmes qui n'ont pas expulsé et qui durent subir l'aspiration prévue n'en ont pas moins présenté des saignements minimes. Chez neuf patientes, des hémorragies vaginales ont eu lieu après la prise du médicament. Une de ces hémorragies a nécessité une transfusion sanguine. Il résulte de cet essai que deux femmes ont avorté sans avoir eu de saignements. Dans ces conditions, l'absence de métrorragies ne permet pas de savoir s'il y a eu ou non expulsion complète. Pour s'en assurer, il faut de toute façon réaliser un dosage des β HCG (qui diminuent normalement) et une échographie (10, 57).

Etudes cliniques sous la direction de	Nombre de semaines d'aménorrhée (S.A.)	Dose totale en mg	Durée totale du traitement en jours	% de succès (avortement complet)	Nombre de patientes
HERRMANN (57) 1982	6 à 8	800	4	81	11
KOVACS (65) 1984	< 6	200	4	61	37
VERVEST (124) 1985	< 8	800		83	35
	8-10	800		33	9
HASPELS (97) 1985	< 7	800	4	79	24
	≥ 7	800	4	33	9
BIRGERSON (17) 1985	< 7	700	7	82	
SWAHN (115) 1985		200	1	73	
SHOUPE (97) 1986	< 7	800 à 1000	4	100	60
	< 7	100	7	72	
COUZINET (33) 1986		400	4	85	34
	< 6	600	4	85	26
		800	2	85	40
MARIA (78) 1988	< 7	600	1	84	175
		200	1	63	30
MARIA (77) 1988	< 6	600	1	87,3	150

TABLEAU n° 2

TABLEAU RECAPITULATIF DES ESSAIS CLINIQUES
AVEC R.U. SEUL.

b - Effets du R.U. sur des grossesses précoces.

En 1986, COUZINET et son équipe ont testé le R.U. sur cent femmes, à des doses différentes et sur une période variable, alors que l'âge de leur grossesse n'excédait pas les dix jours suivant la date présumée des règles :

- 34 reçurent 400 mg en quatre jours,
- 26 reçurent 600 mg en quatre jours,
- 40 reçurent 800 mg en deux jours.

Toutes ces femmes ont présenté des saignements utérins dans les quatre jours qui ont suivi l'administration de la première dose de R.U. . Ces saignements leur ont semblé moins douloureux que ceux des règles normales tout en étant abondants. Aucune n'a eu besoin d'un curetage ni d'une transfusion sanguine répondant à l'abondance des hémorragies. 24 % se plainquirent de nausées, 22 % de fatigue au cours des saignements et 18 % présentèrent des saignements prolongés trop importants.

Le taux de succès (avortement complet) s'est élevé à 85 % alors que précédemment il était compris entre 54 et 80 % pour des interruptions de grossesse opérées au cours du premier mois. Il apparaît donc que le pourcentage de succès augmente d'autant plus que la grossesse est jeune. Une explication possible serait que la source essentielle de progestérone en début de grossesse est le corps jaune alors qu'au-delà de quarante neuf jours d'aménorrhée c'est le placenta qui sécrète la progestérone, dès lors plus difficile à antagoniser. Le pourcentage de succès est le même, quelle que soit la dose totale de R.U. administrée et la durée pendant laquelle il a été donné ; cela suggère l'idée que l'efficacité de la méthode n'est pas dose dépendante.

En outre, parce que le R.U. possède des effets antigluco-corticoïdes ne se manifestant que pour des doses supérieures à celles qui sont nécessaires à l'obtention des effets antiprogestérones, aucune insuffisance surrénalienne ne s'est produite. Néanmoins on a constaté une augmentation de l'hormone adrénocorticotrophine hypophysaire (ACTH) et une augmentation de la sécrétion en cortisol (33).

Etant donné que le R.U. a un faible pourcentage de clairance métabolique et que sa demi-vie plasmatique est de vingt heures, une simple dose devrait alors suffire à l'effet recherché.

c - I.V.G. avec une dose unique de R.U. .

MARIA réalisa donc un essai clinique avec une dose unique de 200 ou 600 mg de R.U. sur deux cents cinq femmes enceintes de moins de 7 SA (< 49 jours d'aménorrhée) : 175 reçurent 600 mg et 30 reçurent 200 mg. Les résultats ont été les suivants : 84 % de succès avec 600 mg et 63 % de succès avec 200 mg. Cette expérience confirme bien l'existence d'un lien entre le taux de succès et l'âge de la grossesse. Mais il semblerait que pour une dose unique, il y ait une relation dose/effet (78), ce qui est en contradiction avec l'étude de COUZINET. En ce qui concerne les effets ressentis, toutes ces femmes ont manifesté des saignements utérins sans qu'aucune transfusion n'ait dû être opérée. Peu d'effets secondaires ont été observés : 4,4 % de contractions utérines et de douleurs pelviennes, 2 % d'asthénie transitoire, 1,5 % de nausées.

d - Protocole provisoirement adopté.

Le Tableau n° 2 nous montre aussi qu'une étude réalisée la même année par MARIA sur des femmes enceintes de moins de 6 SA a présenté un taux de succès de 87,3 % après l'administration d'une dose unique de 600 mg. Des saignements importants de durée de 8 à 10 jours ont été observés, 16 femmes ont présenté un taux d'hémoglobine inférieur à 11 g/dl ce qui a nécessité un traitement martial. Ce risque hémorragique pose un gros problème (77).

On peut donc en conclure qu'une interruption de grossesse après administration d'une dose unique de 600 mg de R.U. est une méthode efficace et sûre s'il s'agit d'une grossesse de moins de 42 jours d'aménorrhée.

Ce protocole fut donc adopté au départ et reçut une A.M.M. en 1988, la méthode devenant légale.

D'autres études ont été réalisées par la suite, notamment en France, sur mille huit cent quarante et une femmes, avec des résultats similaires (37). A leur suite et en fonction de leurs propres recherches, les laboratoires ROUSSEL-UCLAF ont diffusé les conclusions suivantes : 80 % de succès pour des grossesses de moins de quarante deux jours d'aménorrhée, expulsion pour 80 % des cas dans les huit jours, dans 96 % des cas observation de saignements utérins plus abondants, la plupart du temps, que pour des règles normales, transfusion sanguine dans 0,4 % des cas, asthénie pour 4,6 % des femmes, nausées et vomissements affectant 2,9 % des sujets, douleurs abdominales dans 2,8 % des cas comparables à celles observées lors des règles, sans qu'il y ait jamais d'insuffisance surrénalienne ni de variation significative de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, etc... (107).

e - Causes des échecs.

Les échecs correspondent à une grossesse évolutive, à une grossesse arrêtée sans expulsion ou à la nécessité d'un geste endo-utérin à visée hémostatique. Dans le premier cas, ils sont révélés par un taux de β HCG qui ne diminue pas le sixième jour mais qui, au contraire augmente. Dans le second cas, le taux d' HCG n'augmente pas ; cet effet ainsi que le ramollissement du col et la présence de saignements attestent tout de même que le R.U. a quelque peu agi (34).

Comment peut-on expliquer ces échecs ? Ils restent une énigme. Cependant on peut émettre des hypothèses : ils seraient dus à une présence trop faible de R.U. au niveau de ses sites d'action. Ce déficit tiendrait soit à l'insuffisance de la dose absorbée, ce qui pourrait remettre en cause la voie orale, soit à l'insuffisance de la fraction libre au niveau du plasma. On peut aussi

penser que le R.U. n'entraîne pas une production suffisante de PG endogènes : d'une part les contractions utérines seraient alors trop faibles pour permettre l'expulsion, d'autre part cette insuffisance pourrait aussi être à l'origine des saignements excessifs (33, 78).

Rappelons alors que BYGDEMAN et SWAHN ont montré une élévation de la sensibilité du myomètre à des PG exogènes. On a alors eu l'idée qu'en les administrant en plus de l'absorption du R.U., on pourrait amplifier la contractilité utérine et par là même réduire le pourcentage d'échecs. Mais avant d'aborder l'étude de cette association, faisons préalablement le point sur les PG naturelles et sur leurs analogues.

2 - Les prostaglandines naturelles et les analogues de prostaglandines.

Les PG naturelles, acides gras à vingt atomes de carbone, sont des dérivés de l'acide arachidonique. Parmi elles, PGE₁, PGE₂ et PGF₂ α , sont localisées au niveau de l'utérus chez la femme enceinte. Ces PG augmentent le tonus musculaire, la fréquence et l'amplitude des contractions utérines ainsi que leur taux en début de travail. On a voulu voir ce que donnerait l'administration de PG exogènes chez la femme enceinte.

a - Propriétés ocytotiques des prostaglandines.

Ces composés entraînent une vasoconstriction au niveau de leur site d'action, puis une contraction du myomètre provoquant une baisse du taux de la progestérone et de l'HCG. Ces phénomènes aboutissent à la dilatation du col et à l'expulsion du contenu utérin. On a ensuite exploité les propriétés utérotoniques de ces PG dans les années 70 pour interrompre des grossesses ; de très bons résultats ont été obtenus, mais au prix de douleurs utérines dans 30 à 40 % des cas, d'effets secondaires gastro-intestinaux, (nausées, vomissements, diarrhées) et d'une instabilité, tels qu'on ne pouvait utiliser ces acides en routine (34, 77).

On aurait pu penser que l'avènement des analogues des PG aurait modifié le cours des choses. Or leur utilisation reste assez limitée, bien qu'ils donnent environ 95 % de succès, qu'ils présentent moins d'effets secondaires, qu'ils aient une meilleure activité utérine spécifique et qu'ils soient plus stables (25).

b - Nalador® et Cervagème®.

L'un d'entre eux, le sulprostone, dérivé de la PGE₂ (16-phénoxy-tetranor- Δ -PGE₂ méthyl sulfonamide) est commercialisé sous le nom de Nalador®. Il a été utilisé en injections intramusculaires à raison de 2 ampoules de 500 μ g en quatre heures. On a alors obtenu 89 à 96 % de succès sans pouvoir éviter 25 à 40 % d'effets secondaires et 50 % de douleurs utérines.

Le second analogue des PG commercialisé en France sous le nom de Cervagème®, dont la DCI est le géméprost (16,16-diméthyl-trans- Δ ₂-PGE₁ methyl ester) a été utilisé à raison de 1 mg par voie vaginale toutes les trois heures jusqu'à 5 mg chez des femmes enceintes de moins de cinquante six jours d'aménorrhée. 97 % de ces femmes eurent un avortement complet, mais 33 % manifestèrent des diarrhées, 23 % des vomissements, et 53 % eurent des douleurs nécessitant une injection d'analgésiques.

Les analogues de PG sont donc aussi efficaces que l'aspiration ; mais ils présentent beaucoup trop d'effets secondaires. Aussi la méthode chirurgicale demeure-t-elle préférée.

c - Leurs effets indésirables et leurs contre-indications.

Nous ne ferons maintenant que rappeler les effets indésirables et les contre-indications du Cervagème® et du Nalador®, qui restent en marge du sujet. Leur administration

provoque souvent chez les femmes des douleurs abdominales qui nécessitent dans 50 % des cas la prise d'antalgiques. On note aussi des saignements utérins, des troubles gastro-intestinaux déjà évoqués, plus rarement des céphalées et des frissons. Un risque d'hypertension ou de bradycardie, plus fréquent avec le Nalador® peut être à l'origine de malaises cardiaques, d'accidents cardiovasculaires. Il est donc contre-indiqué de l'administrer en cas d'insuffisance cardiaque décompensée, d'hypertensions artérielles sévères. Une bronchoconstriction peut aussi se manifester avec le Nalador® dès lors contre-indiqué chez des sujets prédisposés en cas d'asthme, de bronchite spasmodique.

On peut ajouter à cette liste, les antécédents d'hypersensibilité aux PG, le cas des utérus cicatriciels ou l'emploi de ces PG dans le déclenchement de l'accouchement à terme d'un enfant viable. Le Nalador® est encore contre-indiqué en cas d'ulcères gastriques, de colites ulcéreuses, d'insuffisance rénale hépatique sévère, de diabète décompensé et de glaucome. Notons enfin qu'il faut éviter d'associer ces deux produits avec les anti-inflammatoires (AINS) et qu'ils auraient surtout un effet tératogène nécessitant la vérification de la vacuité utérine (125, 81). Aussi ne les a-t-on utilisés jusqu'ici qu'au second trimestre pour les interruptions thérapeutiques de grossesse ou au premier trimestre avant une I.V.G. pour dilater le col utérin.

3 - Utilisation actuelle : le R.U. et un analogue des prostaglandines.

a - Protocole adopté.

a.1 - 1ère adjonction d'un analogue : un succès de la méthode.

Après avoir démontré une augmentation de la sensibilité du myomètre à de faibles doses de PG exogènes en présence du R.U. 486, BYGDEMAN réalisa la première étude concernant l'association du R.U. avec un analogue des PG. Trente quatre femmes dont l'âge de la grossesse n'excédait pas quarante neuf jours d'aménorrhée reçurent 25 mg de R.U. deux à

quatre fois par jour pendant quatre jours et le quatrième jour 0,25 mg de sulprostone en injection intramusculaire. Cette dose est bien inférieure à celle qui est nécessaire pour induire un avortement au premier trimestre en absence de R.U., qui est de l'ordre de 0,5 mg, deux à trois fois par jour. Avec une telle dose, on pouvait penser réduire les douleurs utérines et les effets secondaires gastro-intestinaux induits par les PG. En effet, les résultats obtenus furent les suivants : 94 % d'avortements complets, contre 61 % dans les mêmes conditions, mais sans PG, des nausées dans 21 % des cas tandis que trois femmes sur trente quatre se plaignirent de douleurs utérines intenses après administration de la PG. Toutes eurent des saignements dont la durée a été de une à deux semaines mais en quantité légèrement moindre par rapport à ceux de règles normales. Il convient donc de conclure que le traitement par le R.U associé à une faible dose de sulprostone est plus efficace qu'avec le R.U. seul, et mieux toléré que dans les cas d'utilisation exclusive de la PG. La méthode ainsi appliquée est comparable à celle de l'aspiration (21) (Tableau n° 3).

Etudes Cliniques réalisées sous la direction de :	Nbre semaines d'aménorrhée	Dose totale en mg	Durée du traitement en Jours	% de succès (avortement complet)	Nombre de patientes	Type et dose de P.G. utilisée
BYGDEMAN (1985) (21)	<7	200 à 800	4	94 61	34 36	sulprostone 0,25 mg à J.4 Rien
CAMERON (1986) (97)	<8	600	4	18/19 12/20	19 20	géméprost 1 mg à J.3 rien
MARIA (1987) (79)	<6	600	1	100	10	sulprostone 0,250 mg à J.3 - J.4 - J.8
RODGER (1987) (102)	<8	600 400 500 600	4 1 1 1	95	20] 30]] 100 30] 20]	géméprost 0,5 à 1 mg
CAMERON (1988) (25)	<8	aspiration géméprost 5 mg 600 600	1 1 4 4	96 97 60 95	28 30 20 19	rien géméprost 1 mg à J.3
DUBOIS (1988) (39)	<7	600	1	100	106	géméprost 1 mg 36-48 hs après adm. R.U.
MARIA (1988) (97)	<6	600	1	92	75	géméprost 1 mg
MARIA (1988) (97)	<7	600	1	96,4	110	sulprostone
The Chinese experience (62)	<7	600	1	86,6 (91,3 si <65A)	160	géméprost 1 mg 36-60 hs après adm. R.U.
AUBENY (1989) (3)	<7	600	1	338 / 340	340	sulprostone 0,500 mg
MARIA (1990) (77)	<7	600	1	96	200	sulprostone 0,250 mg
SILVESTRE (1990) (113)	<7	600	1	96	2040	géméprost 1 mg - sulprostone 0,25 mg - 0,375 mg - 0,5 mg - 36-48 hs après R.U.
ROUSSEL-UCLAF (depuis juin 1990) (2)	<7	600	1	95,3	10250	géméprost 1 mg sulprostone 0,25 ou 0,125 mg

TABLEAU N° 3

TABLEAU RECAPITULATIF DES ESSAIS CLINIQUES UTILISANT R.U. ASSOCIE A UN ANALOGUE DES P G
hs : heures - adm : administration (en injection ou en ovule).

a.2 - Confirmations expérimentales.

D'autres études suivirent : en 1987, MARIA testa sur dix femmes une dose unique de 600 mg de R.U. associé à 0,25 mg de sulprostone injecté au troisième, quatrième ou huitième jour. Cette étude obtint 100% de succès ; mais quelques nausées sans vomissements ont été observées, de même que des saignements plus abondants que lors des règles normales.

En 1987 également, RODGER administra à vingt femmes 150 mg de R.U. par jour pendant quatre jours, avec 1/2 à 1 mg de géméprost donné 48 heures après la première dose de R.U. ; trente autres femmes reçurent 400 mg de R.U. en une fois et trente autres 500 mg en une fois ; enfin les vingt dernières reçurent 600 mg en une fois ; pour ces trois groupes on y associa 1/2 à 1 mg de géméprost, 48 heures après cette prise. Cette expérience permit d'obtenir 95 % de résultats positifs, avec des saignements survenus sans aucune exception pendant douze jours, mais sans qu'il y ait jamais eu de transfusion nécessaire.

En 1988, CAMERON et BAIRD ont administré quant à eux 150 mg de R.U. à dix neuf femmes pendant quatre jours, avec 1 mg de géméprost le troisième jour, dose cinq fois plus petite que celle qu'il fallait pour induire un avortement en l'absence du R.U. . Ils eurent 95 % de succès alors qu'avec le même protocole, sans géméprost, il n'y avait que 60 % de succès. L'association du R.U. avec un analogue des PG a été incontestablement plus efficace. Ainsi ont-ils confirmé une baisse des effets secondaires gastro-intestinaux déjà établie par les trois précédentes études par rapport à l'utilisation des PG seules. Cependant 47 % des femmes ont eu besoin d'analgésiques alors qu'avec l'administration du seul R.U., ce besoin n'a concerné que 25 % des sujets de cette dernière expérience. Quarante ont ressenti des crampes pelviennes, trente eurent des vomissements et dix des diarrhées. Tout en n'étant nullement négligeables, ces différents effets secondaires ont été moindres que dans les cas d'administration du géméprost sans R.U. (79, 102, 25) (Tableau n° 3).

La plupart de ces recherches cliniques nous autorisent à conclure que tout en améliorant les performances, l'adjonction des PG rend l'interruption de grossesse beaucoup plus douloureuse qu'avec la seule administration du R.U. 486 qui n'est pas loin d'être indolore.

a.3 - Réduction des délais d'expulsion.

Les études réalisées en 1988 et au-delà utilisèrent ensuite une dose unique de 600 mg de R.U., dose retenue la même année par l'A.M.M. qui l'associait à différentes doses des deux analogues de PG expérimentales (39, 97, 77). On peut citer par exemple cette expérience chinoise (Tableau n° 3) dont on retiendra que 20 % des femmes testées ont manifesté des nausées, vomissements, diarrhées, 80 % des douleurs modérées après l'administration de la PG. Le temps qui s'est écoulé entre la prise du R.U. et l'expulsion complète du contenu utérin s'élevait à $2,8 \pm 1,5$ jours. L'évacuation finale se fait donc plus rapidement en présence d'un analogue des PG (62). En ce qui concerne l'étude du Docteur AUBENY et de son équipe (Tableau n° 3), on notera que 83,8 % des femmes ont expulsé dans les quatre heures à l'Hôpital public, 20,5 % ont dû recourir à des analgésiques et que 150 ont eu des nausées (3).

a.4 - Adoption du protocole.

Comme l'association du R.U. et d'un analogue des PG permet d'augmenter l'efficacité de la méthode, Mifégyne® 200 mg bénéficia d'un complément d'A.M.M. en octobre 1988 l'associant systématiquement avec un analogue des PG.

En outre, la date limite d'interruption de la grossesse a pu être repoussée à 49 jours d'aménorrhée, sans les dépasser, afin d'éviter tout risque hémorragique évalué à 0,85 % des cas pour lesquels un curetage utérin à visée hémostatique a été nécessaire. L'expulsion en présence de PG est plus précoce : dans les vingt quatre heures pour 80 % des cas (107). Sachant que l'action synergique du R.U. associé à la PG ne peut se manifester

que trente six à quarante huit heures après la prise de la mifépristone (21), on comprend alors pourquoi, dans toutes les études, l'analogue des PG a été administré dans les jours qui ont suivi la prise du R.U. . On observe, dans 96,6 % des cas, des saignements moins abondants qu'avec le R.U. seul mais qui durent au moins douze jours pour la plupart des patientes, tout en ne nécessitant de transfusion que dans 0,25 % des cas. Par contre le fait d'ajouter des PG entraîne des effets secondaires gastro-intestinaux et des douleurs pelviennes.

a.5 - Fixation de la dose de prostaglandines.

Des essais cliniques ont tenté de réduire encore les effets secondaires et les douleurs abdominales causées par les PG. On aurait pu y arriver en réduisant la dose de sulprostone. En ce sens DUBOIS a fait des études comparatives avec le géméprost 1 mg, le sulprostone 0,5 et 0,25 mg (36, 37). Mais nous nous attarderons davantage sur une étude plus récente réalisée par le Docteur SILVESTRE et son équipe (113, 81) (Tableau n° 3). Celle-ci porte sur 2115 femmes dont la grossesse était d'âge inférieur à 49 jours d'aménorrhée, auxquelles fut administrée une dose unique de 600 mg de R.U. suivie, trente six heures à quarante huit heures après, soit de 1 mg de géméprost, soit de 0,25, 0,375 ou 0,5 mg de sulprostone. Le taux de succès a été estimé à 96 % sur un total d'évaluation n'ayant affecté que 2040 femmes. En fait l'efficacité est la meilleure avec 0,5 mg de sulprostone (98,7 %). Le temps entre l'administration du R.U. et l'expulsion complète est plus court avec 0,5 mg de sulprostone ($4,5 \pm 7,6$ heures) qu'avec des doses de 0,25 et 0,375 mg (entre 13 et 19 heures) ou en cas d'administration d'1 mg de géméprost (22,7 heures). Sans doute est-ce une des raisons pour lesquelles, à l'inverse de ce qui se passe en Grande-Bretagne, le géméprost est peu utilisé en France ; on lui préfère le sulprostone moins onéreux, plus facile à mettre en oeuvre et provoquant moins de douleurs : 99,7 % des femmes testées ont eu des saignements utérins qui ont duré plus longtemps avec 0,375 et 0,5 mg de sulprostone qu'avec 0,25 mg de sulprostone et 1 mg de géméprost. De même, c'est avec

les deux plus fortes doses de sulprostone qu'il y a eu des douleurs abdominales très importantes, nécessitant un analgésique. Les effets secondaires les plus généralement observés furent des nausées (33,8 %), des vomissements (14,3 %), des diarrhées (7,5 %), des asthénies et des douleurs abdominales.

Si on utilise 0,5 mg de sulprostone, l'efficacité de la méthode augmente, mais en même temps cette dose entraîne des douleurs utérines plus intenses, la prise d'analgésiques est par conséquent plus fréquente. Si la durée des saignements est prolongée, le temps moyen d'expulsion est le plus court (107). Lorsque le sulprostone avait été sélectionné, et à la suite de recherches sur son dosage, on avait donc fini par adopter cette dose minimale de 0,25 mg en association avec le R.U. 486, en raison de ses moindres inconvénients.

Par la suite on essaya l'association de trois comprimés de 200 mg de R.U., avec 0,125 mg de sulprostone en injection intramusculaire, 48 heures plus tard, sur 925 patientes n'ayant pas dépassé 49 jours d'aménorrhée. 3 % expulsèrent avant l'injection de sulprostone, 60 % expulsèrent 4 heures après l'injection et 30 % entre 4 heures et 4 jours, soit au total 93 % d'expulsions complètes, tandis que 7 % des patientes durent subir une aspiration en raison de rétentions ovulaires. Il a fallu donner des antalgiques à dix-huit femmes se plaignant de douleurs (Baralgine® en intramusculaire, Spasfon® en intramusculaire, Dolosal® en 1/2 ampoule) (19).

Ce protocole fut appliqué dans les centres d'interruption de grossesse compte tenu du très bon pourcentage de succès et du faible taux d'effets secondaires. Le C.M.S.F. le mit en oeuvre dans le courant du mois de juin 1991.

Notons aussi qu'aucun effet antigluco-corticoïde n'a été observé. Après les interruptions de grossesse effectuées ainsi, les cycles ovulatoires reprennent alors leur activité, étant donné que la liaison du R.U. au récepteur est réversible. Il a été

ainsi constaté qu'à leur suite, des grossesses ultérieures ont permis d'avoir des enfants normaux.

b - Modifications consécutives à la présence du sulprostone dans le protocole.

L'inclusion du sulprostone dans le protocole d'interruption de grossesse par voie médicamenteuse nécessite de respecter les contre-indications des PG comme les antécédents d'asthme, de bronchites spasmodiques, les antécédents cardiovasculaires.

b.1 - Les accidents cardiovasculaires.

Les femmes ne doivent fumer ni boire d'alcool pendant les deux jours qui précèdent l'injection du sulprostone ainsi que le jour même. Le Vidal conseille aussi d'éviter l'administration du R.U. et du sulprostone pour des femmes chez lesquelles il existe un facteur de risque tel que le diabète, le tabagisme ou l'hyperlipidémie. Il conseille aussi de prendre en compte l'âge des patientes (125). Cela a été consécutif à deux accidents graves non mortels, survenus en 1989 dans les deux heures qui suivirent la prise de sulprostone à la dose de 0,250 mg : un cas d'infarctus du myocarde et un cas de troubles du rythme ventriculaire. Ces complications cardiovasculaires ont été imputées au sulprostone dont le type d'effets secondaires a déjà été mentionné (81). En ce qui concerne le second cas considéré, il s'agissait d'une personne âgée de 35 ans, qui fumait beaucoup, et qui a présenté une crise convulsive avec arrêt circulatoire. Une fibrillation ventriculaire est alors survenue. Grâce à une coronographie, on a pu observer alors une sténose chiffrée à 80 % de l'artère interventriculaire antérieure (114).

Un troisième accident cardiovasculaire, survenu en mars 1991 a abouti au décès de la patiente, victime elle aussi d'un infarctus du myocarde. Il s'agissait d'une femme de trente et un ans, grande fumeuse, qui en était à sa treizième grossesse.

b.2 - Les précautions d'emploi.

En conséquence, la commission de pharmacovigilance décida de se réunir pour en débattre et en tirer des conclusions. Elle prit acte du fait que les premiers symptômes observés chez ces trois patientes étaient apparus dans l'heure et demie qui avait suivi l'administration de la PG en injection intramusculaire. Comme celle-ci présente un pic plasmatique au bout de 45 à 60 minutes, elle a pu en déduire que cette injection de sulprostone pouvait être la cause de ces complications graves. D'autre part un tabagisme important et ancien ainsi que l'âge des patientes se retrouvaient dans les trois cas. Le tabagisme augmente la sensibilité aux produits spasmogènes qui sont à l'origine d'une vasoconstriction des coronaires, dont le fonctionnement ne peut alors se normaliser qu'après deux ans d'interruption d'usage du tabac. Cette vasoconstriction s'est produite chez ces patientes sous l'effet du Nalador®, bien que la plupart des PG présentent habituellement des propriétés vasodilatatrices.

La commission a donc fait les propositions suivantes : les aspirations sous anesthésie générale présentent un risque de décès de l'ordre de 1/50 000 femmes. Le protocole médicamenteux, auquel ont pu être imputés sept accidents graves en Europe, présente, quant à lui, un risque de décès évalué à 1/65 000. Un tel chiffre est moins alarmant que le précédent. Le protocole est donc maintenu quoiqu'avec les restrictions énumérées ci-dessous (85) :

- interdiction de réaliser l'association du R.U. et de la PG sur des femmes de plus de 35 ans,
- effectuer le protocole en diminuant de moitié la dose de sulprostone : 0,125 mg,
- opérer une surveillance médicale stricte, notamment avec prise de tension artérielle des patientes allongées pendant l'heure et demie qui suit l'administration de la PG,
- détenir les moyens de surveillance et de réanimation cardio-respiratoire dans le centre, disposer de

dérivés nitrés, sous forme de spray ou d'antagonistes de calcium, en cas de spasmes coronariens (125),

- ne pas proposer cette méthode aux femmes qui fument régulièrement (au moins 5 cigarettes par jour) et dont le tabagisme est ancien.

4 - R.U. associé à un analogue des prostaglandines par voie orale (misoprostol, Cytotec®).

a - Intérêt d'un tel produit.

L'administration d'un analogue des PG par voie orale permettrait d'avoir une évolution de la concentration plasmatique, en fonction du temps, moins brutale, ce qui éviterait sans doute les complications cardiovasculaires dont on a fait état précédemment. D'autre part, les deux PG utilisées, Nalador® et Cervagème® nécessitent une conservation au frigidaire. Par ailleurs elles sont onéreuses.

L'introduction d'une PG active par voie orale, bon marché, efficace et sûre pourrait alléger tant financièrement que matériellement le protocole. Un tel allègement serait bienvenu dans les pays en voie de développement, même si l'avortement médical tel qu'il est réalisé actuellement requiert déjà moins d'installations médicales que l'aspiration. On réduirait le risque traumatique ou infectieux en administrant la PG par voie orale plutôt que par injection intramusculaire. Enfin on pourrait émettre l'avis que la prise de la PG par voie orale puisse se faire à domicile le troisième jour, en évitant ainsi aux femmes d'être obligées de revenir une nouvelle fois pour se faire injecter la PG et se placer sous surveillance pendant les quatre heures qui suivent cette prescription (42, 2, 6).

b - Que pourrait être cet analogue de prostaglandines actif par voie orale ?

Il s'agit du misoprostol ou Cytotec®, dérivé de la PG E1 (15-déoxy 16-hydroxy 16-méthyl analogue). Il est

actuellement disponible pour le traitement ou la prévention des ulcères gastriques ou duodénaux, à raison de 400 µg deux fois par jour. Le fabricant prône le fait d'effets secondaires gastro-intestinaux moins importants que pour les autres PG ; mais comme celles-ci, le misoprostol a conservé la faculté de stimuler la contraction des fibres lisses utérines.

En effet NORMAN et son équipe ont montré que ce composé avait des effets sur la tonicité utérine semblables à ceux des autres PG sans présenter d'effets secondaires importants. Cependant, lorsqu'il est donné seul à des femmes enceintes, il n'interrompt que 20 % de leur grossesse. Sans pouvoir incriminer totalement le misoprostol, on a observé des malformations chez cinq bébés mis au monde par des femmes qui avaient été exposées à ce produit et pour lesquelles l'avortement avait échoué (88, 42).

NORMAN a aussi constaté une élévation de l'activité utérine chez des femmes prétraitées par le R.U. et qui ont reçu du misoprostol. Comme pour les autres PG, le R.U. augmente la sensibilité du myomètre à ce composé (88). Mais si l'on tient compte de possibles effets tératogènes du R.U. ou du misoprostol, un effet nuisible de leur association ne peut être exclu.

Le Docteur AUBENY et le Professeur BAULIEU ont réalisé un essai clinique sur cent femmes ayant une grossesse inférieure à cinquante jours d'aménorrhée. Une dose de 600 mg de R.U. leur fut administrée, suivie trois jours après de deux comprimés de 200 µg de misoprostol, ce qui est deux fois inférieur à la dose usuelle. Les résultats obtenus figurent sur le tableau n° 4 ainsi qu'à titre comparatif ceux du R.U. associé à 0,250 mg de sulprostone.

	SULPROSTONE 0,250 mg	MISOPROSTOL 400 µg
% d'efficacité	95,3 %	95 %
Taux d'expulsion au bout de 4 heures	55,5 %	69 %
Taux de douleurs	80 %	70 %
Recours aux antalgiques	14,9 %	2 %
Durée moyenne des saignements	8,2 jours	10,5 jours
Transfusion	non	non
Nausées	33,8 %	35 %*
Vomissements	15,3 %	11 %*
Diarrhées	7,5 %	7 %*

* ces pourcentages pourraient être diminués en fonction d'une association prise au cours d'un repas.

TABLEAU n° 4

**RESULTATS COMPARATIFS : R.U. + 0,250 mg SULPROSTONE
ET R.U. + 400 µg MISOPROSTOL.**

Cette association semble réduire les crampes utérines. L'augmentation plus progressive de la concentration plasmatique du misoprostol en fonction du temps pourrait l'expliquer. Ce produit offre d'autre part l'avantage d'être moins onéreux : deux comprimés coûtent 4 francs, alors qu'une demi-ampoule de sulprostone coûte 64,50 francs. Cette association a présenté une efficacité comparable, mieux tolérée même et d'emploi plus facile. Cette formule donnerait de meilleurs résultats que l'association du R.U. avec 0,125 mg de sulprostone (61).

c - Risques d'utilisation du produit.

Un risque subsiste cependant que les abortifs oraux compensent le manque d'accès aux installations sanitaires requises, tout particulièrement dans les pays en voie de

développement. Il est en effet primordial que des installations sûres soient mises en place, qu'un personnel médical qualifié soit en nombre suffisant, de façon à améliorer l'accès des femmes au planning familial et aux soins de santé. Une étude réalisée dans les pays, comme le Brésil par exemple, qui vendent des abortifs en pharmacie, a montré que 80 % du personnel officinal recommandent le misoprostol, mais que seulement 7 % mentionnent ses effets secondaires et informent les femmes de la nécessité de soins médicaux ultérieurs (44). L'objectif à atteindre serait donc bien d'alléger le protocole tout en assurant l'indispensable surveillance médicale. On peut en effet se demander si les femmes seront vraiment aptes à comprendre et à suivre le déroulement de cette méthode, à apprécier si leur avortement a été complet ou non, et à chercher l'aide du personnel médical en cas de complication.

Si on en juge par la procédure que le C.M.S.F. de Grenoble applique depuis le mois de juin 1992, la perspective tend bien à devenir celle d'une absorption de la PG par voie orale et d'une surveillance médicale, toutes deux assurées en Centre Orthogénique, conformément à la réglementation en vigueur. Du reste, une information du Laboratoire ROUSSEL en date du 6 mai 1992, fait savoir que le Ministère de la Santé autorisait désormais l'utilisation séquentielle de Mifégyne® et de misoprostol pour l'interruption volontaire de grossesse. Ainsi recommande t-elle de procéder à l'association avec R.U. soit de misoprostol, soit de géméprost (94).

En dernier lieu, nous devons faire état d'une étude réalisée sous la direction de l'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S.) qui révèle qu'une dose de 125 mg de R.U. prise en cinq fois à douze heures d'intervalle, associée bien sûr à 1 mg de géméprost est tout aussi efficace que la posologie actuellement préconisée. Une dose plus faible de R.U. paraîtrait donc suffisante pour provoquer une I.V.G. (129). Le Professeur BAULIEU quant à lui cherche à diminuer la dose de l'analogue de PG,

molécule incriminée dans les accidents cardiovasculaires. Le Professeur BAULIEU et l'O.M.S. font donc un choix différent pour tenter d'améliorer la méthode (80).

D - AUTRES INDICATIONS POTENTIELLES DU R.U. .

Outre l'indication d'interruption de grossesse pratiquée actuellement, d'autres utilisations du R.U. dans des domaines très divers ont été mises en évidence sans bénéficier pour l'instant d'une A.M.M. Voyons de façon plus succincte ces nouveaux aspects de la Mifégyne®.

1 - Le R.U. comme antiprogestérone.

a - Au cours de la phase folliculaire du cycle menstruel.

a.1 - Propriété antiovulatoire du R.U.

L'administration du R.U. 486 à la dose de 25 mg à trois femmes du premier au 14ème jour et à cinq femmes du premier au 21ème jour provoque un allongement du cycle menstruel, une absence d'élévation des taux d'oestradiol et de progestérone. Ce dernier phénomène montre qu'il y a une inhibition de la folliculogénèse ainsi que de la lutéinisation. Après arrêt du traitement par le R.U., une restauration de ces évènements se produit (76). Une autre étude montre une prolongation de la durée de la phase folliculaire ainsi qu'un allongement de la durée du cycle, lorsque le R.U. est administré après l'émergence du follicule dominant. L'effondrement de ce follicule dominant, mis en évidence par ultrason, justifie l'affirmation selon laquelle le R.U. interrompt le développement normal du follicule, ce qui retarde l'ovulation.

Il ne se produit pas de menstruation car la concentration plasmatique en progestérone est, à ce stade, encore très basse et R.U. ne peut donc exercer son action antagoniste

(122, 74). Comme la production d'oestradiol semble suffisante pour maintenir l'endomètre, l'administration du R.U. suivie de celle d'un progestagène pourrait constituer une contraception orale combinée exempte d'oestrogènes (76, 12).

L'administration du R.U. au cours du cycle menstruel de la femme a permis aussi de préciser les rôles de la progestérone durant cette même période.

a.2 - R.U. révélateur du rôle de la progestérone.

Une expérimentation récente montre que l'administration d'une faible dose de R.U. par voie orale (1 mg/jour), au moment de la montée des gonadotrophines et au moment de l'ovulation, retarde l'augmentation, en milieu de cycle, du taux des gonadotrophines ainsi que celui de la progestérone, en dépit d'une concentration élevée en oestradiol, atteignant des valeurs supra-physiologiques avant l'ovulation. Si on ajoute de la progestérone au 5ème jour de traitement de R.U. à raison de 5 à 10 mg par jour pendant deux jours en intramusculaire, on observe, après émergence du follicule, une élévation des taux de LH et de FSH et une inversion des effets induits par le R.U. . Il a donc été suggéré que la concentration élevée d'oestradiol en fin de phase folliculaire était nécessaire pour amorcer l'unité hypothalamohypophysaire (8), mais que l'augmentation de la quantité de progestérone délivrée par le follicule dominant semblait être l'ultime signal ovarien pour provoquer la décharge des gonadotrophines et permettre ainsi l'ovulation (8). On a donc, à travers l'utilisation du R.U., mis en évidence l'intervention de la progestérone, au cours de la phase folliculaire, sur la date et sur l'amplitude de l'augmentation de la LH et par conséquent son intervention dans l'ovulation (8, 10, 75).

b - Au cours de la phase lutéale du cycle menstruel.

b.1 - Effets de l'administration du R.U.

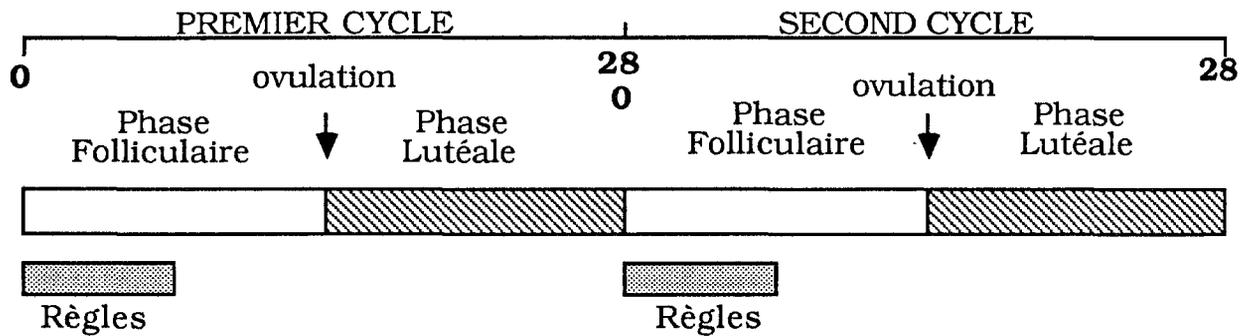
SCHAISSON et son équipe administrèrent des doses de 25 à 100 mg de R.U. à trente deux personnes normales

au quatrième jour de la phase lutéale pendant quatre jours. A l'exception de trois d'entre elles, toutes présentèrent des saignements utérins au troisième jour de traitement. Ceux-ci se sont ou non accompagnés d'une régression du corps lutéal, indépendamment donc du taux sérique de progestérone, ce qui nous permet d'affirmer une action directe du R.U. au niveau des récepteurs endométriaux de la progestérone. Cette diminution de la fonction lutéale ainsi qu'une baisse de la sécrétion des gonadotrophines s'observe de façon dose dépendante (110). La chute des taux de LH et de FSH plasmatiques est bien le signe d'une activité antigonadotrope de R.U. .

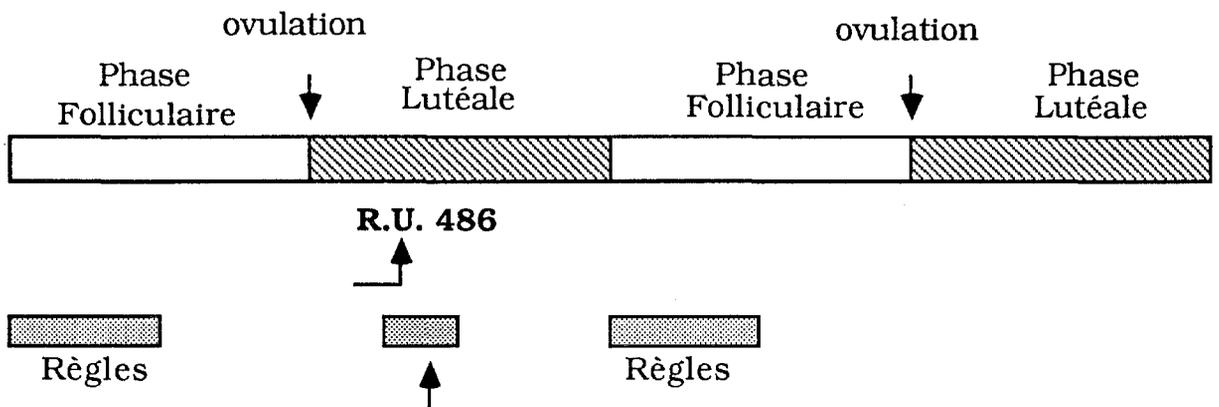
NIEMAN et ses collaborateurs confirmèrent cet effet dose dépendant. Ainsi une série de femmes normales reçut, au milieu de la phase lutéale, une faible dose de R.U. (moins de 5 mg par kilogramme) (Tableau n° 5). Elles manifestèrent le lendemain des saignements qui durèrent de 24 à 48 heures, sans qu'il y ait de baisse du taux de la progestérone plasmatique. L'activité biologique de la progestérone fut inhibée et il n'y a pas eu de lutéolyse. Celle-ci se produisit par contre le 28ème jour ; puis il y eut une baisse de la concentration en progestérone plasmatique et à nouveau la présence de saignements correspondant en fait aux menstruations physiologiques.

A l'opposé, une forte dose de R.U., supérieure à 5 mg par kilogramme, administrée dans les mêmes conditions, a eu pour effet de provoquer un saignement utérin unique cette fois-ci, dont la durée était de trois à quatre jours (Tableau n° 5). On a observé de façon concomitante une chute de la concentration plasmatique de la progestérone signalant une lutéolyse prématurée. Le cycle suivant fut normal chez toutes ces femmes.

On avait donc bien mis en évidence l'effet lutéolytique du R.U. administré à fortes doses, qui a écourté le cycle menstruel de la femme normale. On pourrait expliquer cette lutéolyse complète par une action à fortes doses du R.U. au niveau central, plus précisément au niveau des cellules hypothalamiques qui sécrètent le GnRH, lui-même induisant la sécrétion de la LH et de la FSH, et qui possèdent des sites récepteurs de la progestérone. On montre donc une activité antigonadotrope du R.U. (122, 9).

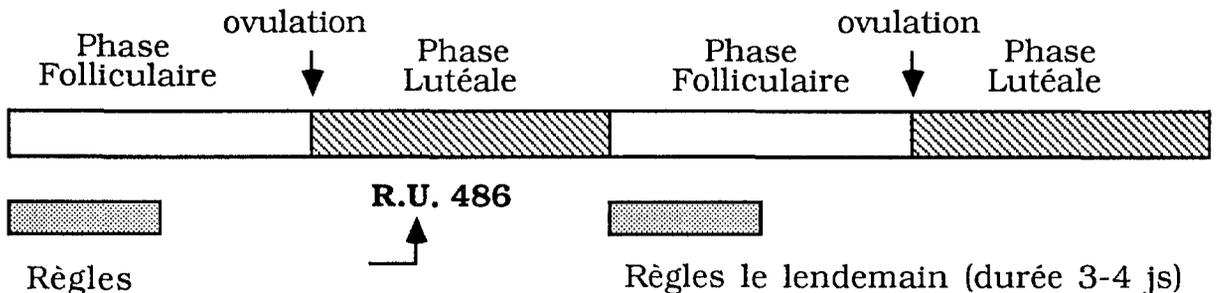


Pas de R.U. 486



Saignement utérin le lendemain (durée 24-48 hs)

R.U. 486 à une dose inférieure à 5 mg/kg



R.U. 486 à une dose supérieure à 5 mg/kg

TABLEAU N° 5

CONSEQUENCES DE L'ADMINISTRATION EN MILIEU DE PHASE LUTEALE DE DOSES SUPERIEURES OU INFERIEURES à 5 mg/Kg de R.U. A DES FEMMES NORMALES.

Garzo et son équipe obtinrent des résultats similaires après administration du R.U. à des femmes normales en milieu de phase lutéale : saignement utérin, baisse de la sécrétion en LH, baisse de l'amplitude des pulses en LH, lutéolyse complète dans 80 % des cas mais aucun changement dans la fréquence des pulses en LH, deuxième épisode de saignement correspondant à la lutéolyse spontanée en fin de cycle. L'effet lutéolytique de R.U. serait vraisemblablement lié à une réduction de l'appui de LH.

Ils étudièrent aussi l'effet de l'administration d'une dose unique de 600 mg de R.U. en phase lutéale tardive à des femmes normales. Le R.U. induisit un saignement utérin unique, indépendamment de l'administration de β HCG ; il réduisit la fréquence et l'amplitude des pulses de LH et provoqua une lutéolyse prématurée ; ceci confirme encore une action effectuée d'une part au niveau de l'endomètre et d'autre part au niveau de l'axe hypothalamohypophysaire (107, 50).

b.2 - Utilisation éventuelle du R.U. en clinique.

En raison de l'absence d'une action antiglucocorticoïde à la dose de 100 mg par jour, on peut proposer, d'une part, son utilisation en début de phase lutéale en tant que contraceptif post coïtal chez des femmes n'ayant pas de contraception. Actuellement on dispose de deux méthodes : l'administration d'une haute dose d'oestrogènes, 48 à 72 heures après le rapport sexuel, avec un pourcentage d'échec compris entre 3,3 % et 32,3 %, nécessitant une visite précoce du gynécologue ou l'utilisation plus tardive d'un dispositif intra-utérin (D.I.U.) malheureusement non accessible à toutes les femmes. Mais l'existence d'un taux d'échec global de 4 % ne rend pas possible cette mise en oeuvre du R.U. à l'heure actuelle (10-40).

D'autre part, on pourrait administrer la Mifégyne® à des femmes, qui risquent d'être enceintes, en fin de phase lutéale à la veille de la date présumée des règles. C'est ce

qu'a réalisé le Docteur DUBOIS et son équipe en utilisant une dose de 400 à 600 mg de R.U. administrée à cent trente neuf femmes. Quarante huit d'entre elles étaient effectivement enceintes et seules neuf ont eu une grossesse qui s'est poursuivie après le traitement. Il n'y a pas eu de perturbation de leurs cycles ultérieurs. Cette méthode serait donc acceptable à condition de vérifier l'absence de grossesse lors d'une visite ultérieure (40). Cela reviendrait à utiliser le R.U. comme inducteur de menstruation ou comme pilule mensuelle ; mais là encore l'insuffisance de son efficacité marquée par 20 % d'échec, la méconnaissance de son éventuel retentissement sur les cycles menstruels n'ont pas permis de donner suite (12, 120). A ce propos, le Professeur BAULIEU a introduit un nouveau terme : la contragestion. Il s'agit de la contraction de contra-gestation, ce qui signifie qu'on est à la limite de la contraception et de l'interruption de grossesse (10, 122).

c - Au cours de la grossesse.

c.1 - Cas des G.E.U.

Un essai ne rentrant pas dans le cadre de l'A.M.M. a montré que le R.U. facilite le geste chirurgical per-coelioscopique dans les cas de G.E.U., même si le taux d'échec est de 2/28 et que R.U. est contre-indiqué dans l'avortement d'une G.E.U. . Ces conclusions appellent une étude ultérieure en double aveugle avec placebo (92). De même l'efficacité du R.U. a été démontrée dans le cas d'une femme qui souffrait d'une G.E.U. . Ayant déjà subi 3 laparotomies, ni les médecins, ni la patiente ne souhaitaient réaliser ni subir à nouveau un geste chirurgical. Ils ont donc eu recours au R.U. 486 avec l'accord de la patiente consciente des risques pris.

Il apparait donc que le R.U. pourrait être utilisé, soit pour préparer à la chirurgie per-coelioscopique, soit dans le cas exceptionnel où les méthodes usuelles sont difficiles à mettre en oeuvre (29).

c.2 - Morts foetales, gestes endo-utérins.

Au cours de l'étude du mécanisme d'action du R.U., nous avons pu montrer qu'il intervenait d'une part en favorisant l'ouverture et le ramollissement du col utérin et d'autre part en augmentant la contractilité du myomètre. On mit à profit ces qualités pour réaliser une évacuation utérine dans les cas de morts foetales in utero ou dans les cas de grossesses naturellement interrompues (oeufs clairs ou grossesses avec embryons sans cavité cardiaque). Dans 80 % des cas, une évacuation utérine se produit dans un délai de 72 heures. Ces résultats sont encourageants quant à l'utilisation de R.U. à des doses de 600 à 800 mg ; cette méthode présente l'avantage d'éviter une hospitalisation prolongée, une anesthésie générale, l'utilisation des PG, compte tenu de leurs nombreux effets secondaires ; mais il reste nécessaire d'accompagner psychologiquement ces femmes (52, 22, 23, 93, 119).

On peut aussi mettre en oeuvre les propriétés de dilatation cervicale du R.U. au cours de la préparation cervicale aux gestes endo-utérins par administration, 48 heures avant une aspiration, du R.U. (119).

c.3 - Interruption de grossesse au second trimestre.

Une étude récente a montré que le R.U. pouvait induire le travail et provoquer une maturation cervicale chez des rates en gestation près du terme. Ces effets sont antagonisés par un inhibiteur de la cyclooxygénase (le Diclofenac®), ce qui suggère que les PG pourraient être les médiateurs de l'action de R.U. dans cette induction du travail. On avait déjà testé sur des femmes l'efficacité d'un prétraitement par la mifépristone dans les interruptions de grossesse du second trimestre, 24 à 36 heures avant l'administration d'un analogue de PG : le R.U. s'est avéré être une thérapie adjuvante sûre, pratique, bien acceptée pour interrompre de telles grossesses, lorsqu'il est administré à des doses de 200 à 600 mg/j. Une réduction de l'intervalle de temps

induction-avortement a été observée de façon systématique et une dose moindre de PG exogène a été nécessaire, ce qui a permis d'en limiter les effets secondaires et par conséquent de diminuer la prise d'analgésiques (90, 103, 104, 123). Un des mécanismes d'action de R.U., durant une grossesse tardive chez une femme, serait la mise en place de jonctions gap entre les cellules du myomètre qui sont indispensables pour la contraction du muscle pendant le travail (49).

c.4 - Induction du travail à terme.

Un essai a été réalisé sur des guenons en associant à l'ocytocine une dose de 25 mg de R.U. par kilogramme, afin de permettre une délivrance près du terme. Chez la femme, un tel usage diminuerait ces doses d'ocytocine, éviterait le recours aux césariennes et favoriserait même la lactation.

Il faut néanmoins confirmer ces résultats dans l'espèce humaine car l'existence de la foetotoxicité et du passage transplacentaire de R.U. constituent, avec ses conséquences sur la concentration en aldostérone foetale, un frein à cette indication potentielle (119, 128).

c.5 - Cas des interruptions thérapeutiques de grossesse.

Et pourquoi ne pas utiliser aussi le R.U. dans les interruptions thérapeutiques de grossesse des second et troisième trimestres de gestation, puisqu'il s'est avéré efficace pour induire le travail ? L'administration du R.U. seul s'accompagne d'un taux d'échec important, s'élevant à 7 femmes/9 (22, 23). On préconise plutôt son utilisation associée à un analogue des PG, administré 48 à 72 heures après, ou au syntocinon. Ceci permet d'améliorer le confort de cet avortement thérapeutique, de raccourcir la durée de travail et de réduire les doses de PG nécessaires, donc de restreindre leurs effets secondaires (68, 50, 52, 44).

d - Dans le traitement du cancer du sein, des méningiomes.

d.1 - Cancer du sein.

L'administration chronique du R.U. à des rates, auxquels on a induit des tumeurs mammaires, inhibe de façon significative la croissance de ces cellules cancéreuses. On obtient des résultats satisfaisants chez des femmes post-ménopausées, atteintes d'un cancer du sein après traitement par le R.U.. L'association chez la rate du R.U. avec un antioestrogène permet d'additionner les effets inhibiteurs ; on propose alors comme traitement endocrinien du cancer du sein la combinaison d'une antiprogestérone (R.U.) avec un antioestrogène ou avec un agoniste de la LH-RH (luteinizing-releasing factor). Le R.U. agirait en bloquant les récepteurs de la progestérone présents dans ces cellules (119, 7).

d.2 - Méningiomes.

Ces tumeurs contiennent, elles aussi, des récepteurs de la progestérone et celle-ci stimulerait leur croissance, comme le montre une expérience faite avec des cultures de cellules de méningiomes dans lesquelles la progestérone augmente l'incorporation thymidinique en réponse au facteur de croissance épidermique (55, 69).

On suppose alors que le R.U. inhibe cette croissance. Le fait a été démontré in vitro et in vivo chez des personnes souffrant de méningiomes périodiques inopérables, et qui ont pu suivre un traitement avec le R.U. pendant une période s'étendant de 9 à 12 mois.

Seulement l'administration à long terme du R.U. reste un problème, car l'on peut craindre des effets secondaires liés à ses propriétés antigluco-corticoïdes : une hausse du taux basal de cortisol, de même que de celui de la thyroestimuline (TSH), une baisse du taux de la thyroxine (T4) ont pu être mises en évidence, qui correspondent à une activation de l'axe

hypothalamo-hypophyso-surrénalien. La production d'androsténone et d'oestradiol ont augmenté, et tous ces changements endocriniens seraient dus à la présence d'une résistance partielle du récepteur au cortisol durant un long traitement par le R.U. . Cela compromet alors l'utilisation à long terme de ce médicament dans le traitement de cancers oestrogéno-dépendants tels que le cancer du sein (54, 70).

2 - Le R.U. comme antigluocorticoïde.

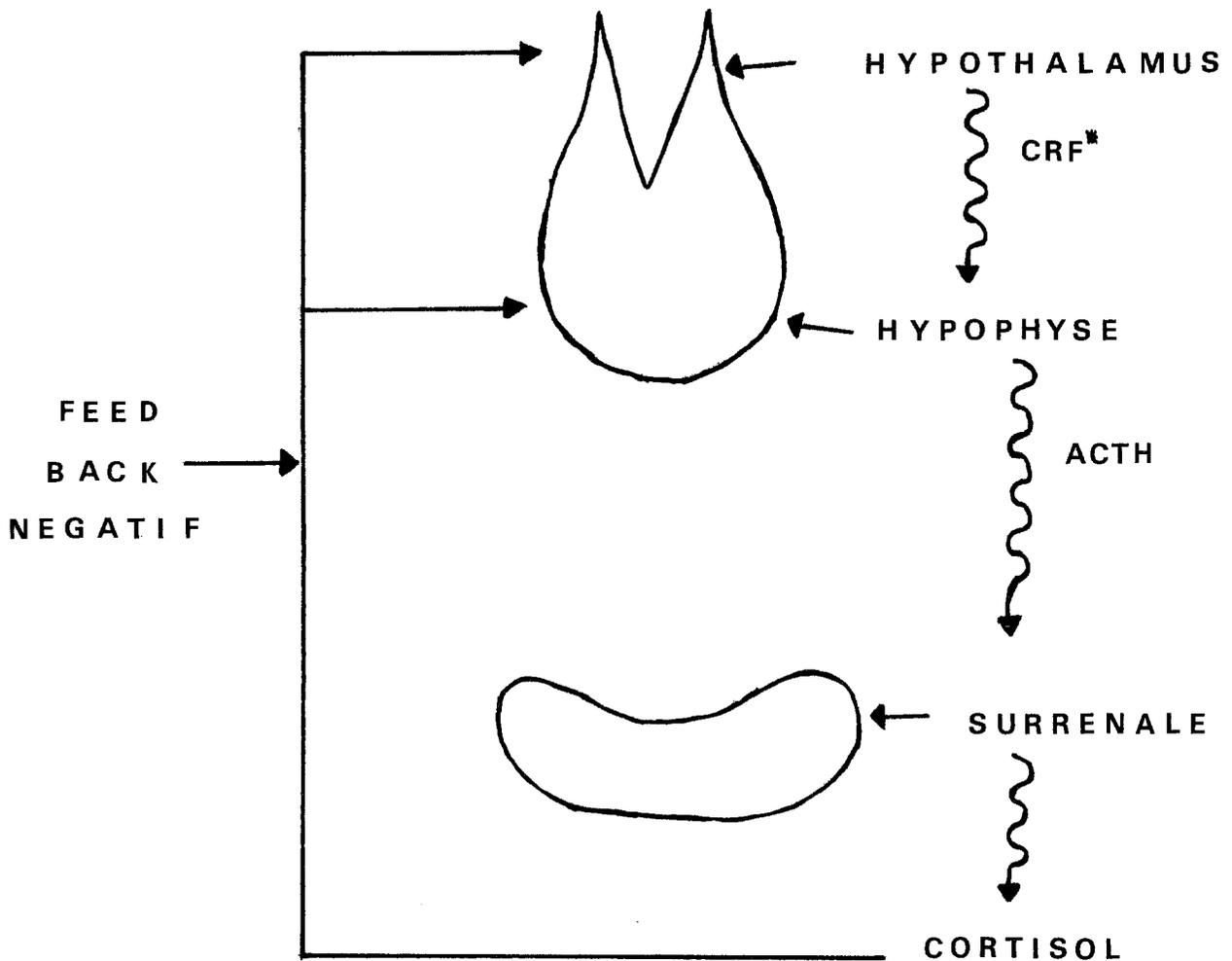
a - Action périphérique.

Nous savons que le R.U. se fixe sur les récepteurs des glucocorticoïdes avec une affinité trois fois plus grande que celle de la dexaméthasone. Des études pharmacodynamiques faites in vitro et in vivo chez l'animal, puis dans l'espèce humaine, nous permettent d'affirmer une activité antigluocorticoïde du R.U. (107).

Son administration chez des femmes normales à la dose de 1 mg par kilogramme/jour interrompt la phase lutéale sans toucher l'axe hypophyso-surrénalien. Cette activité antigluocorticoïde se manifeste donc pour des doses supérieures à celles qui sont nécessaires pour observer une activité antiprogéstérone. Une telle activité a été observée pour des doses égales ou supérieures à 4 ou 6 mg par kilogramme administrées en une seule prise. Par exemple, la prise du R.U. à la posologie de 4 mg par kilogramme chaque jour s'accompagne, chez des femmes enceintes, d'une élévation non négligeable des concentrations plasmatiques en corticotrophine, et cortisol (47, 107). Le R.U. est susceptible d'inhiber la vasoconstriction cutanée induite par les glucocorticoïdes appliqués sur la peau. Cet événement résulte d'une activité antigluocorticoïde périphérique de R.U. qui occupe les récepteurs cutanés des stéroïdes (46).

b - Action centrale.

Qu'en est-il d'une éventuelle action au niveau central ? La sécrétion des glucocorticoïdes au niveau de la surrénale se trouve sous le contrôle de l'ACTH elle-même régulée par l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien. Le cortisol agit normalement sur cet axe pour réduire sa propre synthèse en inhibant la sécrétion de l'ACTH (Figure 12).



* CRF: corticotropin-releasing-factor

Figure 12

**AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSO-SURRENALIEN
ET REGULATION.**

L'administration de 400 mg de R.U. à 2 heures provoque une élévation des concentrations plasmatiques de cortisol et d'ACTH entre 7 heures et midi. Cette action est dose dépendante puisqu'elle n'est que transitoire avec 100 ou 200 mg de R.U. . Par contre l'administration du R.U. à 14 heures n'a aucune répercussion. Enfin la prise concomitante de 400 mg de R.U. avec 1 mg de dexaméthasone à minuit supprime totalement l'effet inhibiteur de la dexaméthasone sur l'axe. Le R.U. est donc un antigluco-corticoïde d'action centrale qui rompt le feed back négatif pituitaire d'une administration exogène de dexaméthasone et d'une augmentation endogène nocturne de cortisol (47, 16).

Cette augmentation de cortisol finit par "*venir à bout*" de l'activité antigluco-corticoïde périphérique. Ceci permet de rétablir la fonction glucocorticoïde grâce à ce mécanisme d'homéostasie (93).

L'utilisation du R.U. dans l'I.V.G. médicale ainsi que son administration chronique dans le traitement du cancer du sein sont en effet dénuées de manifestations néfastes, proches de celles observées dans la maladie d'Addison, dues au blocage de l'action du cortisol.

c - Utilisation en clinique humaine (12).

- A des doses supérieures à 15 mg par kilogramme, le R.U. peut corriger les signes d'hypercortisolisme observés dans le syndrome de Cushing non hypophyso-dépendant (tumeur surrénale primitive, hypercortisolisme paranéoplasique). Dans ce syndrome, l'excès de cortisol exerce un rétro-contrôle négatif diminuant la sécrétion d'ACTH, avec maintien de l'hypercortisolisme dû à la tumeur autonome (93, 86).

- Dans la maladie de Cushing, syndrome de Cushing dû à une surproduction hypophysaire de l'ACTH, on observe une hypersécrétion de cortisol. L'administration du R.U. retarde et prolonge la réponse hypophyso-surrénalienne. Il se produit

aussi une augmentation du cortisol plasmatique et urinaire telle qu'on se demande si ce cortisol ne va pas entrer en compétition avec le R.U. au niveau des récepteurs périphériques. Il reste à le déterminer avant d'administrer le R.U. pour traiter ces syndromes (15, 93, 86).

- En mettant toujours à profit les propriétés antigluco-corticoïdes de R.U., on pourrait l'utiliser par voie locale pour accélérer la cicatrisation cutanée, sous forme de collyre, pour diminuer la pression oculaire qui s'élève au cours des corticothérapies par voie générale (73).

- Le R.U. pourrait encore combattre les grands stress par exemple chez les brûlés pour lesquels l'hypercortisolisme provoque une hypercatalyse protidique (73).

- En neuropsychiatrie, le R.U. améliore la mémoire, mise en défaut par le cortisol, chez des animaux souffrant de symptômes proches de ceux de la maladie d'Alzheimer. Il est actuellement testé en clinique humaine aux Etats-Unis (73).

- Dans un tout autre domaine, on a montré que le R.U. bloquait chez le rat la diurèse potassique et l'hypertension artérielle induite par la dexaméthasone. Cela fait penser à une éventuelle utilisation du R.U. dans différentes formes d'hypertension (100).

- Sachant que les glucocorticoïdes augmentent la prolifération virale et diminuent la résistance aux infections, le R.U. pourrait intervenir positivement dans ce type de maladies : par exemple il bloque l'expression antigénique du virus Epstein Barr induite par la dexaméthasone. Le R.U. pourrait lutter aussi contre l'immunosuppression prolongée des corticostéroïdes observée chez les A.I.D.S. (acquired immuno deficiency syndrom) (100).

- Enfin, comme les tumeurs du rein ou de l'intestin possèdent des récepteurs des glucocorticoïdes, le R.U. pourrait avoir une application dans le contrôle de ces cancers : en effet, il exerce un effet antiprolifératif sur différentes lignées de cellules d'hépatome (27, 100).

Après un bref rappel de la physiologie endocrinienne de la femme, on a pu constater les nombreuses propriétés du R.U., antihormone qui agit au niveau des récepteurs de la progestérone et de ceux des glucocorticoïdes. Utilisée actuellement dans l'interruption volontaire de grossesse précoce, cette méthode médicale a subi depuis sa mise en pratique en 1988 des modifications tendant à en faire un outil moins coûteux, plus simple à manipuler, par la prise, désormais, de la PG par voie orale. Nous n'en resterons d'ailleurs pas là puisque déjà le Docteur Elisabeth AUBENY propose l'administration de cette PG dès le jour qui suit la prise du R.U. (2).

L'emploi du R.U., doué de propriétés antiprogestatives, au cours du cycle menstruel de la femme, a permis aux expérimentateurs de préciser les rôles exacts que joue la progestérone au cours des phases folliculaire et lutéale : il avait été jusqu'ici impossible de les déterminer chez l'être humain. Même si le R.U. n'a pas encore pu être utilisé comme pilule mensuelle, il n'en reste pas moins que la notion de contracepion a une valeur d'avenir.

Les scientifiques espèrent beaucoup en Mifégyne® pour traiter le cancer du sein, les méningiomes, la maladie d'Alzheimer, l'hypertension artérielle. Si l'on reprend les propos du Docteur André ULMANN ; *"Tout cela démontre à quel point il eût été fâcheux d'interrompre toute recherche sur cette molécule dont l'utilisation dépasse le seul cadre de l'avortement"* (60), on met en exergue les difficultés que le R.U. a rencontrées lors de sa commercialisation.

En effet on n'est pas sans connaître l'existence de défenseurs de l'anti-avortement qui ont à cette époque exprimé des menaces de boycott économique. Leur attitude, au regret de certains médecins, a retardé, voire bloqué les recherches concernant une utilisation potentielle du R.U. dans les domaines déjà cités (100). Abordons donc maintenant les aspects juridiques, éthiques et le vécu par les patientes et les praticiens de l'application du R.U. 486 dans l'I.V.G. médicale.

DEUXIEME PARTIE

II - LE R.U. 486 EN FRANCE : PROBLEMES CULTURELS ET ETHIQUES.

Nous avons étudié jusqu'ici R.U. 486 comme n'importe quel autre médicament, c'est-à-dire en voyant successivement sa structure, ses propriétés, ses contre-indications, ses effets indésirables... Si on se réfère à l'article L. 511* du Code de la Santé Publique, on se rend compte que R.U. dans son indication actuelle n'est pas tout à fait un médicament comme les autres. A l'inverse de la grande majorité des médicaments en effet, R.U. 486 interrompt une grossesse et ne soigne en rien une quelconque maladie, la grossesse n'en étant pas une mais un état physiologique normal. Dans l'infinie variété des médicaments, R.U. 486 semble donc présenter une originalité, une complexité et un "paradoxe" qui en font un médicament à part, voire unique. Quand on s'intéresse donc à cette substance chimique, on ne peut esquiver tout un contexte dont ne relève pas un médicament "classique". C'est pour cette raison qu'il faut replacer R.U. 486 dans le cadre juridique de la Loi Veil et préciser la réglementation spécifique de ce produit chimique.

Aussi la recherche même du R.U. et sa mise en circulation ont fait rebondir la question de l'I.V.G. ; les autorités médicales ont dû réfléchir aux problèmes éthiques posés par son utilisation éventuelle dans l'I.V.G. . Le R.U. 486 a été à l'origine d'importants arrêts en Conseil d'Etat à la suite de recours sur des problèmes éthiques et moraux.

Enfin, on ne pouvait pas non plus faire abstraction des aspects psychologiques liés à une interruption volontaire de grossesse. On abordera donc les implications humaines de l'utilisation du R.U. 486, on s'interrogera sur l'attitude des praticiens face à cette méthode médicale. Et pourquoi donc méthode médicale ou chimique et non pas méthode médicamenteuse, ainsi qualifiée par un certain nombre d'auteurs et de médecins ? Prendre un médicament pour avorter, voilà tout le paradoxe du R.U. 486 au regard de la définition du médicament...

*** Article L. 511 du Code de la Santé Publique.**

Ordonnance 67.827 du 23.09.1967 (J.O. du 28.09.1967)

L. 71.1111 du 31.12.1971 (J.O. du 01.01.1972)

L. 75.409 du 29.05.1975 (J.O. du 30.05.1975)

L. 75.604 du 10.07.1975 (J.O. du 11.07.1975).

On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques.

Sont notamment considérés comme des médicaments :

- les produits visés à l'article L. 658-I du présent livre : contenant une substance ayant une action thérapeutique au sens de l'alinéa 1er ci-dessus ; ou contenant des substances vénéneuses à des doses et concentrations supérieures à celles fixées par la liste prévue par l'article L. 658-5 du présent livre ou ne figurant pas sur cette même liste;

- les produits diététiques qui renferment dans leur composition les substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve.

Les produits utilisés pour la désinfection des locaux et pour la prothèse dentaire ne sont pas considérés comme des médicaments. Les médicaments vétérinaires sont souvent soumis aux dispositions du chapitre III du titre II du présent livre.

A - STIPULATIONS JURIDIQUES.

1 - Référence à la loi sur l'I.V.G. .

Pour que R.U. 486 puisse être utilisé comme alternative médicale à l'aspiration utérine pour l'interruption de grossesse intra-utérine, il fallait que cet usage soit compatible avec les exigences de la loi Veil, qui a légalisé l'avortement volontaire le 17 janvier 1975 (107). Cette loi n° 75-17 a été confirmée par la loi du 31 décembre 1979, sans grandes modifications.

Comme le législateur l'a en effet prescrit, l'I.V.G. ne peut être accordée qu'aux femmes enceintes qui sont en "*situation de détresse*" et qui jugent par elles-mêmes qu'il en est bien ainsi. Cette interruption doit être effectuée par un médecin dans un établissement hospitalier public spécialisé ou dans un établissement hospitalier privé agréé, en respectant le délai fixé jusqu'à la fin de la dixième semaine de grossesse (30).

Une femme désirant interrompre sa grossesse doit s'adresser à un médecin qui, dès la première visite, lui remettra un dossier-guide, sur lequel figurent en outre la liste et les adresses de divers organismes impliqués dans la procédure de cette interruption. Ce dossier-guide ménage en sa seconde partie toutes les possibilités offertes aux femmes pour leur venir en aide, tant financièrement que matériellement en cas de poursuite de la grossesse et après la naissance de leur enfant (83).

A la suite de cette première démarche, la patiente doit se présenter dans un "*établissement d'information, de consultation ou de conseil familial, un centre de planification...*". Elle doit se prêter au cours de cette première consultation à un entretien avec une assistante sociale ou un conseiller familial. Une information personnalisée lui est communiquée sur la nature et les difficultés de l'interruption de la grossesse comme sur les possibilités de la poursuivre, sans exercer aucune pression sur la décision finale de l'intéressée.

Au terme d'un "délai de réflexion d'une semaine", la patiente doit confirmer par écrit sa demande d'I.V.G. et pourra alors subir l'intervention chirurgicale.

Après cette deuxième consultation, une troisième permet d'effectuer un examen gynécologique de contrôle et d'essayer de mettre en place une contraception adéquate, afin d'éviter la répétition des I.V.G. (30).

L'I.V.G. chimique est donc en conformité avec la loi Veil (tableau n°6).

LOI VEIL	I.V.G. MEDICALE
Age de la grossesse (moins de 12 semaines d'aménorrhée)	Age de la grossesse (7 semaines d'aménorrhée maximum)
Etablissements hospitaliers publics ou privés agréés	idem
Entretien social	idem
Délai de réflexion fixé à 7 jours avant la seconde consultation	idem
Confirmation écrite	signature de la lettre de consentement
Femmes majeures, ou mineures munies d'une autorisation parentale	idem
Pratique de l'I.V.G. par un gynécologue (2e consultation)	prise des 3 comprimés de R.U. 486 en présence d'un médecin, surveillance médicale très poussée de la femme, après la prise de la prostaglandine (2e et 3e consultations)
Examen gynécologique de contrôle (3e consultation)	Visite de contrôle obligatoire (4e consultation)
3 visites	4 visites

TABLEAU n° 6

CONFORMITE DE L'I.V.G. MEDICALE AVEC LA LOI VEIL.

Avant d'aborder l'évolution juridique de R.U. 486, il faut en outre rappeler que cette loi fait état des circonstances de non application de l'article 317 du Code Pénal (Loi de 1920 qui n'a pas été abrogée). Cet article porte sur la répression de l'avortement et ses conséquences juridiques (87). Il stipule en effet que *"quiconque, par aliment, breuvage, médicaments, manoeuvres, violences ou par tout autre moyen aura procuré ou tenté de procurer l'avortement d'une femme enceinte ou supposée enceinte, qu'elle y ait consenti ou non, sera puni d'un emprisonnement de 1 à 5 ans, et d'une amende de 18 000 à 100 000 francs"*. Il précise aussi que *"l'emprisonnement sera de 5 à 10 ans et l'amende de 180 000 à 250 000 francs s'il est établi que le coupable s'est livré habituellement aux actes visés au paragraphe précédent"*. Mais il ajoute que *"ces dispositions ne sont pas applicables lorsque l'I.V.G. est pratiquée, soit dans les conditions fixées par l'article L162-12 du Code de la Santé Publique, soit avant la fin de la dixième semaine de grossesse par un médecin dans un établissement public ou privé satisfaisant aux dispositions de l'article L176 du Code de la Santé Publique"*.

R.U. 486 étant donc conforme à la loi Veil, quel a été son parcours juridique ?

2 - Evolution juridique de l'I.V.G. chimique.*

Comme n'importe quel médicament destiné à obtenir une A.M.M., R.U. 486 a été testé cliniquement. En octobre 1981, les premiers essais sur la femme furent donc effectués par W. HERRMANN à Genève. Ce fut le point de départ d'autres essais cliniques suscités directement par la firme ROUSSEL-UCLAF ou par l'intermédiaire de l'O.M.S. ainsi que du Population Council (38, 66).

*** en annexe de cette seconde partie figurent les principales dispositions liées à l'I.V.G. médicale (dates des arrêtés et du J.O.)**

La demande de mise sur le marché a été présentée dès 1987 par le Laboratoire ROUSSEL. Ce dernier diffusait à ce propos des informations techniques dans les revues professionnelles (105) : études cliniques sur plus de 2000 femmes permettant de préciser les conditions d'efficacité et d'envisager les modalités légales de l'utilisation de R.U. 486 associée à une prostaglandine. Ce laboratoire suggérait que les patientes puissent accéder à un centre de soins 24 heures/24 à cause des risques de métrorragies ; il proposait un contrôle de l'expulsion au bout de 12 à 15 jours en raison des possibilités d'échec. Enfin il insistait sur la nécessité de tendre vers une régulation des naissances par la seule contraception et non par l'I.V.G. .

Mais en raison du "paradoxe" que constitue R.U. 486 au regard des autres médicaments, le Comité Consultatif National d'Ethique a été saisi en 1987 par le comité d'éthique de l'Hôpital Cochin pour donner un avis sur l'utilisation du produit dans l'I.V.G. ; nous y reviendrons ultérieurement (p.99).

Munie des recommandations du Comité d'Ethique, la commission d'A.M.M. a demandé dès le 15 janvier 1988 un complément d'information avant de délivrer un avis favorable à la commercialisation (95). La demande était signée par Madame Michèle BARZAC, Ministre délégué chargé de la santé et de la famille. Cette commission accepta la commercialisation le 23 septembre 1988 en la limitant aux centres d'orthogénie agréés, avec l'obligation de faire procéder à l'absorption des 3 comprimés avant le 49ème jour d'aménorrhée (67). Le 15 octobre 1988 l'A.M.M. devint officielle et permit l'utilisation du R.U. 486.

Si cette A.M.M. avait été obtenue pour traiter le cancer du sein, le syndrome de Cushing, il n'y aurait probablement eu aucune controverse. Mais c'est l'indication de l'I.V.G. qui a posé et pose encore problème. Cédant alors aux pressions des lignes anti-avortement et de certaines associations confessionnelles, à des menaces de boycottage de leurs produits aux U.S.A.,

Les Laboratoires ROUSSEL suspendirent la commercialisation du R.U. 486 dès le 26 octobre 1988 (95).

Dans leur communiqué du 26 octobre 1988 les Laboratoires se justifiaient d'avoir pris cette décision de suspendre la mise à disposition de la Mifégyne® *"devant l'émotion d'une partie de l'opinion française et étrangère et face à la polémique suscitée par la possibilité d'utilisation de l'antihormone mifépristone (R.U. 486) dans l'interruption volontaire de grossesse"*. Commentant cette déclaration, un rédacteur anonyme de la revue Prescrire reprochait alors aux Laboratoires ROUSSEL de confondre *"opinion publique"* et *"agitation d'une minorité"*. Il les accusait même de priver les centres utilisateurs de la nouvelle méthode d'I.V.G. et se demandait enfin s'ils n'avaient pas d'une certaine manière provoqué la mise en demeure ministérielle pour être assuré d'une caution sociale et morale à la mise sur le marché de mifépristone, comme si l'avis du Comité d'Ethique n'avait pas suffi (71).

En effet, Monsieur Claude EVIN, alors Ministre de la Santé, de la Solidarité et de la Protection Sociale, mettait dès le 28 octobre 1988 ce Laboratoire en demeure de vendre le produit, de sorte qu'il dut obtempérer aussitôt (95).

Un arrêté du 3 novembre 1988 publié au J.O. du 16 novembre 1988 fixait ensuite les premiers tarifs concernant l'I.V.G. médicale (60). D'autres arrêtés devaient indiquer ultérieurement les modifications apportées successivement à l'ensemble de ces dépenses en raison de l'évolution générale des prix. Quelques jours plus tard, le 22 novembre 1988 (J.O. du 12 janvier 1989), le principe actif des comprimés fut inscrit au tableau A, liste I depuis les arrêtés de février 1990. A la fin de l'année, le 28 décembre 1988, un nouvel arrêté également publié au J.O. du 12 janvier 1989 a précisé les conditions de distribution, de dispensation et d'administration du produit (130). On reviendra sur ce point par la suite (p. 93).

Voilà donc un médicament soumis par arrêté à une réglementation qui lui est toute particulière : c'est ce qui en fait son originalité par rapport aux autres médicaments. En 1990 un autre arrêté, daté du 22 février, portait inscription de la Mifégyne® 200 mg sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics (132). Il était publié au J.O. du 25 février 1990. Le 13 avril 1990, un rectificatif d'A.M.M. apporta ensuite des précisions sur la délivrance, l'identification et la finalité du médicament (107).

Le 19 avril 1991 enfin, il fut interdit d'administrer le R.U. 486 à des femmes de plus de 35 ans et/ou à celles qui fumaient depuis plus de deux ans. Il était exigé aussi des patientes ayant choisi ce moyen chimique qu'elles ne fument pas pendant les deux jours précédents, ainsi que le jour de l'injection de l'analogue des PG. Cette décision a légalisé ce qui n'était auparavant que recommandations médicales à la suite du décès d'une femme survenu le 23 mars 1991 à l'Hôpital de Lens (82). Cela fit ensuite l'objet d'un rectificatif d'A.M.M. en date du 6 mai 1992.

Si R.U. 486 a suivi, dans son expérimentation, un parcours classique jusqu'à l'obtention de son A.M.M., en raison de son indication thérapeutique il a été l'objet de décisions réglementaires spécifiques auxquelles ne sont pas soumis les autres médicaments.

Nous allons donc montrer maintenant les différences, tant sur le plan pratique que juridique entre l'I.V.G. chimique et l'I.V.G. chirurgicale.

3 - La réglementation spécifique de l'I.V.G. chimique.

a - du point de vue pratique.

L'I.V.G. chimique se fait sans assistance, en présence d'un médecin qui s'assurera que sa patiente a bien absorbé

le produit et qui constatera, après l'administration de la prostaglandine, l'éventuelle expulsion. Alors que, rappelons-le, pour une I.V.G. chirurgicale, c'est le praticien qui procède à l'aspiration et à sa vérification, entouré de son équipe médicale.

En premier point, l'administration de la Mifégyne® ne doit pas se faire au-delà de 49 jours d'aménorrhée, soit sept semaines. La première consultation ne peut donc avoir lieu qu'avant le 42ème jour d'aménorrhée, de façon à respecter le délai de réflexion établi à sept jours.

En second point, le pourcentage de réussite n'étant pas de 100 %, cela implique une visite de contrôle obligatoire. On y prend acte de la vacuité utérine ou de l'échec de la méthode. La méthode médicale nécessite donc de programmer quatre consultations au lieu de trois. En effet, après l'absorption des trois comprimés de R.U. 486 lors de la seconde consultation, une troisième doit avoir lieu 48 heures plus tard afin que l'analogue des PG puisse lui être associé (tableau n° 6).

Enfin, si l'expulsion ne s'est pas faite au moment de la quatrième consultation, l'interruption chirurgicale devient inéluctable, en raison d'une probabilité de malformations foetales ou de la mise en danger de la vie de la femme enceinte.

b - Conditions juridiques de commercialisation et de dispensation du produit.

Afin d'éviter les abus de distribution qui faciliteraient l'utilisation du médicament par n'importe quelle femme souhaitant interrompre sa grossesse, un arrêté en date du 28 décembre 1988 a été promulgué. Autorisant la mise sur le marché de R.U. 486 sous la forme de Mifégyne® 200 mg, il détermine dans une première section les obligations du fabricant, des distributeurs en gros. Il fixe aussi dans sa seconde section son achat par les établissements pratiquant les interruptions volontaires de grossesse, sa dispensation et son administration (130, 117, 126).

Les fabricants et distributeurs en gros sont tenus de conserver le produit dans des armoires ou locaux fermés à clé (art. 2). Ils doivent inscrire sur un registre spécial, côté et paraphé par le maire ou par le commissaire de police, avec numéro d'ordre, sans aucun blanc, rature, ni surcharge, tout achat ou toute cession de la spécialité, même à titre gratuit. Cette inscription doit porter le nom, la profession, l'adresse de l'acheteur ou du vendeur et la quantité du produit négocié ainsi que le numéro de référence que le vendeur lui a donné (art. 3). Ce registre spécial est à conserver pendant dix ans et à présenter à toute réquisition de l'autorité compétente (art. 5).

Le fabricant a obligation d'adresser quatre fois par an, aux dates prévues, à la Direction de la Pharmacie et du Médicament (sous-direction des Affaires Scientifiques et Techniques) un état des quantités de Mifégyne® 200 mg fabriquées et vendues dans le trimestre précédent. Au premier état de l'année, il doit adjoindre un état des stocks disponibles au 31 décembre de l'année précédente. Quant aux dépositaires, il leur appartient d'adresser aux mêmes instances, en début d'année, un état des quantités entrées et vendues l'année écoulée, ainsi que les quantités restant en stocks au 31 décembre (art. 4).

La seconde section examine les conditions d'achat, de dispensation et d'administration de la spécialité par les établissements publics ou privés agréés pratiquant l'I.V.G., qui sont propriétaires d'une pharmacie gérée par un pharmacien inscrit à la section D de l'ordre des pharmaciens (art. 6). Leurs achats doivent s'effectuer sur remise de deux volets foliotés extraits d'un carnet à souche (art. 7). Tout achat et toute dispensation doivent être inscrits sur un registre spécial (art. 8), et la spécialité détenue à la pharmacie de l'établissement, dans une armoire fermée à clé. Néanmoins, le service pratiquant l'I.V.G. est autorisé à détenir dans les mêmes conditions une quantité fixée par le directeur de l'établissement, après avis du pharmacien et sur la

proposition du médecin responsable, pour la consommation hebdomadaire (art. 9).

Le pharmacien renouvelle la réserve du service pratiquant l'I.V.G. sur présentation d'un bon extrait d'un carnet numéroté, que son responsable utilise dans des conditions strictement définies : date, nom de la spécialité, nombre d'unités de conditionnement à renouveler (art. 10 et 11). Ce renouvellement a pour condition la remise du feuillet détachable du document contresigné par le médecin prescripteur. La femme enceinte confirme sa décision d'interrompre sa grossesse par cette lettre de consentement. Cette dernière comporte toutes les indications requises et une double étiquette auto-adhésive avec le même numéro d'ordre inclus dans le conditionnement du médicament (voir annexe 2 p. 125). Le pharmacien doit conserver ce feuillet pendant trois ans (art. 12). La spécialité ne peut être remise qu'à la surveillante du centre ou aux médecins habilités à la prescrire (art. 13) ; et seuls ces derniers peuvent l'administrer (art. 14). La prise des 3 comprimés de Mifégyne® s'effectuera en leur présence. Enfin, une visite mensuelle de l'armoire de service est effectuée par le pharmacien en présence du directeur de l'établissement pour s'assurer que la détention n'est pas excédentaire (art. 15).

Comme on peut le constater, cela revient en fin de compte à traiter, d'une certaine manière, R.U. 486 comme les médicaments du tableau B (liste des stupéfiants depuis les arrêtés de février 1990). Mifégyne® 200 mg est donc en quelque sorte un produit "bâtard", inscrit au tableau A et suivant le régime du tableau B. L'arrêté laisse, selon P. VIGNES, subsister deux obscurités, puisque les établissements non propriétaires de leur pharmacie ne paraissent pas concernés ainsi que les établissements des D.O.M-T.O.M., dont les pharmaciens n'appartiennent pas à la section D de l'ordre (126). C'est donc en circuit pour ainsi dire fermé et sévèrement contrôlé que les distributions, dispensations et administrations du médicament abortif ont été réglementées.

Cela tient essentiellement aux inconvénients de la méthode : une banalisation et une large distribution présenteraient des dangers pour la santé de l'utilisatrice, un risque de G.E.U. et d'immunisation Rh qui doit être prévenu (56).

R.U. 486 disposant d'une A.M.M. et d'une réglementation qui lui sont propres, voyons maintenant les modalités de sa commercialisation.

4 - La mise au point de la commercialisation.

En raison de l'ajournement de l'A.M.M. du R.U. 486 en date du 15 janvier 1988, une précommercialisation a eu lieu, mettant en oeuvre une sorte de corresponsabilité tacite des pouvoirs publics et du Laboratoire ROUSSEL. Le R.U. 486 a donc été distribué gracieusement en 1988, avec les précautions d'usage, par le fabricant aux centres agréés qui en avaient fait la demande. Durant cette période, 20 000 cas d'administration ont été alors recensés. Ils ont permis de réaliser une expérimentation française ayant valeur de test avant la commercialisation officielle (32, 84, 118).

Mais il y eut entorse à la légalité. Normalement la loi Huriet sur les essais cliniques (n° 88-1138 du 20 novembre 1988, publiée au J.O. du 22 décembre 1988) impose le consentement écrit des patientes mais aussi que la distribution soit réservée aux pharmaciens des hôpitaux agréés. Ce ne fut pas le cas ici puisque cette distribution a été effectuée par le circuit de distribution habituel suivant le protocole élaboré par le coordinateur médical des Laboratoires ROUSSEL, le Docteur L. SILVESTRE (112, 118).

En ce qui concerne la mise au point des modalités de cette commercialisation, des négociations ont été menées sans qu'on en connaisse les détails. S'il n'y avait pas eu le problème du règlement du remboursement de l'I.V.G. médicale, de telles négociations n'auraient pas été nécessaires. En effet, le prix des produits réservés à des collectivités se discute ordinairement de gré à gré.

Le Laboratoire souhaitait que le prix de la Mifégyne® 200 mg ne soit pas fixé à un niveau trop bas, en raison des frais de recherches expérimentales, de développement sur la nouvelle molécule ainsi que des coûts de fabrication industrielle du médicament. Le Laboratoire suggérait donc en 1988 un prix de remboursement de 517 francs, alors que le Ministère de la Santé proposait cinq fois moins. Finalement, quelques jours avant la commercialisation, l'accord se fit sur le prix de 260 francs pour le circuit de distribution fixé par arrêté. Le forfait d'I.V.G. établi par l'arrêté du 3 novembre 1988 et publié au J.O. du 16 novembre 1988 fut donc de 878,12 francs, c'est-à-dire :

- 260 F pour la Mifégyne® 200 mg,
- 111 F pour la prostaglandine,
- 88 F pour les examens biologiques préalables,
- 430,12 F pour un hébergement de moins de 12 heures (60).

Une modification est ensuite intervenue avec l'arrêté ministériel du 20 février 1990 relatif aux prix de soins et d'hospitalisation afférant à l'I.V.G. et paru au J.O. du 25 février 1990 (131). Dans le premier article, cet arrêté prend en compte l'I.V.G. instrumentale. Dans son second article, il donne les prix suivants qui correspondent au forfait I.V.G. par mode médicamenteux :

- 88 F pour les investigations biologiques,
- 388 F pour la consultation comprenant l'absorption des 3 comprimés de R.U. 486,
- 630,62 F pour la consultation comprenant l'administration de la prostaglandine et la surveillance en établissement agréé,
- 125 F pour la consultation ultérieure de contrôle,
- 176 F pour la vérification de l'interruption de grossesse par la méthode biologique ou échographique.

L'article 3 fixe donc ce forfait à 1407,62 F.

Un second arrêté a été promulgué deux jours plus tard, le 22 février 1990. Il concerne l'inscription sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics de la spécialité 556 4730 Mifégyne® 200mg (mifépristone), comprimés (3) fabriqués par les Laboratoires ROUSSEL (132). En conséquence, les responsables de ces laboratoires, les Docteurs ULMANN et SILVESTRE informaient le 7 septembre 1989 les centres des nouvelles conditions de distribution du R.U.486 (108). Celui-ci est donc soumis à un régime très particulier pour limiter d'éventuels abus. Ces précautions sont liées bien évidemment à son indication pour l'I.V.G. qui reste encore aujourd'hui un sujet litigieux. En effet la naissance du R.U. 486 a suscité beaucoup de remous. Cela a relancé divers débats qui s'étaient estompés au fil des années depuis la promulgation de la loi Veil. L'opposition s'est à nouveau mobilisée, R.U. 486 a fait rebondir les conflits.

B - LA POLEMIQUE SUR LE R.U. 486.

1 - L'avis du Comité Consultatif National d'Ethique sur l'utilisation de la mifépristone (R.U. 486) en date du 16.12.1987.

Lorsqu'un essai thérapeutique a été proposé à l'hôpital Cochin "pour préciser l'efficacité et la tolérance du R.U. 486 dans l'I.V.G. d'âge inférieur à 41 jours d'aménorrhée dans le cadre de la loi française sur l'I.V.G.", le Comité d'Ethique de cet hôpital a été saisi. L'utilisation d'un médicament dans l'interruption volontaire de grossesse pose en effet un problème éthique qui nécessite d'avoir recours aux autorités compétentes. C'est pour cette raison que ce Comité a transmis le dossier au Comité Consultatif National d'Ethique.

Ce dernier a estimé que l'utilisation du R.U. 486 ne devait être autorisée que dans le cadre des lois en vigueur et sous surveillance médicale. De même, l'emploi de ce produit ne peut être effectué que dans des centres hautement spécialisés. Le Comité a tenu à rappeler qu'actuellement "*l'avortement est vécu comme un échec*" et qu'il ne se justifie que par la "*théorie du moindre mal*". Etant donné que le nombre d'I.V.G. pratiquées en France était encore de 173 000 en 1985, ses membres ont jugé en conséquence qu'il était nécessaire de trouver une méthode sûre, moins dommageable et ne laissant que peu de séquelles physiques. R.U. 486 était à leurs yeux une méthode sûre à condition de l'utiliser dans des cas bien précis. Le Comité National a également demandé que le moniteur suivant l'expérimentation ne soit pas une personne des Laboratoires ROUSSEL mais un médecin. Il craignait en effet qu'il y ait violation du secret médical.

Après une étude comparative des autres techniques d'I.V.G. avec l'administration du R.U. 486, ce Comité a aussi pensé que "*le R.U. 486 semble être un réel progrès*" pour des raisons diverses. D'abord il respecte la physiologie utérine, s'apparente à une fausse couche et évite tout geste chirurgical. Certes l'avortement plus facile grâce à ce produit pose le problème de son éventuelle



utilisation comme méthode contraceptive. Mais l'expérience prouve qu'il n'est pas si aisé d'absorber un abortif ni de réaliser un avortement d'une durée de deux à trois jours.

Le protocole du R.U. 486 étant compatible avec la loi Veil, le Comité National d'Ethique pour les Sciences de la Vie et de la Santé a donc donné le 16.12.1987 un avis favorable à une expérimentation conduite avec rigueur sur le plan scientifique (31). Cet avis se positionnait après la demande d'A.M.M. du R.U. 486 déposée par les Laboratoires ROUSSEL.

Mais si ce Comité a approuvé une telle expérimentation qui entre dans le cadre de l'obtention de cette A.M.M., les groupes anti-I.V.G. n'en étaient nullement partisans.

2 - "L'objection de conscience" à l'I.V.G. médicale.

Depuis cinq ou six ans des courants se sont bruyamment manifestés aux Etats-Unis, déclenchant un affrontement entre le mouvement "Pro life" et le mouvement "Pro choice". Aussi parle-t-on à ce sujet d'une "nouvelle guerre de sécession". Au Missouri, un texte de 1986 affirmait que "*la vie commence à la conception*" et interdisait les avortements dans les hôpitaux publics. Bien que celui-ci ait été rejeté par l'instance fédérale, beaucoup pensent outre Atlantique qu'un remodelage du Roe Versus Wade, la loi qui légalise l'interruption depuis 1973, pourrait avoir lieu (109).

On comprend donc les réticences des Laboratoires ROUSSEL-UCLAF quant à la commercialisation du R.U. 486 aux U.S.A. . Ils se refusent à entrer dans cette "*guerre civile*" entre les deux mouvements, à laquelle s'ajoutent depuis 1991 quelques conflits au sein du mouvement "Pro Choice". Des groupes féministes américains qui s'y étaient ralliés ont modifié leur position depuis un an, après examen de données publiées à propos du R.U. 486 (56).

Non seulement la découverte et la mise au point de ce produit est à l'origine de conflits mais l'apparition de problèmes cardiovasculaires récents a de nouveau relancé l'opposition de groupes anti-I.V.G. (80).

Face à une telle situation, des médecins américains déplorent que des pressions économiques et politiques dues aux adversaires de l'avortement aient menacé de boycotter les Laboratoires ROUSSEL. Cette obstruction a bloqué ou retardé la disponibilité du R.U. 486 ainsi que les recherches biochimiques touchant à son action pour traiter le cancer du sein, la maladie de Cushing, les méningiomes. Ils souhaitent donc que cette disponibilité relève de données cliniques et ne soit pas décidée sur la "*base de menaces économiques de ceux qui sont opposés pour des raisons éthiques ou religieuses*" (100).

Des communautés dites "*charismatiques*" se sont développées en France. Leurs modes d'intervention sont différents : certaines mènent une action "*psychologique d'interpellation*", d'autres investissent les locaux des centres d'interruption volontaire de grossesse (C.I.V.G.), piétinant la mifépristone par exemple (26). Déjà hostiles à l'I.V.G. en général, ces personnes renouvellent leur position à propos de R.U. 486.

3 - Confirmations juridiques d'une mise sur le marché après contestations.

Constatant une possibilité d'extension de l'I.V.G. à la méthode chimique, les associations opposées à l'I.V.G. en général ont donc décidé d'intervenir à nouveau. Celles-ci ont déposé des recours auprès du Conseil d'Etat qui a dû rendre des arrêts le 17 octobre 1990, le 21 décembre 1990 et le 21 janvier 1991. Il s'agissait de l'Association pour l'objection de conscience à toute participation à l'avortement et de l'Association des médecins pour le respect de la vie, puis, dans les deux derniers cas, de la Confédération nationale des Associations familiales catholiques (117).

Contre la première mise en cause du R.U. 486, l'arrêté d'octobre 1990 a considéré comme valable le classement de la mifépristone au tableau des substances vénéneuses. R.U.486 répond bien à la définition du médicament au sens de l'article L. 511, alinéa I.

Dans son second arrêt, le Conseil d'Etat a admis aussi la légalité de l'A.M.M. assortie de "*conditions adéquates*", conformément à l'article L. 601 du Code de la Santé Publique. Il a donc accepté l'arrêté ministériel du 28 décembre 1988. Pour les requérants, R.U. 486 pourrait servir à une procédure d'avortement non prévue par les textes ; pris au 28e jour il permettrait des contraceptions irrégulières. Dans ce cadre, le Conseil a approuvé le fait que le produit n'ait pas été mis en vente libre, à la disposition de n'importe quel médecin et de n'importe quelle femme. Sa disposition et son administration ne sont pas, selon lui, contradictoires avec les articles L. 162-1 et L. 162-14 du Code de la Santé Publique.

Le Conseil d'Etat a en partie rejeté l'objection selon laquelle les arrêtés du 28 décembre 1988 auraient été en contradiction avec les textes de valeur constitutionnelle ou internationale. N'ayant pas qualité pour contrôler leur constitutionnalité, il pouvait cependant statuer sur la conformité de la loi et des règlements français sur l'I.V.G. au regard des textes internationaux, en application de l'arrêt NICOLO du 20 octobre 1988.

En se référant à la Convention européenne de sauvegarde des droits de l'homme et des libertés fondamentales, au Pacte de New-York et enfin à la Convention des Nations Unies sur les droits de l'enfant, il ressort que l'I.V.G. était compatible avec les droits de l'enfant à naître à condition que cet acte soit soumis à certaines règles et limites. Le Conseil d'Etat s'est rangé à ce point de vue et a considéré que les lois de 1975 et 1979 n'étaient pas incompatibles avec les textes internationaux.

En ce qui concerne l'arrêt du 21 janvier 1991, les requérants contestaient la mise en demeure ministérielle adressée aux Laboratoires ROUSSEL concernant la commercialisation du R.U. 486, après son retrait du marché opéré par le fabricant à la suite d'actions des groupements anti-avortement, aux Etats-Unis notamment. Le Conseil d'Etat a cependant reconnu que le Ministre n'avait pas agi dans les limites de ses compétences. Mais ce débat touchait à la forme et non au fond de la question. L'A.M.M. ne pouvait être considérée comme illégitime, même si ses formes de légalisation pouvaient être litigieuses (117).

Au moment de sa commercialisation, le R.U. 486 a donc fait l'objet de nombreuses polémiques et continue de le faire. Certes sa commercialisation en France devait être un exemple de mise à disposition dont d'autres pays pourraient s'inspirer (32). Mais le Docteur ULMANN, directeur médical des Laboratoires ROUSSEL, admettait qu'en raison des campagnes menées contre l'interruption de grossesse, l'extension de la distribution du médicament hors de l'hexagone était critique (118). Ultérieurement A. MOUTTET, responsable du Marketing international du R.U. 486, a affirmé que la compagnie ne le commercialiserait que *"dans les pays où l'avortement est non seulement légal mais aussi accepté"*. Quoi qu'il en soit, la mifépristone a cependant obtenu une A.M.M. au Royaume Uni en juillet 1991. Et si cette autorisation est bien en vigueur en Chine depuis septembre 1988, la commercialisation de la Mifégyne ® 200 mg en est restée au point mort depuis sa suspension d'octobre 1988 (73, 80, 111).

Sous la coordination du Docteur VAN LOOK, des protocoles d'études multicentriques ont été entrepris au Chili, en Suède... Des conclusions attendues en 1993 permettront de formuler des recommandations. Enfin des recherches expérimentales de développement en gynécologie et obstétrique sont en cours au Canada, à Cuba, en Italie et au Danemark (73).

Après l'examen des stipulations juridiques concernant le R.U. 486 et l'évocation des remous qu'elles ont suscités, du rebondissement de la querelle sur l'I.V.G. à propos du R.U. 486, comment les patientes et les praticiens ont-ils vécu cette méthode ?

C - LE VECU DE L'I.V.G. MEDICALE.

1 - Par les femmes.

La méthode chimique semble être perçue comme moins agressive et plus rassurante que la voie instrumentale. Aux yeux des femmes qui y ont recours, cette méthode présente l'avantage d'exclure tout geste chirurgical nécessitant une anesthésie.

Plus naturelle et très proche d'une fausse couche, elle laisse la zone génitale "*vierge*". Elle est perçue dans l'imaginaire comme une solution intermédiaire entre la contraception et l'aspiration (64, 41) ; il est vrai qu'elle permet d'éviter les complications infectieuses stérilisantes, qu'elle ne provoque pas de béance du col de l'utérus pouvant entraîner ultérieurement quelques risques d'accouchement prématuré ni de synéchie utérine (66).

L'équipe du C.I.V.G. de Toulouse conclut aussi que "*l'association R.U. plus prostaglandines permet à la femme de se détourner de l'avortement dans l'imaginaire : médicament, retour de règles*".

Il semble qu'au départ, la patiente choisisse ce protocole parce qu'il se réalise tôt dans le temps : cette alternative serait psychologiquement plus facile (35, 41, 64).

Quant à lui, le Professeur HENRION, pose le problème de la brièveté des délais d'action qui entraîne une "*véritable course contre la montre*". Ceux-ci imposent à la patiente une décision rapide et un diagnostic précoce de grossesse, une connaissance très précise de la date des dernières règles ainsi que des cycles particulièrement réguliers (56). Une prise rapide de premier rendez-vous est donc souhaitable pour que l'I.V.G. se déroule dans les meilleures conditions. Le protocole est à la fois bref quant aux

délais de décision et long quant à la procédure. Un journaliste de la revue Prescrire fait à ce propos remarquer l'incertitude quant à l'efficacité de cette I.V.G. qui persiste jusqu'à la dernière visite et constitue un facteur d'anxiété supplémentaire. Le temps de l'interruption s'allonge d'autant et laisse la femme dans une certaine solitude dure à supporter. La multiplicité des consultations aux centres d'orthogénie serait vécue aussi, semble-t-il, comme une contrainte (87). Tous ces éléments seraient de sérieux handicaps de la méthode auxquels s'ajouterait la présence de métrorragies qui nécessitent parfois le recours à des gestes hémostatiques ou transfusionnels (56).

Enfin et surtout l'interruption de grossesse par le R.U. 486 élève le coefficient de responsabilité de la femme puisqu'il lui appartient de la provoquer elle-même en absorbant les comprimés. A partir de cette prise, elle doit gérer les différentes étapes de son avortement jusqu'à l'expulsion de l'oeuf. Pour l'équipe du C.I.V.G. de l'hôpital Broussais, la femme "*est seule face à son I.V.G.*" (35). Les patientes ont donc besoin d'être autonomes et très équilibrées, d'autant plus qu'elles éprouvent en général le sentiment étrange du "*temps suspendu*" prolongé encore par la méthode médicale à cause du calendrier du protocole : "*on a le temps de penser...*".

Derrière la notion de responsabilité, le terme de culpabilité revient souvent. Avec le choix du R.U. 486 les femmes tentent de s'en détourner en dédramatisant leur acte : c'est "*une fausse couche*", "*un retour de règles*". Quant à l'attente à domicile de l'expulsion de l'oeuf qui se vit souvent dans l'isolement, elle provoque soit un sentiment de culpabilité, soit celui d'un soulagement. A cela s'adjoint la tâche de devoir éliminer soi-même l'oeuf expulsé en des lieux et par des moyens domestiques (41, 91).

L'équipe du C.I.V.G. de Toulouse émet enfin l'hypothèse suivante : le choix du R.U. 486 repose sur la possibilité d'une prise orale sans geste chirurgical. Cela revient à situer la prise de comprimés entre les tisanes d'autrefois administrées par les "faiseuses d'anges" et la technique hospitalière de l'aspiration (64).

2 - Par les praticiens.

Un sondage de la revue Impact-Médecin-CAM effectué en 1989 auprès de 200 généralistes et de 50 gynécologues apporte quelques indications sur la position des médecins face à l'I.V.G. chimique. 35,6 % d'entre eux se prononcent pour l'aspiration, 44,4 % pour le R.U. 486. 44 % de médecins libéraux le préconisent dont 62,5 % de femmes gynécologues et 48,7 % de médecins de moins de 50 ans. 58 % des médecins qui conseillent la méthode sont des spécialistes. En ce qui concerne le risque d'une banalisation de l'I.V.G. par R.U. 486, 60,8 % des réponses sont négatives. Toutefois les jeunes généralistes la craignent plus que leurs confrères plus âgés (43 % contre 29 %).

Il apparaît donc que l'absorption du R.U. 486 est jugée préférable à l'aspiration, et qu'une éventuelle banalisation de l'I.V.G. par ce moyen ne semble pas avoir alarmé (60). Si l'on se réfère aux propos tenus en 1989 par le Docteur A. BUREAU-ROGER, présidente de l'A.N.C.I.C. (Association Nationale des Centres d'I.V.G. et de Contraception), celle-ci estimait que la banalisation de cette forme d'I.V.G. n'était guère possible, ni même souhaitable. Elle allait jusqu'à penser qu'un certain "*travail de deuil*" pouvait et devait être ultérieurement bénéfique pour l'équilibre de la plupart des femmes (84).

Le compte-rendu des 8èmes Journées d'Etudes sur l'Interruption de Grossesse et la Contraception, organisées par l'A.N.C.I.C. nous permet aussi de recueillir l'avis de médecins et spécialistes. Certains gynécologues déplorent l'hypermédicalisation dont la méthode médicale souffrirait. Selon eux, la prescription de prostaglandines ne devrait pas se faire de façon systématique et

l'absorption des trois comprimés de Mifégyne® 200 mg devrait pouvoir s'effectuer sans la présence d'un médecin. La suggestion a pu même être avancée d'une simplification du protocole : les médecins traitants et les gynécologues pourraient remplacer la première visite au centre d'orthogénie par une sorte de présélection effectuée par leurs soins, des femmes jugées susceptibles de bénéficier du R.U. 486 (20, 118).

A l'inverse, d'autres praticiens déplorent une sous-médicalisation, en insistant sur le rôle irremplaçable et trop souvent sous-estimé du médecin et de son personnel. Ils expriment le voeu d'un nécessaire contrôle à long terme d'effets potentiellement tératogènes d'un produit récent et de crédibilité relative (20, 118).

Les médecins adhérents à l'A.N.C.I.C. pensaient au départ que le R.U. 486 permettrait une libération plus facile de la femme, une réappropriation de son corps. La perspective d'accéder à terme à l'auto-avortement, conformément à leur objectif central, les avait satisfait. Mais l'incertitude sur l'efficacité du produit, l'attente de la visite de contrôle pendant huit à dix jours, l'hospitalisation de trois à quatre heures après l'association de la PG ont fait tomber un certain nombre d'illusions (20).

La position des médecins face au R.U. 486 est donc diversifiée et mitigée. Cela nous conduit-il vraiment à considérer de fait l'I.V.G. médicale comme une alternative possible à la méthode instrumentale ? Il serait prématuré d'avancer qu'elle puisse supplanter à bref délai l'I.V.G. chirurgicale.... (87).

L'I.V.G. chimique représenterait 20 à 30 % des I.V.G., selon les témoignages de divers médecins qui interviennent dans des centres d'orthogénie. Ceux-ci reconnaissent à l'unanimité l'avantage de l'absence d'anesthésie et de geste chirurgical, ils proposent R.U. 486 de préférence aux femmes nullipares. Mais ils insistent sur la nécessité de respecter rigoureusement le protocole ainsi que ses nombreux critères d'exclusion (43).

Somme toute, l'introduction de l'I.V.G. chimique à l'aide de la mifépristone associée à un analogue des PG s'est faite en France en essayant d'éviter les excès d'un antagonisme entre ses adversaires et ses partisans. Pour cela une réglementation très stricte a été mise en place quant à sa fabrication, distribution et dispensation. Les autorités avaient en effet le souci que la loi ne soit pas enfreinte de quelque manière que ce soit et que tout trafic ou abus soit évité. Mais les débats concernant à la fois l'I.V.G. et le R.U. 486 ne seront pour ainsi dire jamais clos. L'information contraceptive diffusée depuis 20 ans laisse toujours de côté un certain pourcentage de femmes qui sont potentiellement exposées à recourir à cette I.V.G. Les campagnes générales sur la contraception comme celle qui est actuellement lancée sur le slogan "*la contraception, c'est pour ne penser qu'à l'amour*" visent les plus jeunes générations mais parviennent-elles à atteindre la totalité des femmes ?

Si les équipes des centres d'I.V.G. nous ont permis de recueillir des informations concernant le vécu de femmes qui utilisent cette méthode et de médecins qui en assurent la réalisation, il nous importe de savoir maintenant si notre étude au C.M.S.F. du C.H.R.U. de Grenoble nous apportera les mêmes éclairages.

A N N E X E 1

PRINCIPALES DISPOSITIONS LIEES A L'I.V.G. MEDICALE.

A - REGLEMENTATION

- 1 - Avis du Comité Consultatif National d'Ethique du 16.12.1987.
- 2 - Arrêté du 22.11.1988 faisant figurer le principe actif des comprimés de Mifégyne® 200 mg sur le Tableau A, liste I, Toxiques (J.O. du 12 janvier 1989, p. 465).
- 3 - Arrêté relatif à la détention, distribution et administration de la spécialité Mifégyne® 200 mg - comprimés, du 28.12.1989 (J.O. du 12 janvier 1989, p. 465).
- 4 - Arrêts de confirmation par le Conseil d'Etat de la légalité de l'I.V.G. médicale et de l'A.M.M. du R.U. 486, en date des 17 octobre 1990, 21 décembre 1990 et 21 janvier 1991.
- 5 - Interdiction en date du 19 avril 1991 de recourir à l'I.V.G. chimique en ce qui concerne d'éventuelles patientes de plus de 35 ans et/ou qui fument depuis plus de deux ans (décision des commissions d'A.M.M. et de pharmacovigilance du Ministère des Affaires Sociales et de la Solidarité).

B - COMMERCIALISATION

- 1 - Demande de complément d'information par la Commission d'A.M.M. du 15 janvier 1988.
- 2 - Obtention de l'A.M.M. le 23 septembre 1988.
- 3 - Officialisation de l'A.M.M. le 15 octobre 1988.
- 4 - Mise en demeure adressée aux Laboratoires ROUSSEL le 28 octobre 1988.
- 5 - Arrêté du 3 novembre 1988 fixant le forfait I.V.G. médicale (J.O. du 16 novembre 1988).

6 - Arrêté du 20 février 1990 modifiant le prix des soins et hospitalisation afférant à l'I.V.G. médicale (J.O. du 25 février 1990, p. 2452).

7 - Arrêté du 22 février 1990 portant inscription de la spécialité 556 4730 Mifégyne® 200 mg (mifépristone) sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics (J.O. du 25 février 1990, p. 2452).

8 - Rectificatif d'A.M.M. du 13 avril 1990 apportant les précisions sur la délivrance, l'identification, la finalité du médicament et sur la désignation du titulaire de l'A.M.M. .

9 - Rectificatif d'A.M.M. en date du 6 mai 1992.

10 - Loi Huriet sur les essais cliniques n° 88 1138 du 20 novembre 1988, publiée au J.O. du 22 décembre 1988.

TROISIEME PARTIE

III - ETUDE DE L'APPLICATION PRATIQUE DE L'I.V.G. MEDICALE AU C.M.S.F. DU C.H.R.U. DE GRENOBLE.

Faisons au préalable une présentation de ce Centre : le C.M.S.F. est une structure d'accueil, d'information, de consultation et de pratique de l'interruption volontaire de grossesse créé en 1975. Il est dirigé depuis 1977 par le Professeur BERNARD, Chef de Service de Gynécologie à l'Hôpital Nord de Grenoble, C.H.R.U. (72). Situé au Rez-de-Chaussée Haut de l'Hôpital A. Michallon, ce service dispose de locaux pour l'accueil, les consultations, l'hospitalisation de jour et les interventions. Il comprend sept lits.

L'équipe de ce Centre d'orthogénie est la suivante :

- 1 médecin gynécologue à temps plein,
- 2 médecins gynécologues vacataires intervenant chaque jour,
- 1 surveillante,
- 4 infirmières,
- 1 assistante sociale,
- 2 secrétaires,
- 1 hôtesse,
- 1 médecin psychiatre,
- 2 psychologues,
- 2 agents hospitaliers (dont 1 brancardier),
- 1 kinésithérapeute.

Au terme de 17 ans d'exercice, on peut établir un bilan des activités de ce Centre.

Depuis 1978, il s'est ouvert un Centre de lutte contre la stérilité. Les couples peuvent donc avoir accès à la fécondation in vitro (F.I.V.), mais aussi être suivis en insémination artificielle avec donneur (I.A.D.) ainsi qu'en insémination artificielle avec conjoint (I.A.C.). L'équipe médicale est en étroite liaison avec le Centre d'Etude et de Conservation du Sperme (C.E.C.O.S.).

Pour gérer les crises que traversent les couples, des consultations de conseil conjugal sont proposées. Mais on y assure aussi des consultations médicales de planification, de gynécologie, de sexologie. Elles permettent d'informer les femmes, y compris les adolescentes, en matière de contraception. (L'équipe du C.M.S.F. peut intervenir dans les établissements secondaires et universitaires de Grenoble) (72).

Les femmes enceintes y sont accueillies pour se préparer, tant corporellement que psychologiquement, à leur accouchement. Les patientes en pré-ménopause peuvent être aussi aidées par l'équipe à accepter et vivre leur nouvelle situation.

Cependant l'activité principale du Centre consiste en l'interruption volontaire de grossesse, à raison de six par jour et de trois par semaine sous relaxation. Les méthodes mises en oeuvre sont :

- l'aspiration sous anesthésie générale,
- l'aspiration sous relaxation,
- l'aspiration avec analgésie (D.Z.A.),
- et plus récemment le R.U. 486, sujet de notre étude.

Ajoutons que l'équipe de ce Centre propose un suivi tant médical que psychologique aux femmes qui ont subi une I.V.G. .

C'est dans ce Centre Médico-Social de la Femme, rattaché au C.H.R.U. de Grenoble que nous avons choisi de réaliser notre étude. Nous tenterons de prendre la mesure des implications physiques, psychologiques et administratives de l'utilisation du R.U. 486 dans l'I.V.G. .

En développant le protocole d'application du R.U. 486 tel qu'il est réalisé dans ce Centre, en recueillant les avis et en recensant les difficultés auxquelles le personnel est soumis, il sera peut-être possible de rendre compte de l'expérience acquise par l'équipe. Parallèlement un questionnaire, élaboré par nos soins, a été remis aux patientes devant subir une I.V.G. médicale.

A l'issue de cette étude et après confrontation avec les résultats enregistrés précédemment en d'autres centres, nous pourrions émettre quelques hypothèses quant au choix et à acceptation du R.U. 486. .

A - PROTOCOLE ADOPTE AU C.M.S.F. DE GRENOBLE.

1 - Les critères d'orientation.

Alarmées par un retard de règles, les femmes qui ne souhaitent pas poursuivre une grossesse peuvent être amenées à consulter leur médecin généraliste ou leur gynécologue habituel. Celui-ci réalise alors un examen gynécologique de sa patiente et pour s'assurer qu'elle est bien enceinte, lui ordonne aussitôt un dosage de β HCG à réaliser en laboratoire d'analyses médicales.

Un taux d' β HCG supérieur à 5 UI/l lui permet donc de diagnostiquer un état de grossesse. La connaissance de la date du 1er jour des dernières règles ainsi que du taux de β HCG vont lui permettre de dater cette grossesse en jours ou semaines d'aménorrhée. Il s'assure donc, avant de donner son accord pour la réalisation d'une I.V.G., que sa patiente n'est pas sortie du cadre légal de douze semaines d'aménorrhée.

Si celle-ci est enceinte de moins de six semaines d'aménorrhée, il peut lui proposer comme technique d'I.V.G., à moins qu'elle n'en ait déjà exprimé le souhait, le R.U. 486 ou Mifégyne®. Toutefois, en cas de suspicion de G.E.U., il demandera à sa patiente de réaliser une échographie.

Cette forme d'I.V.G. ne devant être réalisée selon la loi que dans un des centres d'orthogénie agréés, le médecin adresse alors sa cliente au C.M.S.F. de Grenoble. Il aura pris soin de lui remettre une ordonnance sur laquelle il aura porté le nom de la patiente, le nombre de jours d'aménorrhée, son taux de β HCG et mentionné son désir de prendre le R.U. 486.

D'autres femmes préfèrent téléphoner directement au Centre pour prendre un rendez-vous de consultation. Elles entrent alors en communication avec une secrétaire qui demandera à son interlocutrice la date du premier jour de ses dernières règles. Elle en déduira le nombre de semaines ou jours d'aménorrhée et, en conséquence, l'informerá si l'I.V.G. est possible ou non. Dans le premier cas elle lui ordonnera de faire effectuer un dosage de β HCG.

Depuis la mise en place de l'I.V.G. médicale, la secrétaire peut proposer, outre l'aspiration, cette méthode, à condition que l'âge de la grossesse n'excède pas quarante deux jours d'aménorrhée au jour de la visite au Centre. Aux dires de l'une de ces secrétaires, celles-ci ont éprouvé quelques difficultés à présenter ce type de choix. Les raisons en sont multiples : l'inconnu que constitue une nouvelle méthode, l'existence de saignements très abondants, les effets à long terme du R.U. 486. Mais elle avoue les réticences des premiers temps de l'ensemble du personnel vis-à-vis de cette innovation. Au bout de quelques mois, cette méthode étant devenue familière, les secrétaires la proposèrent plus facilement et se sont habituées à l'introduction de cette nouvelle méthode qui n'a pas réellement compliqué leur travail.

Pour en revenir à cette prise de contact par téléphone, ces secrétaires exposent donc les deux méthodes aux patientes qui font connaître leur choix au terme de cette conversation. Leur rendez-vous est alors pris pour la méthode adoptée.

2 - La première consultation au Centre de Grenoble.

La patiente va donc se présenter au Centre, munie de ses résultats d'analyse médicale, d'une éventuelle échographie et s'il y a lieu de l'ordonnance de leur gynécologue ou médecin familial.

a - La lecture de la notice explicative de la méthode chimique (annexes 3 et 4 p. 126-127).

La surveillante remettra à la patiente une notice explicative éditée par les Laboratoires ROUSSEL qu'elle pourra

consulter attentivement pour s'informer de cette méthode. Si elle n'a pas été auparavant mise au courant par son médecin, une amie ou par un magazine, elle prend alors connaissance d'un certain nombre de données. La première page de ce formulaire tend en effet à lui expliquer comment le R.U. 486 agit et lui indique l'obligation d'associer un analogue de PG, 36 à 48 heures après la prise des trois comprimés de Mifégyne®. Il mentionne aussi les contre-indications du R.U. et des PG, notamment celles qui touchent à l'utilisation de cette méthode chez les fumeuses de plus de 35 ans et chez les femmes qui ont des antécédents cardiovasculaires. Il y est précisé également les effets indésirables que sont les métrorragies, les douleurs abdominales, les nausées et vomissements. A cela s'ajoute un taux d'échec dans environ 5 % des cas qui nécessitent une visite de contrôle de 12 à 15 jours après l'absorption du R.U. ainsi que l'existence d'une foetotoxicité. L'obligation de procéder à une aspiration est enfin rappelée, en cas d'échec.

Cette notice d'information est destinée, semble-t-il, à prévenir surtout la patiente des limites de la méthode, de sorte que dès ce stade, celle-ci ne peut ignorer les risques qu'elle encourt pour elle-même et pour le fœtus qu'elle porte.

A la deuxième page, le déroulement pratique de la méthode est exposé, tel que nous le rapportons ci-après.

b - La consultation médicale du gynécologue.

A l'issue de sa lecture, la patiente est reçue par le gynécologue auquel elle peut demander des éclaircissements.

Après avoir pris connaissance des documents que lui a apportés la patiente, le médecin note son âge, sa situation de famille, le nombre de ses enfants. Il s'enquiert brièvement de ses raisons d'interrompre sa grossesse. Il se renseigne sur la forme de contraception éventuellement suivie. Il lui est alors nécessaire de connaître ses antécédents familiaux et médicaux ainsi que le

nombre de cigarettes fumées par jour. Il peut lui contre-indiquer le R.U. pour l'une, ou l'une et l'autre de ces deux raisons.

En tout état de cause le gynécologue aborde ensuite le problème d'une contraception ultérieure, de façon à éviter un nouveau recours à l'I.V.G..

Il procède ensuite à un examen gynécologique de sa patiente qui lui permettra, en plus de la connaissance du taux de β HCG et de la date du premier jour des dernières règles, de préciser l'âge de la grossesse. Il peut contre-indiquer alors le R.U. 486, sa patiente ayant dépassé le délai de 42 jours d'aménorrhée. Cet examen vise aussi à exclure une G.E.U. . En cas de suspicion, il demandera à l'intéressée de réaliser une échographie.

Finalement, ce n'est que dans les conditions d'une G.I.U. n'excédant pas les 42 jours d'aménorrhée chez des femmes de moins de 35 ans et qui ne fument pas plus de 10 cigarettes/jour que ce médecin autorisera l'I.V.G. par R.U. 486.

Avant de quitter sa patiente, le médecin prescrira un ensemble d'examens et d'analyses à réaliser quelle que soit la méthode d'interruption de grossesse choisie. Il s'agit entre autres de déterminer le taux de prothrombine (TP), le taux de céphaline kaolin (TCK), ainsi que le groupe sanguin. En effet, la connaissance de ces données est capitale dans les cas où une transfusion sanguine, un curetage hémostatique seraient nécessaires. A cela s'ajoute l'examen plus spécifique à la méthode chimique qu'est l'identification du groupe Rh de la patiente. Il sera indispensable de prévenir l'immunisation Rh si elle appartient au groupe Rh- . Enfin, le laboratoire devra rechercher les agglutinines irrégulières pour s'assurer de leur absence.

c - L'entretien psychologique.

Avant de prendre la décision définitive d'interrompre la grossesse et d'opter pour la voie chimique, la patiente dispose d'un délai de réflexion de sept jours, imposé par la loi. A la suite de sa visite chez le gynécologue, un entretien

psychologique obligatoire lui est proposé. Conduit par une conseillère conjugale ou par un psychologue, ce dernier vise à cerner "*l'état de détresse*" de l'interlocutrice ; il n'est ni "*répressif*" ni "*encourageant*", comme le précise le Docteur LEBRETON du C.M.S.F. de Grenoble (72). Un climat de confiance doit s'établir, de sorte que la patiente et son conjoint, s'il est présent, puissent s'exprimer librement. Le couple peut prendre conscience de problèmes sous-jacents à cette grossesse et du sens de cette I.V.G. dans leur vie. Un suivi psychologique peut être proposé à l'issue de l'I.V.G. .

d - La visite de l'assistante sociale.

La patiente peut consulter une assistante sociale pour résoudre des problèmes sociaux, juridiques, demander éventuellement une aide médicale. Cette dernière peut s'occuper des mineures sous tutelle et des étrangères en situation irrégulière (72).

Si l'I.V.G. et la méthode médicale sont retenues à l'issue de ces divers entretiens, la patiente prend alors un rendez-vous pour les seconde et troisième consultations au Centre.

3 - La seconde consultation.

Le délai de réflexion de sept jours expiré, la patiente se présente de nouveau au Centre avec ses résultats d'analyse médicale. La surveillante en prend connaissance et juge alors si la prise des trois comprimés de Mifégyne® peut être effectuée. Toute anomalie doit en effet aboutir à l'abandon de cette méthode. Il faut noter ici qu'un certain nombre de patientes ne viennent pas prendre leurs comprimés pour des raisons qui seront examinées par la suite lors de l'étude des dossiers.

La femme confirme son option pour une I.V.G par R.U. . Elle signe alors une lettre de consentement (annexe 2 p.125) qui l'avertit à nouveau du pourcentage d'échec, des risques encourus

en cas de poursuite de la grossesse après l'absorption des trois comprimés de R.U. 486. En cas d'échec, elle devra recourir à la méthode chirurgicale.

Cette lettre est contresignée par la surveillante du Centre et décharge les Laboratoires ROUSSEL de toute responsabilité en cas de non observation de ses recommandations.

La patiente absorbe elle-même les trois comprimés de 200 mg de Mifégyne® en présence de la surveillante du C.M.S.F. (l'âge de la grossesse ne doit pas excéder ce jour là sept semaines soit 49 jours d'aménorrhée). Après cette absorption, la personne quitte le Centre et doit s'abstenir pendant 48 heures de fumer et de boire de l'alcool.

4 - Troisième consultation.

Au terme de ces 48 heures, elle se présente au Centre entre 8 et 9 heures du matin.

La surveillante et les infirmières l'accueillent et la conduisent dans une chambre individuelle. Pour reprendre les termes du Docteur LEBRETON, *"il existe une coordination entre les différentes personnes recevant les femmes de façon à assurer une bonne compréhension et prise en charge"* (72). La surveillante note aussitôt sur la feuille de surveillance des infirmières les symptômes que la patiente a pu ressentir depuis sa dernière visite. Elle a pu émettre des caillots lorsqu'elle était à son domicile. Même s'il est probable qu'elle ait déjà expulsé chez elle, l'association de l'analogue de PG sera quand même faite.

A leur tour, les infirmières prennent son pouls et sa tension artérielle. Environ une demi-heure après son arrivée, l'analogue de PG lui est administré. Antérieurement une infirmière du Centre injectait 0,250 mg de Nalador. A une date plus récente, celle-ci n'injectait plus que 0,125 mg du même produit. Mais depuis le mois de juin 1992, le C.M.S.F. prescrit et fait absorber aux personnes qui ont pris le R.U. 486 deux comprimés de 200 µg de misoprostol (Cytotec®) en raison des récents accidents cardiovasculaires.

La patiente restera allongée pendant la prise de la PG et durant les heures qui suivent. Toutes les demi-heures au début, puis toutes les heures ensuite une infirmière viendra lui reprendre le pouls et la tension artérielle. Elle inscrira ces données sur la feuille de surveillance marquée du nom de l'intéressée et sur laquelle auront été préalablement portés les résultats des examens d'analyses médicales ainsi que les remarques de la surveillante.

Pendant tout ce temps, les symptômes qu'elle pourrait éventuellement manifester, tels que nausées, vomissements, malaises, contractions, saignements, émissions de caillots et douleurs, seront indiqués sur cette feuille. Il est alors possible de lui prescrire, avec l'accord d'un gynécologue, des analgésiques périphériques ou opiacés.

Au début de l'utilisation de cette méthode, les infirmières, ainsi que la surveillante ont été quelque peu déroutées par cette innovation qui ne ressemble en rien à ce qu'elles avaient connue précédemment. R.U. ne fait pas appel à un acte de soin habituel.

Conformément à la loi, ce Centre de Grenoble dispose des moyens de surveillance et de réanimation cardiovasculaires, il possède des sprays pour le traitement des spasmes coronariens tels que le Natispray®. En fin de matinée et avant le départ de la patiente, le gynécologue vient constater si l'expulsion a bien eu lieu, objectivée par l'émission de caillots et de débris ovulaires. De même que les infirmières, ce médecin spécialiste intervient de manière différente dans cette méthode. Le Docteur LEBRETON a l'impression de moins bien connaître les femmes désirant bénéficier du R.U. 486, comme si elles lui échappaient, alors qu'elle n'avait jamais éprouvé de sensation semblable au sujet des patientes qui ont subi la méthode instrumentale. Avec la forme classique d'interruption, le gynécologue a un rôle plus actif, il réalise l'avortement tandis que dans la situation nouvelle du recours au médicament, il constate seulement si l'expulsion s'est réalisée ou non. Lors de l'aspiration émergent angoisses et sentiments, que les patientes communiquent à leur gynécologue.

Avec le R.U. le gynécologue intervient en fin d'hospitalisation, le contact n'est pas le même.

Mais fréquemment les femmes expulsent "*at home*" après avoir quitté le Centre entre 12h30 et 14h30. Il arrive même qu'elle partent plus tard, vers 16 ou 17 heures parce qu'elles souhaitent rester plus longtemps sous surveillance.

En général elles partent munies d'une ordonnance prescrivant du Méthergin®. Certaines ont déjà pu se voir administrer quelques gouttes de ce médicament durant les heures passées au Centre. Le Méthergin® est un ocytocique et antihémostatique utérin dont la D.C.I. est la méthylergométrine (dérivé de l'ergot de seigle). Il se présente sous forme de soluté buvable administré à raison de 10 à 20 gouttes, trois fois par jour ; il est utilisé en cas d'hémorragies utérines importantes comme on le constate souvent dans l'application de cette méthode (125).

Figure aussi sur cette ordonnance, une pilule séquentielle Ovanon®, oestroprogestatif combiné normodosé (lynestrénol et éthinyloestradiol). C'est une pilule à forte activité oestrogénique réservée à la contraception de courte durée (environ quinze jours) (125).

Lorsque l'oestroprogestatif ne peut être proposé pour des raisons médicales ou parce que la patiente souhaite disposer d'autres moyens contraceptifs, il peut être prescrit un D.I.U..

On conseille à ces femmes de ne pas s'éloigner du Centre jusqu'à la consultation de contrôle, de sorte, qu'en cas de difficultés, elles puissent téléphoner ou revenir. Par exemple, en cas de métrorragies très abondantes, un curetage hémostatique peut s'avérer nécessaire ; la patiente sera alors adressée au service de gynécologie obstétrique de l'Hôpital Nord de Grenoble.

Comme l'efficacité de la méthode n'est pas de 100%, une visite de contrôle est indispensable, dans un délai de quinze jours.

5 - La visite de contrôle.

Son rôle essentiel est de vérifier la vacuité utérine, c'est-à-dire l'absence de sac ovulaire intra-utérin. La patiente aura donc

effectué auparavant un dosage de β HCG et le gynécologue procédera à un examen clinique. Ces deux éléments constituent les critères d'évaluation.

Durant les quinze jours qui auront précédé cette dernière visite, la patiente aura eu à surveiller ses saignements et éventuellement l'émission de caillots sanguins. Cette surveillance permet au gynécologue de préciser la durée des métrorragies ainsi que la date éventuelle d'expulsion. Le jour de la visite, il ne devrait plus y avoir de métrorragies, sauf quelques saignements minimes dont il faudra s'assurer de la disparition dans les jours qui suivent. Par contre, si la patiente se plaint de métrorragies, le gynécologue doit alors craindre un échec de la méthode.

En fait trois éventualités peuvent se présenter au moment de cette visite de contrôle :

- une expulsion complète s'est produite : il y a disparition des signes cliniques de la grossesse et le dosage des β HCG plasmatiques inférieur à 200 UI confirme le succès de la méthode,

- l'expulsion ne s'est pas faite, mais la grossesse est arrêtée : on note des saignements peu abondants, un volume encore augmenté de l'utérus et une absence de baisse nette des β HCG. L'échographie montre une rétention ovulaire qui confirme l'échec de la méthode. Un geste chirurgical devra donc être effectué ultérieurement,

- on est en présence d'une grossesse évolutive avec peu ou pas de saignements et d'un examen clinique normal. Ce dernier cas constitue aussi un échec de la méthode ; on y remédiera encore par un geste chirurgical tel que l'aspiration.

Au cours de ces contrôles, le médecin se renseigne ensuite sur différents symptômes que la patiente pourrait avoir ressentis pendant cette dernière quinzaine, tels que douleurs dans le bas ventre ou dans les reins, fièvre, fatigue, nausées... Il se préoccupe aussi de savoir si elle a repris des relations sexuelles avec son partenaire et se soucie de connaître l'opinion qu'elle s'est faite de son I.V.G. .

Au terme de cette visite, ce spécialiste prescrit, avec l'accord de la patiente, un oestroprogestatif définitif ou toutes autres méthodes contraceptives. Il peut procéder à la pose d'un D.I.U. .

Dans ses grandes lignes, le protocole que suit le C.M.S.F. du C.H.R.U. de Grenoble est très semblable à celui qui est adopté dans les autres centres agréés. Le tableau récapitulatif ci-joint en présente les séquences. De fait, comme on a pu le constater au cours de cette étude, la législation de la méthode médicale est très stricte ; elle a en quelque sorte mis le R.U. 486 dans un carcan rigide.

On a pu constater que l'application de cette méthode chimique a dans les premiers temps quelque peu surpris et dérouté, pour des motifs divers, le personnel du Centre. Même si certaines difficultés et réticences vis-à-vis de cette méthode ont été surmontées, il n'en reste pas moins que les rôles joués par cette équipe sont différents de ceux observés lors des aspirations. Les gynécologues ne deviennent-ils pas des accompagnateurs, présents pour la prise des comprimés, pour vérifier et contrôler ultérieurement si l'expulsion s'est bien réalisée ? (l'I.V.G. chimique se fait plus "entre femmes" et se fonde moins sur une prise en charge médicale).

Quoi qu'il en soit, s'interroger sur la mise en oeuvre de cette nouvelle méthode d'avortement, c'est bien sûr devoir aussi donner la parole aux femmes concernées afin de mieux cerner leur vécu. Tel est par exemple le point de vue de l'équipe du C.I.V.G. de l'Hôpital Saint Jacques à Nantes (41). Aussi avons-nous eu le souci de le faire en mettant en place au C.M.S.F. de Grenoble un questionnaire dont voici la présentation.

<p>1ère consultation</p>	<p>Jour moins 7 : grossesse inférieure à 42 jours ou 6 semaines d'aménorrhée.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Demande d'une I.V.G. par le R.U. 486 de la part d'une patiente adressée ou non par un médecin généraliste ou par un gynécologue. - Lecture de la notice explicative concernant la méthode et compréhension de ses limites. - Consultation d'un gynécologue : + anamnèse + examen gynécologique + confirmation de la G.I.U. (dosage des βHCG) + critères d'inclusion pour la méthode. - Entretien psychologique. - Consultation possible d'une assistante sociale. - Respect du délai de 7 jours de réflexion avant la 2ème consultation.
<p>2ème consultation</p>	<p>Jour 0 : grossesse inférieure à 49 jours ou 7 semaines d'aménorrhée.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Confirmation de la demande de l'I.V.G. médicale : + signature de la lettre de consentement. - connaissance du groupe sanguin, TP, TCK, absence d'agglutinines irrégulières. - prise des trois comprimés de 200 mg de R.U. 486. - retour au domicile.
<p>3ème consultation</p>	<p>Jour 2 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prévention de l'immunisation Rh si nécessaire. - Administration de deux comprimés de 200 μg de Cytotec®. - Surveillance médicale de la personne allongée pendant au moins trois heures. - Prescription d'une contraception orale.
<p>4ème consultation</p>	<p>Jour 12 à jour 15 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vérification de l'efficacité de la méthode, objectivée par une expulsion complète. + prise en compte d'un récent dosage de βHCG, + Examen gynécologique, + Echographie de contrôle en cas de doute. - Prescription d'une contraception orale définitive ou d'une autre méthode contraceptive. Pose d'un D.I.U. possible.

TABLEAU n° 7

**TABLEAU RECAPITULATIF DU DEROULEMENT DE LA METHODE
AU C.M.S.F. DE GRENOBLE.**

A N N E X E 2



N° du dossier

Docteur,

- ◆ Je soussignée vous confirme que j'ai décidé d'interrompre ma grossesse ainsi que la loi m'y autorise.
- ◆ J'accepte que vous m'administriez à cette fin la MIFEGYNE (mifépristone) 200 mg comprimés.
- ◆ Je reconnais avoir pris connaissance du document d'information qui m'a été expliqué et remis.
- ◆ J'ai compris :
 - que la prise de MIFEGYNE (mifépristone) doit impérativement être suivie, 36 à 48 heures plus tard, de l'administration d'une prostaglandine, sous surveillance médicale. Celle-ci s'effectuera au centre d'I.V.G.
 - que la visite de contrôle 8 à 12 jours après la prise de MIFEGYNE (mifépristone) est indispensable et obligatoire.

Je sais que cette méthode n'est pas efficace à 100 %, de sorte que, en cas d'échec, l'interruption de grossesse ne pourra être obtenue que par des moyens chirurgicaux.

- ◆ Je suis avertie que si, malgré vos recommandations, je décidais, en cas d'échec, de mener ma grossesse à terme, l'enfant et/ou moi serions susceptibles d'encourir les risques mentionnés par le fabricant dans le document qui m'a été remis et que vous m'avez clairement exposés et notamment des malformations du foetus ou de l'enfant.

A _____ le _____ 19

Signature précédée de "Lu et approuvé"

Spécimen réservé aux médecins et pharmaciens, ne peut être reproduit ou diffusé.

Les 3 comprimés de Mifégyne 200 mg ont été pris le _____
 en ma présence par Mme, Mlle _____
 Le Médecin Prescripteur du Centre IVG (nom, prénom) _____

Cachet

Coller ici
le 1er volet de l'étiquette
de la boîte de Mifégyne.

Nom complet de la patiente _____ Prénom _____

A N N E X E 3

et faites vous expliquer par le médecin les points qui ne vous paraissent pas clairs.

le médecin vous fera signer un formulaire attestant que vous avez lu et compris cette notice.

◆ INFORMATION DESTINÉE AUX PATIENTES ◆

La Mifégyne est un médicament qui bloque l'action de la progestérone, hormone du maintien de la grossesse. La Mifégyne permet donc l'interruption de la grossesse. Son action nécessite toutefois d'être complétée, 36 à 48 heures plus tard, par celle d'une prostaglandine, substance qui augmente les contractions de l'utérus. L'administration de trois comprimés de Mifégyne, suivie 36 à 48 heures plus tard d'une prostaglandine, permet dans 95% des cas l'arrêt de la grossesse. *Pour cela, vous devez prendre les comprimés de Mifégyne moins de 49 jours après le premier jour de vos dernières règles* (la consultation au cours de laquelle on vous a remis ce document a donc eu lieu moins de 42 jours après le premier jour de vos dernières règles).

L'EMPLOI DE LA MIFÉGYNE NE PEUT SE FAIRE QUE DANS LE RESPECT DES RÈGLEMENTS EN VIGUEUR CONCERNANT L'INTERRUPTION VOLONTAIRE DE GROSSESSE (LOIS DE 1975 ET 1979).

La Mifégyne ne doit pas être utilisée dans les cas suivants :

- si la grossesse n'est pas confirmée.
- en cas de suspicion de grossesse extra-utérine.
- si le premier jour des dernières règles date de plus de 50 jours.
- en cas d'insuffisance surrénale, d'anomalie de la coagulation sanguine ou de prise de médicament anticoagulant, de maladie chronique (diabète traité à l'insuline, insuffisance rénale, insuffisance hépatique).
- en cas de traitement prolongé par les corticoïdes.
- chez les fumeuses de plus de 35 ans.
- en cas de contre-indication à l'emploi de prostaglandines, et notamment en cas d'antécédents cardio-vasculaires tels que l'angine de poitrine.
- de plus, chez les femmes de plus de 35 ans, ou chez les femmes fumant régulièrement, cette méthode n'est pas recommandée.
- si vous fumez occasionnellement, vous devez impérativement ne pas fumer les jours précédant l'administration des prostaglandines, ainsi que le jour même.

L'interruption de la grossesse par la Mifégyne comporte des limites et implique des contraintes que vous devez connaître :

ⓘ La prise de la Mifégyne doit impérativement être suivie, 36/48 heures plus tard, de l'administration d'une prostaglandine, de façon à obtenir l'efficacité maximale de la méthode.

ⓘ La méthode n'est pas efficace à 100%, et vous ne pouvez pas, par vous-même, juger de l'efficacité de la méthode. En effet, les saignements utérins qui se produiront ne sont pas une preuve d'efficacité et l'expulsion de l'œuf qui survient souvent quelques heures après la prise de prostaglandine peut être incomplète. Vous devez donc vous soumettre obligatoirement à une consultation de contrôle, 8 à 12 jours après la prise de la Mifégyne, de façon à vérifier que votre grossesse a bien été interrompue.

En cas d'échec (environ 5%) l'interruption de la grossesse ou l'évacuation des débris placentaires ne peuvent être obtenues que par des moyens chirurgicaux.

ⓘ Comme lors de toute interruption de grossesse, des saignements utérins (métrorragies) surviennent dans la quasi totalité des cas. Ils sont parfois très abondants, pouvant alors nécessiter un traitement d'urgence. Vous ne devez donc pas vous éloigner du centre prescripteur jusqu'à la consultation de contrôle, et le médecin vous indiquera où téléphoner et où vous rendre en cas de besoin.

ⓘ Des douleurs abdominales justifiant un traitement, des nausées, des vomissements, de la diarrhée, des malaises, surviennent dans certains cas après l'administration de prostaglandine. Celle-ci doit donc être suivie d'une surveillance de quelques heures dans le centre prescripteur.

ⓘ La consultation de contrôle permet de vérifier que la grossesse est interrompue. En effet, si la grossesse continuait après prise de Mifégyne et de prostaglandine, le fœtus ou l'enfant à naître serait susceptible d'être malformé.

ⓘ La survenue d'une nouvelle grossesse est possible immédiatement après l'interruption de la grossesse : si vous ne souhaitez pas une nouvelle grossesse, une contraception devra être mise en route précocement.

ⓘ Si vous êtes d'un groupe sanguin rhésus négatif, la prévention de l'immunisation rhésus doit être pratiquée.

ⓘ Si des cas graves d'accidents cardio-vasculaires (chez des femmes fumant plus de 10 cigarettes par jour et âgées de plus de 30 ans) ont été signalés après administration d'une prostaglandine par voie intramusculaire, tel n'a pas été le cas jusqu'à présent avec les prostaglandines préconisées dans ce protocole. En conséquence, par mesure de prudence, cette méthode est contre-indiquée chez les fumeuses de plus de 35 ans, et chez les femmes ayant des antécédents cardio-vasculaires.

A N N E X E 4

◆ **DEROULEMENT PRATIQUE DE LA METHODE** ◆

◆ **Jour 0** →

Jour de la première consultation

--	--	--

Vous demandez une IVG.

Le premier jour des dernières règles date de 42 jours au plus.

A partir de ce jour 0, vous avez une semaine de délai de réflexion (conformément à la loi sur l'IVG).

◆ **Jour 7** →

Une semaine plus tard : 2ème étape

--	--	--

Vous confirmez votre demande d'IVG.

Vous n'avez pas de contre-indication à l'emploi de la Mifégyne et de la Prostaglandine. Vous avez lu la notice d'information sur la Mifégyne, vous avez obtenu les précisions complémentaires que vous souhaitez et vous avez signé le formulaire attestant que vous êtes informée.

Vous avalez 3 comprimés de Mifégyne en présence du médecin.

Vous rentrez chez vous avec un nouveau rendez-vous 36-48 heures plus tard, en sachant où téléphoner et où vous rendre en cas de nécessité.

Les saignements utérins commencent habituellement un ou deux jours plus tard.

◆ **Jour 9** →

--	--	--

Vous revenez au centre prescripteur.

La Prostaglandine est administrée (par voie vaginale ou orale).

Vous restez au repos pendant quelques heures, puis, vous rentrez chez vous avec, le cas échéant, une ordonnance de contraceptif oral.

L'expulsion de l'œuf se produit pendant que vous êtes dans le centre, ou dans les jours qui suivent.

Les saignements persistent habituellement jusqu'à la consultation de contrôle.

◆ **Jour 15-19** →

--	--	--

Consultation de contrôle.

Vous revenez au centre prescripteur pour la consultation de contrôle : le médecin vérifie que l'expulsion est complète. En cas de grossesse persistante ou d'expulsion incomplète, le prescripteur vous recommandera une technique chirurgicale (aspiration).

B - PRESENTATION DE NOTRE ETUDE.

1 - Contexte de notre étude.

L'élaboration du questionnaire a pu bénéficier de la contribution d'une psychologue du C.M.S.F. de Grenoble. A l'issue d'une réunion de l'ensemble du personnel de ce centre, il a été décidé que les secrétaires glisseraient un questionnaire vierge dans le dossier des personnes qui choisiraient cette méthode. Ce formulaire leur serait remis au cours de la troisième consultation, en milieu de matinée. Lors de la réunion il était apparu qu'il était préférable qu'il soit remis par mes soins. Effectuant alors ma cinquième année Hospitalo-Universitaire de Pharmacie, il m'était possible de suivre ces recommandations. Malheureusement j'ai été mise dans l'impossibilité matérielle d'effectuer une telle démarche au cours de ma sixième année de Pharmacie en raison d'un stage à plein temps effectué en officine. Ce sont donc, soit les infirmières, soit la surveillante qui présentèrent ce questionnaire aux patientes par la suite.

Dans les jours qui suivirent cette réunion, plus précisément le 1er avril 1991, ce questionnaire a été mis en circulation. En raison du petit nombre de femmes qui ont recours au R.U. 486, il a été nécessaire de poursuivre cette enquête jusqu'au 1er octobre 1992 pour être plus significative.

Le questionnaire proposé a respecté l'anonymat des personnes enquêtées. En conservant cette discrétion il m'a été possible de le compléter et d'y joindre certaines informations, sur les visites de contrôle notamment, et quelques indications relatives à la feuille de surveillance médicale.

2 - Présentation du questionnaire.

Ce questionnaire a été élaboré de façon à apprendre comment était vécue, tant sur le plan physique que psychologique, cette méthode. Nous avons donc choisi de suivre la progression chronologique de la méthode pour établir ce document. Ainsi

aborde-t-il en premier lieu les raisons du choix du R.U. 486, puis la connaissance que les femmes pouvaient avoir ou non de cette méthode. Nous avons ensuite posé des questions relatives à la seconde consultation, qui portent sur la façon dont la prise des trois comprimés est vécue. Nous avons demandé aussi aux femmes de nous décrire ce qu'elles avaient ressenti, physiquement et psychiquement au cours de la période consécutive à cette prise de comprimés. De même, nous les avons questionnées sur ce qu'elles éprouvaient depuis la prise de la PG. Pour terminer, nous avons cherché à savoir ce qu'elles pensaient de cette méthode médicale en cours d'application.

Ce questionnaire étant remis lors de la troisième consultation, nous n'avons pas pu aborder les aspects relatifs à la quatrième consultation. Mais en étudiant les dossiers après que le contrôle ait été effectué, il nous a été possible de combler cette lacune et de savoir si la méthode avait connu le succès ou l'échec. Enfin, nous avons ajouté à ces questions un ensemble de paramètres généraux, relatifs au profil socio-professionnel, qui nous ont permis de mieux caractériser les personnes interrogées.

Un exemplaire type de ce questionnaire complète ici ces quelques informations.

Question n° 4 : Quand vous avez appris que la prise de R.U. 486 s'accompagnait de saignements prolongés et abondants :

- cela n'a absolument pas remis en cause votre décision :

oui non

- vous avez failli revenir sur votre décision :

oui non

- vous avez abandonné R.U. 486 :

oui non

II - QUESTIONS RELATIVES A LA SECONDE CONSULTATION AU C.M.S.F. : PRISE DES TROIS COMPRIMES DE R.U. 486.

Question n° 5 - Vous abandonnez R.U. 486, car vous appréhendez la prise de comprimés, pour vous orienter vers une aspiration :

oui non

Question n° 6 - Sinon, dans ce cas, la prise de comprimés :

- vous angoisse et se fait difficilement :

oui non

- ne vous pose aucun problème :

oui non

- vous vous posez de nombreuses questions quant à cette nouvelle méthode :

oui non

. Lesquelles ?

- vous éprouvez le besoin de l'assistance de la personne qui se trouve en face de vous, car vous vous sentez seule :

oui non

- vous éprouvez un autre sentiment :

oui non

.. si oui lequel ?

Question n° 13 - Les saignements vous font penser à :

- un retour des règles : oui non
- une fausse couche : oui non
- autre chose :

. est-ce un soulagement pour vous ?

- oui non

Question n° 14 - Avez-vous ressenti physiquement autre chose de particulier :

- fièvre : oui non
- malaise : oui non
- fatigue : oui non
- autres symptômes :

Question n° 15 - Vous allez quitter le C.M.S.F. ; avez-vous expulsé ?

- oui non

IV - CONCLUSION

Question n° 16 - Auriez-vous aimé rester plus longtemps au Centre ?

- oui non

Question n° 17 - Etes-vous satisfaite de R.U. 486 ? Cette méthode vous a-t-elle apporté ce que vous attendiez d'elle lors de votre choix ?

- oui non

Question n° 18 - Auriez-vous des réflexions à formuler par rapport à cette méthode ?

- les 4 consultations vous paraissent contraignantes :

- oui non

- vous n'avez pas bien supporté les douleurs, les saignements :

- oui non

- vous pensiez réagir mieux à cette méthode :

- oui non

- vous auriez aimé être plus assistée :

- oui non

- prendre les 3 comprimés n'est pas aussi simple que vous le pensiez :

- oui non

Question n° 19 - Est-ce votre première I.V.G. ?

oui

non

. sinon, quelle méthode aviez-vous antérieurement adoptée ?

. laquelle vous semble la meilleure ?

Question n° 20 - Si vous avez d'autres éléments à ajouter, auxquels je n'aurais pas pensé, pouvez-vous les indiquer ci-dessous ?

Question n° 21 - Au terme de ce questionnaire, quelles conclusions personnelles aimeriez-vous formuler ?

AGE :

- moins de 20 ans
- de 20 à 30 ans

- de 30 à 40 ans
- plus de 40 ans

SITUATION PERSONNELLE :

- mariée, sans enfant
- mariée, avec enfant
- divorcée, sans enfant
- divorcée, avec enfant

- célibataire, sans enfant
- célibataire, avec enfant
- union libre, sans enfant
- union libre, avec enfant

PROFESSION :

Avec tous mes remerciements pour votre contribution.

3 - Difficultés rencontrées au cours de l'étude et critique du questionnaire.

Abstraction faite des femmes non francophones, certaines personnes n'ont, semble-t-il, pas voulu répondre à ce questionnaire, comme nous le préciserons par la suite. On peut penser qu'elles ne voulaient pas s'attarder sur leur I.V.G. en répondant à un désir plus ou moins conscient de l'occulter. A moins que leur silence ait signifié un souci d'intimité, une pudeur de leurs sentiments et des angoisses fort compréhensibles. Cette hypothèse se fonde sur le fait aussi que certains questionnaires ne comportent pas toujours l'âge et encore moins la profession des patientes. Celles-ci cherchaient sans doute à conserver l'anonymat.

Il faut préciser qu'en élaborant ce questionnaire, nous avons pensé le présenter par trois fois aux patientes, c'est-à-dire au cours des premières, secondes et troisièmes consultations. En fait, cette démarche a semblé trop lourde à suivre : elle compliquait de façon notable le travail du personnel, le questionnaire risquait d'être égaré au cours de ces multiples échanges. Enfin était-il bienvenu d'importuner les femmes à plusieurs reprises ? Il a donc été décidé de ne le remettre qu'à la troisième consultation.

Sur le point d'être mis en circulation, il n'a pas été possible de le modifier et certaines questions sont donc inadaptées. Elles concernent notamment le problème de "l'abandon" du R.U. 486 abordé en troisième point de la question n° 4 et à la question n° 5. De toute façon, l'abandon de la méthode ne résulte pas seulement de saignements prolongés et abondants, mais aussi d'autres raisons sont apparues ultérieurement au cours de son application et sur lesquelles nous reviendrons plus tard. Quant à la question n° 5, l'expérience montre que lorsque les femmes abandonnent le R.U. 486 et refusent donc la prise de comprimés, elles ne se présentent pas au Centre ce jour-là.

En outre il aurait peut-être été préférable d'employer le terme

de notice explicative plutôt que de feuille de consentement à la question n° 2 pour ne pas créer de confusion avec la notion de lettre de consentement.

Enfin, l'injection de Nalador® a été remplacée ces derniers mois par l'absorption de deux comprimés de Cytotec® et la question n° 12 n'a pas été modifiée en conséquence. Mais il ne s'agit pas là d'un inconvénient majeur puisque ce changement n'a en rien transformé le protocole et ses suites ; dans les deux cas il s'agit toujours de l'administration de deux analogues des PG.

C - RESULTATS

Sur la période qui s'est écoulée du 01.04.1992 au 01.10.1992, 122 avortements par R.U. étaient prévus à l'issue de l'entretien téléphonique avec une des secrétaires. Seules 68 femmes ont eu un questionnaire à la 3ème consultation, les 54 autres n'ayant pas atteint ce stade du protocole. On ne pouvait pas faire abstraction de ces 54 changements de structure vu l'importance du nombre ; on a donc été conduit à étudier leur dossier pour dégager les raisons qui ont amené ces femmes à ne pas poursuivre leur choix.

1 - Les changements de structure.

Quand on observe le tableau ci-dessus, on constate que 32 femmes ont abandonné la méthode chimique, à l'issue de la première consultation, 21 avant la seconde consultation. Un cas particulier sur lequel nous reviendrons s'est présenté au cours de notre étude.

LES CHANGEMENTS DE STRUCTURE :	
A l'issue de la 1ère consultation	32
Avant la seconde consultation	21
Entre la seconde et la 3ème consultation	1

TABLEAU n° 8

Voyons de façon plus précise et plus détaillée les 32 premiers cas :

a - Les changements de structure à l'issue de la première consultation.

- 9 d'entre elles n'ont pas pu poursuivre ce protocole car l'âge de leur grossesse était en fait supérieur à 42 jours d'aménorrhée le jour de la première visite au Centre. Il n'est pas toujours possible en effet pour les secrétaires, lors de la conversation téléphonique, de connaître de façon exacte le premier jour des dernières règles. Le gynécologue ne peut quant à lui dater la grossesse de façon très précise que grâce aux taux de β HCG et à l'examen clinique auquel il procède. On peut ajouter qu'une d'entre elles souffrait d'un souffle au coeur et que 3 autres fumaient au moins 10 cigarettes/jour.

Enfin ces femmes ont avorté par aspiration, soit sous anesthésie générale (SN), soit sous relaxation.

- 8 autres constituaient des contre-indications :
 - . 5 femmes étaient fumeuses (plus de 10 cigarettes/j).
 - . 1 femme fumait et était asthmatique.
 - . 1 femme fumait et souffrait de phlébites.
 - . 1 femme avait un souffle au coeur et prenait donc de la Natisédine®.

Ceci est la conséquence d'accidents dont on a déjà fait état et qui ont conduit le Ministère à exprimer des restrictions vis à vis de cette méthode, depuis le 19 Avril 1991. Ce chiffre de 14,8 % d'abandons, auquel on pourrait ajouter les 4 femmes du groupe précédent, est à prendre en considération.

7 femmes ont donc opté pour une aspiration sous anesthésie générale, 1 n'a pas donné suite.

- 2 femmes âgées de plus de 35 ans, entraient donc aussi dans le domaine des contre-indications. De plus, l'une d'entre elles était très anxieuse et avait montré des hésitations vis à vis du R.U. . Elles ont donc avorté par aspiration sous anesthésie générale.

- 11 femmes ont préféré avorter par aspiration pour des raisons psychologiques (4 sous relaxation, 6 sous anesthésie générale, 1 en clinique) :

. 1 femme voulait attendre : R.U. nécessite une décision trop rapide à prendre.

. une seconde hésitait entre R.U. et une aspiration sous relaxation. Il semble en fait qu'elle désirait un délai de réflexion plus important : garderait-elle ou non sa grossesse ?

. la troisième craignait la fatigue engendrée par R.U. .

. une étudiante se sentait trop isolée à Grenoble.

. deux autres avaient opté pour l'aspiration, l'une sous anesthésie générale, la seconde avait choisi la méthode sous relaxation et se sentait prête à l'assumer.

. pour une femme, R.U. ne semblait pas approprié à sa "*situation confuse*" selon la psychologue.

. quatre autres n'ont pas donné de raisons.

- Quant aux deux dernières :

. l'une a décidé de garder l'enfant.

. la seconde habitait loin (à une heure de Grenoble).

En cas de problèmes entre la prise des comprimés et l'injection de la PG ainsi que pendant la période précédant la visite de contrôle, il lui était difficile de revenir rapidement au Centre. Elle a donc avorté sous anesthésie générale.

b - Les changements de structure avant la seconde consultation.

21 femmes ne sont pas venues prendre les 3 comprimés de R.U. à l'issue de la semaine de réflexion. Le tableau n° 9 fait état des raisons de leur désistement :

Fausse couche spontanée	2
I.V.G. par R.U. sans prostaglandines effectuée "ailleurs" qu'au C.M.S.F.	1
Poursuite vraisemblable de la grossesse	3
Pas de grossesse finalement	2
Raisons psychologiques	13

TABLEAU n° 9

Parmi les 13 femmes qui ont "abandonné" R.U. pour des raisons psychologiques :

. 3 ont opté pour une aspiration sous relaxation et on n'a pas pu connaître de façon précise les raisons qui les ont amenées à se désister.

. 1 femme craignait la fausse couche et a préféré avorter par analgésie (DZA).

. 1 autre femme, alors que son médecin lui avait présenté R.U. comme étant une méthode plus légère, a finalement décidé d'entrer en clinique pour une aspiration.

. les 8 autres patientes ont opté, donc majoritairement, pour une aspiration sous anesthésie générale, dont une réalisée ailleurs qu'au C.M.S.F. du C.H.R.U. de Grenoble. On a pu retenir de l'entretien psychologique un certain nombre de considérations :

"Choix de R.U. pour se protéger de revivre une situation rappelant trop l'I.V.G. précédente. Doit recontacter son ami et en fonction gardera choix du R.U. ou non ?"

"Désir d'enfant présent mais irréalisable pour le moment, relation non stable".

"Si ne se sent pas prête psychologiquement, demandera un rendez-vous en SN"

"Souhaite R.U. car traumatisée par vision I.V.G. pendant ses études, sinon anesthésie générale".

- L'une d'entre elles avortait sans que ses parents soient au courant, peut-être craignait-elle le retour au domicile, avec les conséquences physiques que cela implique, après la prise des 3 comprimés.

c - Un cas tout à fait particulier.

Cette patiente avait pris ses trois comprimés de R.U. . Quand elle est revenue au Centre deux jours plus tard pour prendre les deux comprimés de Cytotec®, elle s'est plainte de malaises, nausées, vertiges, sensation de fièvre, pâleur depuis la prise des comprimés de R.U. . Les infirmières lui ont pris sa tension artérielle, elle était de 15. Compte tenu de cette hypertension artérielle à laquelle s'ajoutaient une obésité, une hypercholestérolémie, les comprimés de Cytotec® ne lui ont pas été donnés et un électroencéphalogramme a été demandé. Comme cette personne constituait une contre-indication aux prostaglandines, elle a donc subi une aspiration. Ayant eu une hémorragie après cette opération, les médecins d'un autre hôpital ont procédé à une nouvelle aspiration avec curetage.

Considérons maintenant les 68 questionnaires qui ont été remis aux patientes au cours de la 3ème consultation.

2 - Les femmes qui ont pris R.U. associé à l'analogue de PG.

7 femmes ont rendu un questionnaire vierge, une femme n'a répondu qu'à la première question. Nous avons donc recueilli 60 questionnaires, quasiment, voire totalement complets.

a - Les paramètres généraux.

L'âge des patientes :

moins de 20 ans	4
de 20 à 30 ans	43
de 30 à 40 ans	19
plus de 40 ans	2

TABLEAU n° 10

Le tableau n° 10 nous montre qu'une grande majorité de femmes qui avortent par R.U. ont entre 20 et 30 ans.

Deux femmes ont bénéficié du R.U. alors qu'elles étaient âgées de plus de 40 ans ; ces deux femmes ont en effet utilisé cette méthode bien avant la décision des commissions d'A.M.M. et de pharmacovigilance du Ministère des Affaires Sociales et de la Solidarité (82).

Les femmes qui avortent par R.U. ne sont que 19 à avoir entre 30 et 40 ans. On peut expliquer ce faible nombre par l'interdiction d'administrer R.U. à des femmes fumeuses de plus de 35 ans.

La situation personnelle des patientes.

mariée sans enfant	0
mariée avec enfant	17
divorcée sans enfant	0
divorcée avec enfant	6
célibataire sans enfant	22
célibataire avec enfant	6
union libre sans enfant	12
union libre avec enfant	5

TABLEAU n° 11

Il y a autant de femmes sans enfants qui utilisent R.U. que de femmes ayant déjà au moins un enfant.

Par contre les femmes mariées ne représentent que 25 % alors que le regroupement des 3 autres possibilités nous donnent un pourcentage de 75 %. Ces chiffres ne correspondent pas à la moyenne nationale dont voici les données :

I.V.G. pourcentage national au même âge de grossesse (1989) :

- . mariée : 52 %
- . célibataire]
- . divorcée] 48 %
- . séparée]

Les professions des patientes.

* Scolaire ou étudiant ou en formation : 20

- Lycée : 3
- Université : 14
- Stage.... : 3

* Inactif : 10

- au foyer : 1
- sans profession : 9

* Tertiaire : 34

- secrétariat-comptabilité : 11
- informatique : 1
- éducation nationale : 1
- communication-publicité : 4
- vente : 3
- médical-paramédical : 10
- administratif : 4

Artisan-ouvrier : 3

Socio-culturel :

- animatrice : 1

On peut constater que les femmes utilisant le R.U. appartiennent, pour la plupart, à des catégories socio-professionnelles assez élevées ou alors sont en cours d'études ou en formation.

A l'exception de 10 femmes sans profession, il n'y a que deux ouvrières et peu de femmes de milieux socialement défavorisés.

Rappelons que les femmes ont donc répondu au questionnaire alors qu'elles avaient déjà eu leur première consultation, respecté le délai de réflexion de 7 jours, pris leur 3 comprimés de R.U. et passé deux jours chez elle depuis cette absorption. Elle étaient donc à même d'y répondre en connaissance de cause.

b - Résultats des questions n° 1 à 21.

QUESTION n° 1 : Vous avez choisi R.U. parce que :

	OUI	NON	SANS REPOSE
Votre médecin vous l'a conseillé	35	21	12
Vous craignez : l'hospitalisation l'anesthésie l'acte mécanique de l'aspiration	15	30	23
	36	14	18
	37	11	20
Vous avez entendu parler de cette nouvelle méthode à la télévision, à la radio, ou vous avez lu un article à ce propos :	36	23	9
R.U. 486 vous a semblé être une méthode "révolutionnaire" par rapport aux méthodes existantes :	39	14	15
R.U. 486 vous paraît plus rapide :	32	24	12
R.U. 486 vous paraît être actuellement la méthode la meilleure pour votre santé :	2 : interrogation 38	9	19
R.U. 486 vous semble plus facile à vivre du point de vue psychologique :	1 : pareil 39	17	11

TABLEAU n° 12

Au regard du tableau n° 12, nous constatons que plus de 50 % des femmes optent pour la méthode médicale, sur le conseil de leur médecin, parce qu'elles craignent à la fois l'anesthésie et l'acte mécanique de l'aspiration. Par contre, elles ne seraient que 22 % à redouter l'hospitalisation. Cependant ces 3 dernières considérations sont difficiles à prendre en compte si on regarde le nombre non négligeable de femmes n'ayant pas répondu à ces questions.

La majorité d'entre elles connaissaient déjà l'existence de cette méthode et pour 57 %, R.U. leur semble être une méthode "révolutionnaire", plus rapide pour 47 %. 56% des patientes pensent que R.U. est meilleur pour leur santé, 28 % ne répondent pas à cette question : c'est beaucoup ... Par contre deux femmes disent s'interroger sur cette éventuelle qualité... Enfin, 57 % contre 25 % trouvent que R.U. est plus facile à vivre psychologiquement. Une patiente ayant déjà subi une aspiration pense que "c'est pareil".

QUESTION n° 2 : Quand vous avez décidé de choisir R.U. 486, vous avez pris connaissance des informations inscrites sur la feuille de consentement (réussites à 95 %, saignements prolongés) :

	OUI	NON	SANS REPONSE
Connaissiez-vous ces données avant cette information ?	22	38	8
Avez vous été perturbée à l'énoncé de ces effets ?	20 *	38	10

* par la "procédure"

TABLEAU n° 13

Si la majorité des femmes avaient déjà entendu parler de cette méthode en d'autres endroits, 55,9 % d'entre elles n'avaient pas été informées des différentes données mentionnées sur la notice informative. Elles sont le même nombre à ne pas avoir été perturbées lors de la prise de connaissance de ces informations. Sur les 29,4 % qui l'ont par contre été, une femme mentionne la "procédure" avec laquelle se déroule la méthode. On peut noter un faible nombre de femmes n'ayant pas répondu.

QUESTION n° 3 : Pensez-vous qu'il serait souhaitable d'informer la population par les médias, les journaux de santé, les magazines féminins de tous ces paramètres ?

OUI	NON	SANS REPONSE
43	14	11

TABLEAU n° 14

Si oui, lequel plus particulièrement ?

Plus de 63 % des femmes sont pour une information précise de la méthode, qu'elles n'ont pas eu du reste pour 54 % d'entre elles ni par les médias, ni par les journaux de santé ou les magazines féminins.

Un certain nombre de femmes ont compris "lequel", non pas comme "quel paramètre" comme cela était attendu, mais à "médias", "journaux de santé", "magazines féminins". La question a été posée de façon équivoque.

Par ordre d'importance, les femmes souhaiteraient être mieux informées sur le pourcentage d'échec possibles de la méthode, sur son déroulement et ses effets (saignements, hospitalisation...). La précocité de la méthode devrait être mise en avant pour deux d'entre elles. Les médias devraient mentionner l'irréversibilité de la méthode et poser le problème de l'utilisation du R.U. comme "pilule du lendemain" qui le banalise.

QUESTION n° 4 : Quand vous avez appris que la prise de R.U. 486 s'accompagnait de saignements prolongés et abondants,

	OUI	NON	SANS REPONSE
Cela n'a absolument pas remis en cause votre décision :	7	52	9
Vous avez failli revenir sur votre décision :	2	54	12

TABLEAU n° 15

7 femmes disent que cela a remis en cause leur décision, 2 ont failli revenir sur leur décision. Elles ont donc été ébranlées par la manifestation ultérieure de saignements au point d'envisager l'"abandon" du R.U. 486.

Nous n'avons pas donné les réponses du 3ème point de cette question et nous ne présenterons pas ceux de la question n° 5 pour des raisons déjà évoquées.

QUESTION n° 6

La prise de comprimés :	OUI	NON	SANS REPONSE
- vous angoisse et se fait difficilement	10	46	12
- ne vous pose aucun problème	25	23	20
- vous vous posez de nombreuses questions quant à cette nouvelle méthode :	28	28	12

- Lesquelles ?

Vous éprouvez le besoin de l'assistance de la personne qui se trouve en face de vous, car vous vous sentez seule :	26	30*	12
Vous éprouvez un autre sentiment	22	31	15

- Si oui lequel

* *"je me sens seule mais je n'éprouve pas le besoin de l'assistance de la personne qui se trouve en face (c'est mon caractère)".*

TABLEAU n° 16

Si 67,65 % des femmes affirment que la prise des 3 comprimés de Mifégyne® se fait sans difficulté, 33,80 % d'entre elles reconnaissent que cette administration leur pose un problème.

Il y a autant de patientes qui ne se posent pas de questions au sujet du R.U. que de femmes qui réfléchissent sur les tenants et les aboutissants de la méthode.

Nous retiendrons des questions que les femmes se posent quant à cette nouvelle méthode : une crainte des effets secondaires à court terme du R.U. associé à une prostaglandine que sont essentiellement : les douleurs et leur intensité, les saignements (efficacité, durée, intensité). Un certain nombre d'entre elles pose le problème des conséquences physiques et psychiques à long terme du R.U. . Elles s'interrogent en particulier sur les effets du R.U. non seulement pour l'organisme lui-même mais aussi pour de futures grossesses. D'autres font part de leurs inquiétudes à propos de l'efficacité du R.U. . Une femme exprime sa crainte de vomir les comprimés, une autre s'inquiète des risques réels d'accidents cardiovasculaires.

Pour en revenir au tableau n°16, nous pouvons constater que si 38,2 % des femmes pensent que la présence de la surveillante, Madame GENELOT, leur est bénéfique lors de l'absorption des comprimés, 44,10 % n'en éprouvent pas le besoin. L'une d'entre elles nous confie d'ailleurs que ce sentiment est lié "*à son caractère*", même si elle se sent seule par ailleurs. Pour terminer cette question, nous proposons aux patientes d'exprimer librement ce qu'elle ressentait depuis cette prise de comprimés, premier pas vers l'interruption de leur grossesse.

Quand on demande aux femmes quel autre sentiment elles éprouvent lors de la prise des comprimés, émerge principalement un sentiment de culpabilité. Ce dernier s'accompagne d'"*angoisse*", de "*honte*", de "*stress devant l'inconnu*", d'"*impression d'assassiner soi-même, son bébé*", voire même de faire "*une connerie*". Une d'entre elles ressent un sentiment d'empoisonnement, deux autres par contre sont, soit rassurée, soit soulagée. Il ressort aussi un désir de rapidité, une responsabilisation face à l'acte qui est fait. Une femme fait part de sa surprise que ce soit tellement facile alors que d'autres s'interrogent sur d'éventuelles complications y compris pour des grossesses à venir.

QUESTION n° 7 : Vous êtes retournée chez vous après la prise des 3 comprimés, pourriez-vous exprimer ce que vous avez ressenti sur le plan psychologique ?

Si quelques unes affirment n'avoir rien éprouvé, ni rien à dire, certaines se sentent soulagées, rassurées ("*contente que cela commence...*"). D'autres vivent assez difficilement l'attente : attente d'une semaine entre les consultations, attente des "*effets connus et inconnus*", attente "*des saignements et même de l'expulsion*". S'y ajoute la crainte d'être dans les 5 % d'échec.

Plus nombreuses sont celles qui ont "*peur*", se sentent "*triste*", "*un peu déprimée*", "*angoissée*", voire "*paniquée*".

Le sentiment de culpabilité apparaît dans plusieurs témoignages ("*tuer l'enfant que je ne peux garder*", "*ça y est je vais tuer l'oeuf*", "*tristesse à l'idée que cet enfant aurait pu naître, sentiment de deuil*"). Apparaît aussi le mépris de l'acte entamé. Pour l'une d'entre elles, il y a un véritable conflit entre ses principes et son acte.

Se dégage aussi le sentiment d'irréversibilité de l'acte ("*je ne peux plus revenir en arrière*").

Certaines cherchent réconfort et tendresse, la présence des enfants qu'elles ont déjà ou pensent à la famille qu'elles auront dans l'avenir.

QUESTION n° 8 : Dans l'intervalle de la seconde à la troisième consultation, vous avez sur le plan physique :

	OUI	NON	SANS REPONSE
- eu quelques désagréments	30	19	19
- eu de nombreux saignements	27	37	13 quelques saigne- ments :1
- émis des caillots de sang	19	35	14
- eu des douleurs dans le bas-ventre	38	18	12
- eu la sensation d'un malaise	26	26	16
- ressenti d'autres phénomènes (vomissements, nausées, fièvre ...)	33	22	13
. vomissements, nausées	3		
. nausées	6		
. céphalées	1		
. fièvre	1		

TABLEAU n° 17

Si 53 % des femmes en moyenne n'ont pas à se plaindre de saignements ou de l'émission de caillots sanguins, elles sont par contre 55,9 % à avoir ressenti des douleurs dans le bas ventre pendant ce laps de temps. Environ 48 % des patientes ont souffert essentiellement de nausées et de vomissements. 11,76 % d'entre elles n'ont ressenti aucun de ces symptômes depuis la prise des comprimés.

On peut déplorer le nombre trop élevé des "sans réponse" à cette question n° 8 (21,32 % en moyenne).

**QUESTION n° 9 : Comment avez-vous vécu cette période ?
(plusieurs cas peuvent être cochés).**

Sereine	19
Angoissée	28
Soulagée	25
Trop seule	6
Autrement :	
. fatiguée	3
. fragile	1
. très triste	1
. bien entourée par personnel	1

TABLEAU n° 18

Les femmes ont coché plusieurs cases à la fois, comme cela leur était proposé ; nous avons donc, pour une meilleure interprétation des résultats, regroupé ces qualificatifs en fonction de leurs réponses :

- 9 sont sereines,
- 7 sont sereines/soulagées
- 6 sont soulagées
- 17 ne répondent pas du tout
- 1 est sereine, angoissée ±
- 18 sont angoissées,
- 2 sont angoissées soulagées et sereines en même temps
- 9 sont angoissées/soulagées.

La majorité est angoissée ce qui semble logique. L'I.V.G. n'est pas un acte anodin. L'une d'entre ces femmes note qu'elle est angoissée car elle n'a rien ressenti depuis la prise de comprimés. Il y a donc l'anxiété que cela ne réussisse pas. On obtient de la part

de certaines femmes des réponses étonnantes telles que : angoissées et en même temps soulagées. Angoissées pour les raisons évoquées ci-dessus et soulagées de ne plus avoir cette grossesse avec tous les problèmes que cela impliquait, semble-t-il. Ce qui explique que 9 % d'entre elles sont tout simplement soulagées... Par contre, 28 % de ces patientes sont sereines, elles prennent leur I.V.G. avec beaucoup de recul, tentent de l'assumer le mieux possible. Pratiquement 9 % se diront "trop seules" et 4,4 % "fatiguées".

QUESTION n° 10 : Auriez-vous préféré rester au C.M.S.F. ?

OUI	NON	SANS REPONSE
3	52*	12

* "sinon on y pense toute la journée Il faut faire autre chose". Une femme répond : "ne sait pas".

TABLEAU n° 19

Même si entre la prise des comprimés et l'injection de Nalador® (ou la prise des comprimés de Cytotec®), les femmes vivent, pour la plupart, difficilement cette période tant physiquement que psychologiquement, 76,5 % d'entre elles ne désirent pas rester pour autant au Centre. Elles préfèrent rentrer chez elles ou aller travailler comme si la vie reprenait son cours normal. Comme le fait si bien remarquer l'une d'entre elles, cela les empêche de penser trop à l'I.V.G. qu'elles sont en train de vivre...

QUESTION n° 11 : Pensez-vous avoir déjà expulsé chez vous ?

OUI	NON	SANS REPONSE
10	47	11

TABLEAU n° 20

L'expulsion ne se réalise que rarement entre la 2ème et la 3ème consultation, 70 % des femmes ne le pensent pas. Nous reviendrons sur ce point ultérieurement.

QUESTION n° 12 : Avez-vous ressenti des douleurs après l'injection de Nalador®.

OUI	NON	SANS REPONSE
43 dont 1 : " à peine, je sens mon ventre mais ce n'est pas une douleur"	14 dont 1 : "picotement au moment de l'injection"	11

TABLEAU n° 21

- si oui, au bout de combien de temps ?

- . 1/2 heure : 23
- . 3/4 heure : 5
- . 1 heure : 5
- . plus : 7
- . "tout de suite" : 2
- . "10 mn" : 2
- . "20 mn" : 1

63,32 % des patientes ont ressenti des douleurs avec la prise de l'analogue de PG, 41,2 % d'entre elles dans un délai n'excédant pas une demi-heure.

QUESTION n° 13 : Les saignements vous font penser à :

	OUI	NON	SANS REPONSE
Un retour des règles	37	15	16
Une fausse couche	18	35	15
Autre chose	-	-	-

Est-ce un soulagement pour vous ?

	OUI	NON	SANS REPONSE
	49	5	14

TABLEAU n° 22

A ce stade de l'I.V.G. médicale, l'ensemble des femmes ont des saignements qui, pour 54,41 % d'entre elles, évoquent un retour de règles alors qu'elles ne sont que 26,47 % à les assimiler à une fausse couche.

L'angoisse exprimée précédemment fait place à un soulagement pour 72,06 % : l'apparition des saignements leur font penser que l'I.V.G. est en train de se réaliser.

QUESTION n° 14 : Avez-vous ressenti physiquement autre chose de particulier ?

	OUI	NON	SANS REPONSE
Fièvre ?	7	34	27
Malaise ?	20	26	22
Fatigue ?	39	12	17
Autre symptômes ?			
. frissons	2		
. lassitude	1		
. diarrhées	1		
. contractions	1		
. nausées	3		
. vomissements	5		
. maux de tête	2		
. vertiges	1		
. caillots	1		

TABLEAU n° 23

Quand on observe le tableau n° 23, le symptôme physique qui prédomine, autre que contractions et saignements souvent accompagnés de caillots, est la fatigue. 57,35 % des femmes s'en plaignent, c'est déjà beaucoup compte tenu que 25 % d'entre elles ne répondent pas. On peut noter à un moindre degré la présence de malaises et de vertiges. Alors qu'après la prise des comprimés, les femmes étaient très nombreuses à se plaindre de nausées et vomissements, seules 11,76 % de ces 68 patientes en font état après l'administration de l'analogue de PG.

QUESTION n° 15 : Vous allez quitter le C.M.S.F. avez-vous expulsé ?

OUI	PEUT-ETRE	NON	SANS REPONSE
27	4	17	20

TABLEAU n° 24

Seules 39,70 % des femmes pensent avoir expulsé à l'issue de ce protocole R.U. + un analogue de prostaglandines ; nombreuses sont celles qui quittent donc le C.M.S.F. sans avoir expulsé. 29,40 % ne répondent pas à cette question : seraient-elles alors dans l'indétermination ? Quitteraient-elles le Centre avec le doute en tête ?

QUESTION n° 16 : Auriez-vous aimé rester plus longtemps au Centre ?

OUI	NON	SANS REPONSE
2	54	12

TABLEAU n° 25

79,40 % ne désirent pas s'attarder davantage au Centre ; ce résultat rejoint celui de la question n° 10.

QUESTION n° 17 : Etes-vous satisfaite du R.U. 486 ? Cette méthode vous a-t-elle apporté ce que vous attendiez d'elle lors de votre choix ?

OUI	NON	INTERROGATIONS	SANS REPOSE
43	1	- "n'a pas expulsé" : 3 - sans explication, "plus ou moins" : 2, - "pas entièrement", - "oui si l'expulsion s'est bien faite"	19

TABLEAU n° 26

63,23 % semblent satisfaites de l'I.V.G. médicale, cependant certaines s'interrogent sur cette méthode. Ce doute semble venir d'une absence d'expulsion chez ces patientes ou d'une incertitude quant à la réussite. Ne peut-on pas interpréter alors de cette façon le comportement des 19 femmes qui ne répondent pas à cette question ?

QUESTION n° 18 : Auriez-vous des réflexions à formuler par rapport à cette méthode ?

Les quatre consultations vous paraissent contraignantes :

OUI	NON	SANS REPONSE
22	36	10
dont une : " <i>oui mais indispensable</i> ". dont une : la semaine d'attente lorsqu'on est déterminée est interminable, pire que d'attendre un accouchement.		

Vous n'avez pas bien supporté les douleurs, les saignements :

OUI	NON	SANS REPONSE
21 (1 : moyennement)	34	13

Vous pensiez mieux réagir à cette méthode :

OUI	NON	SANS REPONSE
19 (5 ont eu une aspiration avant)	34	15

Vous auriez aimé être plus assistée :

OUI	NON	SANS REPONSE
3	50	15

Prendre les trois comprimés n'est pas aussi simple que vous le pensiez :

OUI	NON	SANS REPONSE
27	28	13

TABLEAU n° 27

52,94 % contre 32,35 % ne trouvent pas les quatre consultations contraignantes. Si une femme pense qu'elles le sont, elle reconnaît que ces visites sont indispensables. La moitié d'entre elles ont mal vécu les douleurs et les saignements, l'autre moitié ne pensait pas mieux réagir à cette méthode. Par contre, 5 femmes ayant déjà subi une I.V.G. par aspiration pensaient que R.U. serait mieux supporté, cela n'a pas été le cas.

Si 44,10 % des femmes n'avaient pas besoin de l'assistance de la surveillante lors de la prise des comprimés, elles sont 73,50 % à refuser un appui plus important de l'entourage. Ces deux considérations vont donc dans le même sens, soit elles préfèrent assumer seules leur I.V.G., soit elles ne veulent pas s'y attarder davantage et oublier cette expérience au plus vite.

Pour terminer, nous constatons que les avis sont partagés quant à la difficulté d'absorber les 3 comprimés de R.U. 486.

QUESTION n° 19 : Est-ce votre première I.V.G. :

OUI	NON	SANS REPONSE
45	14	9

TABLEAU n° 28

Sinon, quelle méthode aviez-vous antérieurement adoptée ?

- aspirations sous relaxation : 1
- aspirations : 9
- I.V.G. sous anesthésie : 1
- R.U. 486 : 1

Laquelle vous semble la meilleure ?

- R.U. 486 : 8 + une "a un faible pour R.U."
- ne sait pas : 1
- ne répondent pas : 2

Ce n'est pas la première fois pour 20,58 % des femmes, qu'elles subissent une I.V.G. . Pour une patiente, c'est même la deuxième fois qu'elle avorte par la méthode médicale. Neuf d'entre elles avouent avoir une préférence pour le R.U. 486 dans la mesure où elles savent ce qu'est une aspiration.

Pour terminer ce questionnaire, nous avons souhaité laisser les patientes s'exprimer librement sans les orienter sur quoi que ce soit. Nous avons pu recueillir un certain nombre de réflexions.

QUESTION n° 20 : Si vous avez d'autres éléments à ajouter, auxquels je n'aurais pas pensé, pouvez-vous les indiquer ci-dessus ? (annexe 5 p. 164).

La qualité de l'écoute et de l'accueil sont reconnues par les patientes.

Une information est donnée par une patiente : le rejet des comprimés, deux heures après leur absorption, n'a pas eu apparemment d'incidence sur leur effet.

D'autres reviennent sur des points déjà abordés précédemment :

- la nécessité d'une information moins floue, plus complète concernant le R.U. (3 consultations nécessitant des absences au travail, 5 % d'échec, ne pas fumer, la possibilité d'une expulsion entre la prise du R.U. et l'administration de la prostaglandine),

- l'attente difficile à vivre seule.

Deux remarques contradictoires apparaissent concernant le R.U. : l'une craint que le R.U. ne suppose une décision trop précipitée, l'autre choisit R.U. justement parce qu'il est utilisable plus tôt que les autres méthodes d'I.V.G. .

Une réflexion plus générale est faite : si le R.U. n'existait pas, ferait-on quand même une I.V.G. ?

QUESTION n° 21 : Au terme de ce questionnaire, quelles conclusions personnelles aimeriez-vous formuler ? (annexe 6 p.165).

On ne s'attardera pas sur des remarques déjà faites lors des questions précédentes :

- méthode qui devrait être plus connue,

- prise de décision trop rapide (*"devoir prendre une décision si importante dans les premiers jours est-ce bien raisonnable", "problèmes posés par l'arrivée d'un enfant vont s'estompant au fil des jours"...*).

Les avis sont partagés quant au vécu psychologique :

- pour les unes, c'est psychologiquement *"moins dur", "plus agréable à supporter", "moins culpabilisant qu'une aspiration", "moins l'impression de tuer une vie, à un mois on ne se sent pas vraiment enceinte". "On élimine une masse de cellules (mais est-ce déjà la vie ?)". "On se culpabilise (ce n'est pas un petit bébé qu'on élimine parce qu'on intervient très tôt)". Une femme dit : "c'est moins traumatisant qu'une aspiration, tout se passe sans l'intervention d'une tierce personne", "I.V.G. qui s'apparente à une méthode quasi-naturelle", il n'y a pas d'"intervention mécanique ?". Mais indique l'une d'elle : "n'est-ce pas ouvrir la porte aux I.V.G. de confort ?", "R.U. ne devrait pas inciter les femmes à vouloir avorter plus souvent".*

- pour d'autres, à l'inverse, c'est une méthode difficile : *"on doit assumer pleinement son choix", "personne ne peut le vivre à votre place", "méthode éprouvante physiquement (fatigue...)".*

Un certain nombre d'informations ne pouvait être donné par ces patientes; en conséquence nous avons étudié leurs dossiers. Quels éléments peut-on ajouter à ce travail qui puissent nous aider à émettre des avis sur l'application pratique du R.U. dans l'I.V.G. ?

c - Informations complémentaires.

c.1 - La Feuille de surveillance des infirmières.

Deux femmes ont nécessité une prévention de l'immunisation Rh. D'où l'importance de la détermination, avant la prise des comprimés de R.U., du groupe Rh.

Si 10 femmes pensent avoir expulsé chez elles après la prise des comprimés de R.U., seules 5 femmes l'ont réellement vécu. L'expulsion est très difficile à évaluer, les patientes ne peuvent pas en être sûres. C'est d'ailleurs pour cette raison qu'on leur a imposé une visite de contrôle avec les examens nécessaires à la vérification de la vacuite utérine.

Donc 7,3 % des femmes ont expulsé avant la prise de l'analogue de prostaglandines.

Au cours de la 3ème consultation :

. Une femme reçoit du Methergin® car elle a des spasmes au niveau des jambes.

. Une patiente dont la tension artérielle était seulement de 8 et qui se plaignait d'un léger malaise s'est vu administrer 10 gouttes d'Heptamyl®.

. En raison des douleurs importantes 4 heures après l'administration du Nalador®, deux femmes ont respectivement reçu un suppositoire de Spasfon®, et deux comprimés de Ponstyl®.

. Il a été administré à une patiente souffrant de douleurs précordiales une bouffée de Natispray®.

. Enfin une femme, 2 h 30 après avoir reçu la nouvelle PG, le Cytotec®, a eu 10 gouttes de Methergin® en raison de saignements abondants. Elle s'est plainte 1 heure plus tard de malaises.

Au terme de ces heures passées au Centre :

- 24 femmes ont expulsé.
- 20 femmes ont **PROBABLEMENT** expulsé.
- 19 femmes n'ont **PAS** expulsé.

c.2 - Conclusions de la visite de contrôle.

58 femmes se sont présentées à la visite de contrôle, 9 ont manqué à cette obligation, une l'a faite dans un autre endroit.

On conclut à 6 échecs de la méthode médicale, ce qui représente un pourcentage de 8,8% : En particulier on a constaté deux échecs avec le Cytotec® :

. Une femme a eu des saignements importants, elle a été "transférée" dans le service de Gynécologie du Professeur BERNARD.

. Une femme a eu des hémorragies très importantes ce qui a nécessité une intervention dans le service de Gynécologie du Professeur BERNARD.

. Une femme pour laquelle la méthode médicale a finalement été un succès, a tout de même subi 4 échographies de contrôle en raison d'une suspicion de rétention ovulaire.

. A cela s'ajoute le cas déjà cité d'une patiente ayant eu R.U. auquel on n'a pas pu associer l'analogue de prostaglandines.

A N N E X E 5

QUESTION n° 20 : Si vous avez d'autres éléments à ajouter, auxquels je n'aurais pas pensé, pouvez-vous les indiquer ci-dessous ?

1 - A titre d'information : deux heures après avoir absorbé les médicaments, j'ai rendu. Après, ce fut l'angoisse (de ne pas avoir laissé le temps aux médicaments de se dissoudre) : et si... Apparemment cela n'a eu aucune incidence.

2 - Ce sont des problèmes de fond et ce n'est pas le but de votre formulaire, mais :

- si le R.U. 486 n'existait pas, auriez-vous fait quand même une I.V.G. ?

- si le délai de réflexion de huit jours et la formule du R.U. suppose une décision peut-être précipitée. Huit jours sont-ils suffisants ?

3 - Il faudrait informer par les médias que ce n'est pas une simple prise de comprimés. Expliquer qu'il y a trois consultations (prévoir des heures d'absence répétées au travail), méthode fiable à 95 % et saignements. De plus, bien informer la contre-indication : ne pas fumer.

4 - Le temps d'attente est très long quand on est toute seule, sans pouvoir en parler.

5 - Cette méthode a eu ma préférence, surtout parce qu'elle était praticable plus tôt que l'autre.

6 - Craintes engendrées par le "flou artistique" qui règne autour de la méthode. On se pose de nombreuses questions.

7 - Satisfaction pour la qualité de l'écoute et de l'accueil. Ayant expulsé après la prise des comprimés, j'ai été surprise de ne pas avoir été informée de cette possibilité.

A N N E X E 6

QUESTION n° 21 : Au terme de ce questionnaire, quelles conclusions personnelles aimeriez-vous formuler ?

1 - Méthode longue entre la prise de médicaments et l'expulsion (cas d'une patiente qui a déjà avorté par aspiration et qui a marqué un point d'interrogation quand on lui demande quelle est la méthode la meilleure entre R.U. 486 et l'aspiration).

2 - Je pense que le R.U. 486 est une bonne méthode car elle pourrait s'apparenter à une méthode quasi-naturelle et cela rend l'I.V.G. beaucoup plus supportable.

3 - Méthode plus tentante que l'aspiration mais qui est plus longue, plus lancinante avec des sensations de contractions internes et des céphalées désagréables.

4 - Psychologiquement moins dur.

5 - R.U. 486 est une méthode efficace et plus agréable à supporter sur le plan psychologique. Mais cela ne devrait pas inciter les femmes à vouloir avorter plus souvent.

6 - J'espère que c'est la première et la dernière fois. Psychologiquement c'est très difficile, ces attentes entre les quatre visites. On connaît finalement peu les méthodes qui existent et/ou ce à quoi on a le droit si on garde l'enfant, à qui on peut faire appel. On reste désemparée et le dialogue, l'écoute manquent un peu, car il y a du monde et le personnel (même fort sympathique) ne peut le vivre à votre place.

7 - Le R.U. 486 est une meilleure méthode que "l'aspiration". Je pense que psychologiquement c'est plus facile.

8 - La méthode de R.U. 486 est bien préférable à l'I.V.G./aspiration. On a moins l'impression de tuer une vie, car après un mois on ne se sent pas vraiment enceinte (pas de gonflement de ventre), cela joue moins psychologiquement. Je trouve cette méthode fantastique puisqu'avec seulement une prise de comprimés et une injection on peut faire une I.V.G. La médecine a fait vraiment des progrès.

J'ai eu l'occasion de discuter avec des amies qui ont fait une I.V.G./aspiration. Eh bien ! rien à voir. Cette méthode est beaucoup plus douloureuse et on se culpabilise beaucoup plus qu'avec la méthode R.U. 486. D'où, si on a la possibilité de choisir : prendre la méthode R.U. 486.

9 - Une méthode pas si facile. On doit assumer pleinement son choix.

10 - Comme toute chose le R.U. a ses "bons" et "mauvais" côtés :

" bons" : la précocité de la méthode élimine une "masse de cellules" (mais est-ce déjà la vie ?) sans intervention mécanique.

"mauvais" : cette méthode ouvre la porte aux I.V.G. de confort. On se déculpabilise : ce n'est pas un petit bébé qu'on élimine. Elle donne accès à l'I.V.G. pour des femmes qui, sans doute (j'en suis l'exemple vivant), ne l'aurait pas fait par une autre méthode.

Elle suppose une prise de décision trop rapide ; dans quinze jours je ne pourrai plus bénéficier de cette technique.

Les problèmes posés par l'arrivée d'un enfant paraissent souvent insurmontables au début de la grossesse et vont s'estompant au fil des jours. Devoir prendre une décision aussi importante dans les tous premiers jours, est-ce bien raisonnable ???

Mais pourtant j'en profite... et si l'avenir me conforte dans ma décision, j'aurai été "bien contente" que le R.U. 486 existe...

11 - Je pense que cette méthode, bien qu'un peu plus contraignante que l'aspiration, mais moins traumatisante, est satisfaisante. Tout se passe à l'intérieur même du corps, sans qu'une tierce personne, toute habillée de bleu, vienne s'occuper de "mon cas".

J'avoue que tant qu'une seule goutte de sang ne s'est écoulée, j'ai eu un doute. Je me disais qu'il faut "le sentir passer" pour être sûre que l'expulsion a eu lieu. Mais maintenant que quelque chose s'est produit (car je ne peux affirmer que l'expulsion totale a eu lieu), je me sens soulagée.

Pour moi, cela ne m'a pas plus gênée que des règles douloureuses.

12 - Je ne pensais pas que tout soit aussi facile tant physiquement que psychologiquement.

13 - Pour une personne responsable, le plan psychologique compte autant que le plan physique (sinon plus...). Ne peut-on pas plus s'en intéresser ?

Bonne méthode pour les gens angoissés mais bien compliquée et surtout très sélective.

14 - La méthode de R.U. 486 me semble assez efficace cependant elle est beaucoup plus éprouvante physiquement que l'aspiration. La prise des 3 comprimés de Mifégyne® s'ensuit d'une période de grande fatigue avec divers maux forts désagréables, cela est bien dommage.

15 - Dans mon cas, le second jour après la prise des 3 comprimés a été assez "dur" physiquement, nausées, fatigue, saignement qui s'est fait surtout en une fois assez importante. L'expulsion s'est faite je pense ce jour avant la seconde prise des comprimés. Ne peut-il pas y avoir un système de vérification afin d'éviter de prendre la seconde prise de comprimés si l'expulsion a déjà été

faite après la première prise, cela éviterait l'hospitalisation, les douleurs (petites) provoquées par les comprimés.

Le contrôle devrait se faire plus rapidement car attendre 8 jours et apprendre finalement que l'expulsion ne s'est pas faite complètement ça peut être difficile à vivre. Je pense que le R.U. est assez facile à vivre physiquement et psychologiquement. Il y a juste la contrainte des visites et l'attente du contrôle.

D - DISCUSSION.

Un pharmacien se doit de connaître avec une grande exactitude les médicaments, que ce soit leurs modes d'action, leurs indications, leurs effets indésirables, contre-indications et interactions. Quand il est derrière un comptoir dans une officine face à un malade, une relation entre ces deux personnes s'établit avec comme lien majeur : le médicament.

Le pharmacien doit être en mesure d'expliquer, de commenter l'ordonnance, de répondre aux questions de la personne.

Mais il doit aussi être à l'écoute de son client susceptible d'exprimer quelques inquiétudes, préoccupations personnelles et familiales. Il tentera alors si possible de le rassurer et peut même jouer le rôle d'un interlocuteur privilégié.

1 - Réflexions sur l'enquête proprement dite.

Dans notre étude, une situation "similaire" s'est en quelque sorte présentée.

Le fait de remettre, en tant que futur pharmacien destiné à exercer sa profession dans une officine, le questionnaire, comme ce fut le cas au début de l'enquête, m'a permis d'approcher de plus près ces patientes dans une sorte "d'espace de confidentialité".

J'ai engagé un dialogue auquel elles se sont rarement refusées, me questionnant sur les effets immédiats et à long terme du R.U., me transmettant leurs inquiétudes quant à l'absence de saignements. Certaines craignaient que cela ne réussisse pas, une autre femme m'a dit qu'elle ne se sentait pas bien enceinte (une sorte de justification de son I.V.G. ?).

Certaines recherchaient donc ce dialogue, afin d'extérioriser peut-être leurs doutes et leurs angoisses. Il semble que cette rencontre ait eu pour conséquence de faciliter leurs réponses à ce questionnaire. Celles avec lesquelles j'avais discuté un long moment m'ont remis un formulaire bien rempli. Elles se sont sans doute livrées davantage qu'elles ne l'auraient fait autrement.

En revanche, les femmes qui n'avaient pas voulu engager plus avant la conversation ont donné des réponses dans lesquelles aucune réflexion personnelle ne transparait. Parfois même, elles ont rendu des feuillets vierges. Pour les premières, ma présence n'apportait-elle pas un quelconque réconfort et n'était-elle quelque peu rassurante ?

Le choix d'un questionnaire me permettait de recueillir avec plus de précisions leurs réflexions puisque ce sont elles-mêmes qui les ont exprimées par écrit. Cela leur donnait aussi la possibilité de ne pas répondre si elles n'y tenaient pas.

2 - Le problème des femmes qui changent de structure.

Les accidents cardiovasculaires récents ont eu pour conséquence de limiter le nombre de R.U. ; ce qui explique qu'on n'ait pu atteindre la centaine comme ce fut le cas en 1990 au C.M.S.F. .

En effet 14 femmes n'ont pu bénéficier de cette méthode en raison de contre-indications : ces patientes fumaient, et/ou étaient âgées de plus de 35 ans, et/ou avaient des problèmes cardiaques ou de l'asthme.

21 femmes n'ont pas bénéficié du R.U. pour des raisons psychologiques. Les causes exactes de leur désistement sont inconnues dans la mesure où je n'ai pas pu m'entretenir avec elles. Dans leurs dossiers, il a été possible de recueillir quelques informations : il semble que le R.U. nécessite une décision trop rapide et, en repoussant la date de leur I.V.G., ces femmes ne peuvent plus avoir recours au R.U. mais à l'aspiration. 11 d'entre elles ont finalement opté pour la méthode chirurgicale sous anesthésie générale. Ne pourrait-on pas dire comme le fait remarquer le Docteur E. AUBENY que : *"les femmes ne voulant rien voir ni rien sentir sont de mauvaises candidates à la méthode médicamenteuse"* (60).

3 - Considérations sur les paramètres généraux.

En nous référant aux 60 questionnaires recueillis nous allons essayer de dégager quelques réflexions sur l'application du R.U. dans l'I.V.G. .

Le profil des femmes qui choisissent le R.U. 486 serait celui de femmes jeunes, au niveau d'études ou/et à catégorie socio-professionnelle assez élevés, multipares ou nullipares. Une étude développée lors des 9èmes Journées Nationales d'Etudes sur l'Avortement et la Contraception aboutit à peu près aux mêmes conclusions si ce n'est que cette méthode concerne davantage de femmes nullipares (5). Mais nous avons déjà fait remarquer que des médecins, interrogés à propos du R.U., conseillent ce dernier de préférence aux femmes nullipares (43). Ceci irait dans le sens de cette dernière étude.

Pour revenir sur la catégorie socio-professionnelle de ces femmes, on pourrait sans doute évoquer la difficulté de la méthode médicale, dans la compréhension de son déroulement et dans les dangers qu'elle peut présenter. Cela ne fait-il pas appel à des femmes de niveau socio-professionnel élevé, ne pourrait-on pas alors parler de sélection d'une certaine clientèle ?

En ce qui concerne le statut marital, notre étude est en contradiction avec la moyenne nationale (pourcentage d'I.V.G. au même âge de grossesse). Mais nos pourcentages recourent ceux obtenus par le Docteur E. AUBENY dans une étude (32 % de femmes mariées, 64 % pour les autres situations) (3).

4 - Les raisons du choix du R.U. et ses "limites".

Les femmes choisissent le R.U. plutôt que l'aspiration parce que la Mifégyne® ne nécessite pas d'anesthésie, ni de geste chirurgical. Absorber des comprimés (ceux du R.U. et maintenant ceux du Cytotec®), par voie orale, est devenue monnaie courante, c'est un geste familier, "anodin" pour reprendre un terme employé par une femme. Par contre, on ne subit pas aussi souvent et fort

heureusement une anesthésie au cours de laquelle on ne préserve pas le corps de la personne de toute agression "*visible*". Comme le fait remarquer une patiente : "*tout se passe à l'intérieur même du corps sans qu'une tierce personne, toute habillée de bleu, vienne s'occuper de mon cas*". La méthode médicale ne se rapproche-t-elle pas de quelque chose de "*quasi naturelle*" ? C'est ce qui ressort de l'étude des questionnaires.

L'I.V.G. serait alors "*plus supportable*", "*psychologiquement moins dur*", "*plus tentante que l'aspiration*", "*moins traumatisante*" aux yeux des femmes. Ces données concorderaient avec celles d'une expérience chinoise. Celles-ci nous révèlent en effet que le choix du R.U. se fait dans 38 % des cas parce que cette méthode est perçue comme moins traumatisante (116). En même temps, certaines font remarquer que cela ne devrait pas pour autant inciter les femmes à vouloir avorter plus souvent. Ne faut-il pas en effet respecter les valeurs de notre société et gérer au maximum le principe du droit à la vie ?

Cela ne nous renvoie-t-il pas à la notion de contraception ? Car le risque, en améliorant les méthodes d'avortement, ce que tente de faire le R.U., n'est-il pas que les femmes y aient recours trop souvent ? Aux dires d'une patiente interrogée lors de l'étude, on serait amené à considérer le R.U. presque comme une "pilule du lendemain". Pour cette même personne, on le prend déjà trop comme tel. Un des rôles du pharmacien pourrait être, conjointement au médecin, de mieux informer les femmes en matière de contraception. Notre contact fréquent avec elles pourrait faciliter cette tâche, même s'il sera difficile d'amener les femmes à une contraception efficace.

Si certaines femmes reprochent au R.U. de nécessiter une décision trop précipitée, d'autres en font le choix parce qu'il paraît plus rapide justement. Cela rejoint les réflexions du C.I.V.G. de l'Hôpital Broussais. N'est-ce pas un moyen de ne pas trop s'attarder sur leur I.V.G., de l'effacer ?

Le fait d'intervenir dans le premier mois de la grossesse, ce qui n'est pas le cas pour l'aspiration, donne l'impression aux femmes que le médicament ne tue pas vraiment une vie : c'est encore "*une masse de cellule*". N'est-ce pas aussi un moyen de se déculpabiliser de l'acte qui est en train de se réaliser ?

5 - La prise des comprimés.

Mais une fois qu'elles ont absorbé les 3 comprimés de R.U., associés deux jours plus tard à ceux de Cytotec®, est-ce aussi banal que la prise de 2 comprimés d'aspirine ?

Dans le second cas, c'est pour traiter une douleur, soigner une migraine par exemple. On attend une amélioration de son état...

a - Conséquences physiques de la prise du R.U. .

Dans la première situation, des saignements peuvent survenir, les femmes peuvent émettre des caillots, manifesteront le plus souvent des douleurs dans le bas ventre, des nausées, vomissements, céphalées, fièvre, fatigue... Les désagréments commencent : "*j'ai vomi, angoisse de ne pas avoir laissé le temps au médicament de se dissoudre*" (et donc d'agir en fait). Une autre femme témoigne que cette méthode est beaucoup plus éprouvante physiquement que l'aspiration : grande fatigue accompagnée de divers maux désagréables. A cela s'ajoute la peur de vomir les comprimés.

Si R.U. présente l'avantage d'éviter toute action extérieure sur le corps, il agit à l'intérieur de l'organisme. Alors se pose la question, comme pour tout nouveau médicament, des conséquences à court et à long terme de ce produit sur l'organisme. Une patiente va même jusqu'à parler de "*flou artistique*" qui règne autour de la méthode. Une dimension supplémentaire est donnée au R.U., au regard de nombreux autres médicaments, celle d'une stérilité ultérieure. Quelles seront les "*conséquences sur les grossesses futures*" ? On ne dispose pas suffisamment de recul depuis la commercialisation du R.U. pour

connaître avec exactitude les répercussions de ce médicament... C'est pour cette raison qu'il existe une dernière étape dans la vie d'un médicament : celle de la pharmacovigilance. Commission comme on a pu le constater qui juge s'il faut ou non continuer à diffuser un médicament en tenant compte du rapport bénéfice-risque.

b - Préoccupations psychologiques.

D'autres femmes font part de leur inquiétude à propos de l'efficacité du R.U. . Ceci recoupe une étude chinoise qui rapporte que 28 % des femmes sont sceptiques quant à la réelle efficacité de la méthode (116). Le fait qu'il existe 5 % d'échec avec la nécessité d'une intervention chirurgicale 15 jours plus tard, préoccupent les femmes. Elles resteront dans l'incertitude jusqu'à la visite de contrôle qui permettra de confirmer ou non le succès... Ce sont des facteurs d'angoisse supplémentaires pour la plupart d'entre elles, car avorter ne se fait pas sans "*conflit intérieur*" nous confit une patiente. Une femme a le sentiment de faire une "*connerie*", une autre émet "*le doute du bon choix*". D'autres ont le sentiment "*d'empoisonnement*", l'impression "*d'assassiner moi-même mon bébé*". Il semble que la prise des comprimés de R.U. leur font prendre conscience, d'après ces témoignages, de ce qu'elles sont en train de réaliser : c'est le point de départ de leur I.V.G. . N'étaient-elles pas auparavant dans l'imaginaire et les voilà donc plongées dans la réalité brutale avec des désagréments qu'elles n'avaient, semble-t-il, pas envisager (saignements et douleurs ne sont pas bien supportés par la plupart des femmes).

L'acte est "*irréversible*", elles ne peuvent "*plus revenir en arrière*". L'équipe du C.I.V.G. de Nantes avait recueilli un témoignage similaire (41). Pour d'autres, la prise des comprimés constitue un soulagement "*ça y est cela commence*". Les femmes parlent d'une attente longue entre la prise du médicament et l'expulsion. La méthode, selon une femme, devient "*plus lancinante*", "*psychologiquement difficile*". 5 femmes seraient satisfaites de la méthode si elles étaient sûres d'avoir expulsé à la

sortie du Centre. Cette attente est d'autant plus longue que la personne est seule, sans pouvoir en parler avec d'autres : c'est une I.V.G. qui nécessite "*d'assumer pleinement son choix*". Une patiente fait remarquer à juste titre qu'elle a l'impression d'être totalement responsable de l'expulsion de l'oeuf sans acte médical qui pourrait "diffuser" ce sentiment de responsabilité. Ces réflexions concordent avec les données transmises par les Centres d'I.V.G. de Nantes, Toulouse et de Paris. La forme d'I.V.G. chirurgicale ne serait-elle pas mieux appropriée aux femmes qui acceptent difficilement le poids d'une responsabilité qu'elles ne se sentent pas toujours capables de bien assumer ? L'aspiration sous anesthésie générale se réalise avec une certaine sécurité quant à son efficacité et n'oblige la patiente à aucune action personnelle.

Certaines se sentent prêtes à assumer leur acte "*seule*" alors que d'autres éprouvent le besoin de la présence de la surveillante, de retrouver leurs enfants ou amis. Si dans l'ensemble elles sont satisfaites de l'accueil du Centre, elles ne tiennent pas, pour la quasi totalité, à rester plus longtemps. N'auraient-elles pas "*envie de ne pas penser à cette I.V.G.*" ?

La prise de R.U. s'accompagne d'une "*gêne*", d'une "*honte*", d'une "*culpabilité*", d'une "*déprime*", face à l'acte qu'elles sont en train de faire. L'ensemble de ces éléments font de R.U. un médicament à part. Il ne s'agit pas en effet d'une "*simple prise de comprimés*" comme le dit une patiente. En arrière fond, se profile tout un contexte psychologique lié à l'I.V.G., un climat d'anxiété lié à ce nouveau médicament. Une femme parle même de "*stress face à l'inconnu*".

6 - L'apport des médias, journaux de santé, magazines féminins.

C'est pour ces raisons que 63 % des patientes sont pour une information par les médias, journaux de santé et magazines féminins, d'un certain nombre de paramètres concernant cette méthode médicale. 36 femmes avaient déjà entendu parler de

cette méthode à la télévision, radio..., mais plus de la moitié n'était pas au courant de l'existence des 5 % d'échec, des saignements abondants, des 4 consultations obligatoires. L'équipe du C.I.V.G. de Toulouse constate que "*cette connaissance reste en générale superficielle*" (64).

En conséquence, les femmes pensent qu'il faudrait diffuser en priorité les informations suivantes :

- existence de 5 % d'échec,
- présence de saignements abondants et de longue durée,
- précocité de la méthode (inférieure à 49 jours d'aménorrhée),
- hospitalisation de 4 heures nécessitant de prévoir des heures d'absence au travail,
- information des contre-indications telles que celle de ne pas fumer plus de 5 à 10 cigarettes/jour,
- en cas d'échec, recours à la méthode instrumentale en raison d'un risque de malformations foetales.

Ne faudrait-il pas que ces informations, transmises par la radio, la télévision, soient le fait de médecins ou de pharmaciens en insistant sur ces points précis et en donnant les tenants et les aboutissants de la méthode ?

7 - La signification des saignements.

Nombreuses sont celles qui ne saignent pas après la prise des comprimés de R.U. . Cette absence semble être une source d'angoisse accompagnée de la peur que ce soit le signe d'un échec : une femme disait qu'il fallait qu'elle "*le sente passer*" pour être sûre que l'expulsion ait eu lieu. Or les études envisagées dans la Première Partie montre que la présence des saignements n'est pas synonyme de réussite. On peut expulser sans qu'il ne se produise de saignements. Mais pour ces femmes, l'apparition des saignements est le signe qu'il est en train de se passer quelque chose en elles. Ils sont sources de soulagement. Elles les

assimilent davantage à un retour de règles qu'à une fausse couche. Mais est-ce vraiment étonnant ? Les règles ne sont plus un mystère pour les femmes, en revanche toutes ne savent pas ce qu'est une fausse couche...

8 - La présence de fatigue.

Un fait important manifesté durant cette I.V.G. et noté par de nombreuses femmes est la sensation de fatigue. On pourrait se demander à quoi est dû cette fatigue. Est-ce une fatigue liée au fait même d'interrompre une grossesse avec "*l'émotion*" que cela entraîne ? Est-ce dû aux douleurs, aux saignements abondants et de longue durée (en moyenne 8 jours) ou est-ce dû aux propriétés antigluco-corticoïdes même du R.U. ? Les études réalisées antérieurement montrent qu'aux doses utilisées aucuns effets antigluco-corticoïdes ne se manifestent. Mais ne faudrait-il pas prendre en compte la sensibilité plus ou moins importante de chaque femme à ce produit. En règle générale un traitement peut être très efficace chez les uns, moins efficace chez d'autres. Les uns seront abattus, les autres n'éprouveront aucun symptôme à la prise d'un médicament...

9 - Impression finale des femmes sur la méthode.

Les femmes sont satisfaites pour 63,3 % d'entre elles. Quelques unes concluent que la méthode est "*efficace*", "*plus agréable à supporter psychologiquement*", "*qu'elle est bien préférable à l'I.V.G. par aspiration*", "*qu'elle devrait être plus connue*".

Une grosse majorité des femmes ayant déjà subi une I.V.G. chirurgicale donne une préférence pour la méthode médicale, même si 5 d'entre elles pensaient mieux réagir à R.U. . Voilà toute l'ambivalence de la méthode présentée tour à tour comme remède miracle puis très dissuasif, R.U. réunit des avantages et des inconvénients. Leurs combinaisons, voire même leurs confusions ne peuvent se faire sans tenir compte de l'environnement, de la situation, des origines et de la réactivité de chaque femme.

10 - L'incertitude de l'expulsion et ses conséquences.

10 femmes pensaient avoir déjà expulsé chez elles, or cela ne s'est avéré vrai que pour 5 d'entre elles. Une patiente note, en fin de questionnaire, qu'elle a été "*surprise de ne pas avoir été informée de cette possibilité*". En effet cette éventualité ne figure pas sur la notice explicative. Ne serait-ce pas pour être certain que les femmes reviendront au Centre pour prendre la prostaglandine ? Une femme qui a expulsé, entre la prise des comprimés de R.U. et celle de la PG, souhaiterait qu'on évite, dans une telle situation, de prendre les 2 comprimés de Cytotec®. Cela reviendrait par conséquent à supprimer la 3ème consultation. Comment une femme peut-elle être sûre d'avoir expulsé à ce moment là ?

Compte tenu des dangers (grossesse extra-utérine, prévention de l'immunisation Rh, accidents cardiovasculaires, 5 % d'échec avec recours à l'aspiration) que présente cette méthode, il est indispensable qu'une surveillance médicale soit effectuée et que les femmes respectent ce protocole. C'est pour cette raison qu'on ne peut envisager à court terme la distribution de R.U. par les officines, pas plus que celle du Cytotec® pour cette indication. N'a-t-on pas observé divers problèmes depuis la dispensation du Temgesic® dans les officines ? Inscrit lui aussi à la liste I, il est désormais soumis au régime des substances de la liste des stupéfiants avec délivrance par carnet à souche. Une telle forme de distribution de R.U. présenterait trop de dangers. On ne peut que se satisfaire des dispositions prises tant en ce qui concerne sa fabrication, sa distribution, sa dispensation. Il s'en faudrait de peu pour que tout dérape avec le développement d'un marché noir comme c'est le cas des médicaments utilisés par les toxicomanes. Une telle réglementation cependant ne posera-t-elle pas un problème dès lors qu'on l'utilisera dans le traitement du cancer du sein ou du syndrome de Cushing ?

La visite de contrôle a sa raison d'être puisqu'une grande majorité des femmes quittent le centre, semble-t-il sans avoir expulsé. Il est très difficile à ce stade de l'évaluer que ce soit pour les femmes ou pour l'équipe médicale du centre. Cependant l'on peut déplorer que 8 femmes aient fait défaut à cette obligation. Cela montre que même avec toutes les précautions prises, la règle n'est pas toujours pleinement respectée. Pourtant les femmes connaissent, le questionnaire le prouve, les risques encourus en cas de poursuite de la grossesse après absorption du R.U. associé à la PG. Qu'en adviendrait-il si le R.U. était "librement" dispenser dans les officines ?...

Quant aux échecs, ils s'élèvent à 8,8 %. Ce pourcentage est plus élevé que celui diffusé par les Laboratoires ROUSSEL. L'utilisation récente du Cytotec® laissait présager qu'il provoquerait moins de problèmes que le Nalador®. Nous avons déjà évoqué les raisons dans la Première Partie. Mais 2 femmes ont présenté des hémorragies et des malaises tels, qu'elles ont dû être transportées dans le service de Gynécologie du Professeur BERNARD. Que penser de l'utilisation de cette nouvelle prostaglandine au Centre du C.H.R.U. de Grenoble ? Même s'il est encore tôt pour émettre une quelconque conclusion, il reste que ce médicament a provoqué, dans les 3 premiers mois de son utilisation, un échec chez 2 femmes...

De l'avis général, l'I.V.G., quelque forme qu'elle prenne, reste un échec qu'il serait préférable de pouvoir éviter. Sa prévention par une contraception efficace est de loin la plus souhaitable. Mais comme celle-ci fait appel à des problèmes socio-éducatifs ainsi qu'à des phénomènes inconscients qui échappent à toute maîtrise et à toute prévention, il s'agit, à court et moyen terme, de faire en sorte que cette interruption se pratique le mieux possible. A ce titre, le R.U. 486 constitue-t-il vraiment un progrès dont on puisse se féliciter ? La question reste ouverte...

Cette étude nous a permis d'approcher la vie d'un C.M.S.F., de découvrir les différents secteurs de son activité. Et s'il est important que le monde de l'hôpital ne reste pas un mystère pour le pharmacien d'officine, objectif de la cinquième année hospitalo-universitaire récemment mise en place, la connaissance d'un Centre Médico-Social de la Femme pourrait apporter une aide non négligeable dans notre travail, ne serait-ce qu'auprès de notre clientèle féminine.

Mais le but de notre étude était surtout de concrétiser notre travail de thèse en rapportant des témoignages, à l'état brut, de femmes qui ont utilisé ce médicament, le R.U. 486. Ceux-ci montrent que le rapport d'un être au médicament est chose complexe.

Le R.U. 486 est un cas particulier : la prise de ses comprimés ne concerne pas une maladie mais conditionne toute une cascade d'évènements aboutissant à un avortement non sans conséquences psychologiques. En cela il peut donc être instructif pour le pharmacien d'officine, qui délivre la plupart du temps des médicaments pour traiter une maladie plus ou moins grave, accompagnée d'angoisses ou d'inquiétudes. Il confirme en effet que tout pharmacien devrait prendre en compte non seulement le médicament mais aussi le contexte psychologique qu'il implique.

Tout comme le médecin, nous devons prendre conscience de la maladie dans son ensemble et nous préparer, au cours de nos études, à adopter un tel comportement. Un pharmacien ne doit pas se cantonner dans le domaine très restreint du médicament, mais se soucier encore de la qualité de ses relations humaines. N'est-ce pas aussi un intérêt de notre profession que d'avoir accès à des domaines très différents et de ne pas rester cloisonnés ?

C O N C L U S I O N

CONCLUSION

Lors d'un exposé introductif sur le R.U. 486 au cours des 9èmes Journées Nationales d'Etudes sur l'Avortement et la Contraception, il a été rappelé qu'en novembre 1984, le Docteur J. BRUNERIE avait déclaré : *"dix femmes auraient eu une I.V.G. en prenant des comprimés. Connaissez-vous cette technique ? Qui fabrique ce produit ? Pourquoi une expérimentation en Suisse et non en France ? Si c'était vrai, ce serait révolutionnaire"*. L'est-ce vraiment ?

Laissons la parole aux femmes : 39 répondent affirmativement. R.U. 486 n'est peut-être pas une panacée, le vécu en est différent selon les femmes. Toutefois, depuis son utilisation, le taux de complications déclarées ne s'élève plus qu'à 0,33 %, ce qui est encourageant pour les médecins et les femmes (18). Mais en raison des effets psychiques et physiques à court terme, des effets inconnus à long terme de ce nouveau médicament, ne faudra-t-il pas optimiser cette méthode sans pour autant la banaliser ? La tâche serait alors de progresser vers une plus grande prise de conscience de l'acte par les femmes, associée à une éducation contraceptive la plus large possible. Le Laboratoire ROUSSEL, les médecins et les femmes s'accordent tous pour affirmer que le R.U. ne doit en aucun cas constituer un moyen de régulation des naissances (6).

Chaque peuple est imprégné d'une culture qui lui est propre. Lorsque le R.U. 486 sera introduit en divers pays, comment les femmes l'accueilleront-elles alors ? En tout état de cause, une telle mise en oeuvre devra s'effectuer dans un cadre aussi strict que celui auquel il est actuellement soumis en France. D'ici là, un marché noir est toujours à craindre. N'a-t-on pas intercepté aux U.S.A. une femme qui était en possession de vingt et une boîtes de ce produit ?

On peut espérer aussi qu'une A.M.M. sera un jour obtenue pour le traitement du cancer du sein ou pour celui du syndrome de Cushing... Mais à quelle réglementation le R.U. 486 sera-t-il alors soumis ? Une délivrance en hôpital obligerait la malade à se présenter tous les mois dans un tel établissement pour en disposer et pour suivre son traitement. Comme on le sait, cette solution est incommode. Mais dans le cas d'une dispensation en officine, quelle serait la position du pharmacien ? Comment être sûr que le R.U. 486 ne sera pas à l'occasion détourné de son usage réglementaire ? Pourrait-il être délivré sur simple ordonnance de tout praticien ou serait-il soumis au même régime que le Temgésic® ?

Quant à son éventuelle utilisation pour la contracepation, le R.U. ne pourra jamais être ignorant des règles ni indifférent aux valeurs morales de notre société. Il s'inscrit déjà dans la conquête du "contrôle de la fertilité" (10) qui reste l'un des grands acquis de notre siècle.

Le R.U. 486, première antiprogéstérone utilisée en clinique humaine, a aussi permis de préciser le rôle de la progéstérone au cours du cycle menstruel de la femme. Il a permis encore d'élaborer un mécanisme d'action cellulaire plus précis, d'améliorer notre connaissance des récepteurs des cinq hormones stéroïdiennes : premier né d'une nouvelle famille de molécules, d'autres composés verront le jour, l'histoire n'est pas finie...

A B R E V I A T I O N S

LISTE DES ABREVIATIONS

- R.U.** : Roussel Uclaf.
I.V.G. : interruption volontaire de grossesse.
C.M.S.F. : Centre Médico-Social de la Femme.
C.H.R.U. : Centre Hospitalier Régional Universitaire.
GnRH ou GnRF : gonadotropin-releasing factor.
LH : hormone lutéinisante = gonadotrophine B.
FSH : hormone folliculostimulante = gonadotrophine A.
βHCG : hormone gonadotrope chorionique humaine, (chaîne β)
RH : récepteur-hormone.
AA : acides aminés.
DBD : DNA-binding domain : domaine de liaison du DNA.
HRE : hormone response elements : éléments de réponses hormonaux.
LBD : ligand-binding domain = domaine de liaison au ligand.
hsp : heat-shock protein.
PM : poids moléculaire.
D.C.I. : dénomination commune internationale.
Mr : masse moléculaire.
R.S.A. : relation structure-activité.
Kd : coefficient de dissociation.
TP : facteur de transcription.
PG : prostaglandine.
A.M.M. : autorisation de mise sur le marché.
G.I.U. : grossesse intra-utérine.
G.E.U. : grossesse extra-utérine.
Rh : Rhésus.
ACTH : adrénocorticotrophine hypophysaire.
S.A. : semaines d'aménorrhée.
AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens.
O.M.S. : Organisation Mondiale de la Santé.
D.I.U. : dispositif intra-utérin.
LH-RH ou LH-RF : luteinizing-releasing factor.
TSH : thyroïdostimuline.
T4 : thyroxine = tétraiodothyronine.
A.I.D.S. : acquired immunodeficiency syndrom.

J.O. : journal officiel.

C.I.V.G. : Centre d'Interruption Volontaire de Grossesse.

A.N.C.I.C. : Association Nationale des Centres d'Interruption de Grossesse et de Contraception.

TP : taux de prothrombine.

TCK : temps de céphaline kaolin.

SN : aspiration sous anesthésie générale.

B I B L I O G R A P H I E

BIBLIOGRAPHIE

- 1 -** AUBENY E.
R.U. 486 combined with PG analogs in voluntary termination of pregnancy.
Advances in Contraception, 1991, 7, 4, p. 339-343.
- 2 -** AUBENY E., BAULIEU E.E.
Activité contragestive de l'association au R.U. 486 d'une prostaglandine active par voie orale.
Comptes-rendus de l'Académie des Sciences, Paris 1991, 312, série (III), p. 539-545.
- 3 -** AUBENY E., BUREAU A., GABEAUD Ph., HEARD I., EUCHER M., HUSSON T., MENG L., RIOTTE S.
Etude clinique de 353 cas d'I.V.G. de moins de 49 jours d'aménorrhée réalisée par : 600 mg de R.U. 486 voie buccale + 500 µg de sulprostone en intramusculaire (Nalador®).
Contraception, fertilité, sexualité, 1989, 17, 4, p. 307-314.
- 4 -** AZADIAN-BOULANGER G., RAYNAUD J.P.
Progestatifs de synthèse, § 42, VII, Pharmacologie endocrinienne.
Extrait de Pharmacologie Clinique, base de la thérapeutique I, Publié par GIROUD J.P., MATHE G., MEYNIEL G., 1978, p. 713-716.
- 5 -** BACHELOT A., CLUDY L., SPIRA A.
I.V.G. par R.U. 486 et I.V.G. par aspiration.
9èmes Journées Nationales d'Etudes sur l'Avortement et la Contraception, 8-9 Juin 1991, p. 37-40.
- 6 -** BAIRD D.T., NORMAN J.E., THONG K.J., GLASIER A.F.
Misoprostol, mifepristone and abortion.
The Lancet, 1992, 1, 339, (8788), p. 313.
- 7 -** BAKKER G.N., SETYONE-NAN B., KLIJN J.G.N.
Treatment of breast cancer with different antiprogestins ; preclinical and clinical studies. Second International Symposium on "hormonal manipulation of cancer : peptides, growth factors and new (anti) steroidal agents", Rotterdam, 9-10 and 11 April 1990.

- 8 -** BATISTA-MARCELO C., CARTLEDGE T.P., ZELLMER A.W., NIEMAN L.K., MERRIAM G.R., LORIAUX D.L.
Evidence for a critical role of progesterone in the regulation of the midcycle gonadotrophin surge and ovulation.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1992, 74, 3, p. 565-570.
- 9 -** BAULIEU E.E.
Des récepteurs aux antihormones stéroïdes : nouvelles approches pour le contrôle de la fertilité. Les récepteurs hormonaux dans la reproduction, de la biologie à la clinique. Masson, 1987, p. 1-11.
- 10 -** BAULIEU E.E.
Prix Albert LASKER. Le R.U. 486 : un antiprogestatif stéroïdien. Du récepteur à la contracepation et au-delà. Jama H, Ed. Française, 1989, 1,4, p. 443-452.
- 11 -** BAULIEU E.E.
On the mechanism of action of R.U. 486.
Annals New York Academy of Sciences, 1991, 626, p. 545-560.
- 12 -** BAULIEU E.E.
R.U. 486 and the early nineties.
Advances in Contraception, 1991, 7, 4, p. 345-351.
- 13 -** BAULIEU E.E.
The steroid hormone antagonist R.U. 486. Mechanism at the cellular level and clinical applications.
Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 1991, 20, 4, p. 873-891.
- 14 -** BELOEUVRE-GARNIER P.
La mifépristone : nouvelle antihormone stéroïde.
Thèse de Doctorat d'Etat de Pharmacie, Paris XI, 1988.
- 15 -** BERTAGNA X., BERTAGNA Ch., LAUDAT M.H., HUSSON J.M., GIRARD F., LUTON J.P.
Pituitary-adrenal response to the antigluco-corticoid action of R.U. 486 in Cushing's syndrome.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1986, 63, 3, p. 639-643.
- 16 -** BERTAGNA X., BERTAGNA Ch., LUTON J.P., HUSSON J.M., GIRARD F.
The new steroid analog R.U. 486 inhibits glucocorticoid action in man.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1984, 59, 1, p. 25-28.

- 17 -** BIRGERSON L., ODLIND V., JOHANSSON E.
Clinical effect of R.U. 486 administered for seven days in early pregnancy in : The antiprogesterin steroid R.U. 486 and human fertility control. (Beaulieu E.E., Segal St Eds). Plenum Press, New-York, 1985, p. 235-241.
- 18 -** BLAYO Ch.
L'observation statistique des complications médicales de l'avortement provoqué.
9èmes Journées Nationales d'Etudes sur l'Avortement et la Contraception, 8-9 Juin 1991, p. 45-53.
- 19 -** BUREAU A.
Intérêt de la diminution des doses de prostaglandines dans un protocole d'interruption de grossesse précoce par méthode médicamenteuse.
9èmes Journées Nationales d'Etudes sur l'Avortement et la Contraception, 8-9 Juin 1991, p. 67-69.
- 20 -** BUREAU A., AUBENY E., HASSOUN D., BIRMAN C.
Cesbron P. (Creil). Table ronde La Mifégyne (mifépristone, Roussel). Enjeux Politiques.
8èmes Journées Nationales d'Etudes sur l'Interruption de Grossesse et la Contraception, 10-11 Juin 1989, p. 111-127.
- 21 -** BYGDEMAN M., SWAHN M.L.
Progesterone receptor blockage-effet on uterine contractility and early pregnancy.
Contraception, 1985, 32, 1, p. 45-51.
- 22 -** CABROL D., BOUVIER D'YVOIRE M., MERMET E., CEDARD L., SUREAU C., BAULIEU E.E.
Induction of labour with Mifepristone after intra-uterine fetal death.
The Lancet, 1985, Nov. 2, p. 1019.
- 23 -** CABROL D., BOUVIER D'YVOIRE M., MERMET E., CEDARD L., SUREAU C., BAULIEU E.E.
Induction du travail par la Mifépristone (R.U. 486) dans les morts fœtales in utero et les interruptions thérapeutiques de grossesse. Résultats d'une étude clinique préliminaire. Control and Management of Parturition. COLLOQUE INSERM, 1986, 151, p. 259-264.
- 24 -** CABROL D., CARBONNE B., BIENKIEWICZ A., DALLOT E., ALJ A.E., CEDARD L.
Induction of labor and cervical maturation using mifepristone (R.U. 486) in the late pregnant rat. Influence of a cyclooxygenase inhibitor (Diclofenac).
Prostaglandines, 1991, 42, 1, p. 71-79.

- 25** - CAMERON I.T., BAIRD D.T.
Early pregnancy termination. A comparison between vacuum aspiration and medical abortion using prostaglandin (16-16 dimethyl-trans- Δ^2 -PGE1 methyl ester) or the antiprogesterone R.U. 486.
British Journal of Obstetrics and Gynaecology, 1988, 95, p. 271-276.
- 26** - CASALIS M.F.
Minoritaires mais offensifs, les opposants à l'IVG attaquent.
9èmes Journées Nationales d'Etudes sur l'Avortement et la Contraception, 8-9 Juin 1991, p. 13-15.
- 27** - CHASSEROT-GOLAZ S., BECK G., VENETIANER A.
Inhibition of growth by R.U. 486 in different hepatoma cells lines. Second International Symposium on "hormonal manipulation of cancer : peptides, growth factors and new (anti) steroidal agents", Rotterdam, 9-10 and 11 April 1990.
- 28** - CHOSSON M.
De l'entretien pré-IVG.
8èmes Journées Nationales d'Etudes sur l'Interruption de Grossesse et la Contraception, 10-11 Juin 1989, p. 79-84.
- 29** - CINGOTTI M., MOXHON E., GANDOUR A.
Traitement de la grossesse extra-utérine par le R.U. 486. A propos d'un cas.
Revue Française de Gynécologie et Obstétrique, 1990, 85, 11, p. 631-633.
- 30** - CODE DE LA SANTE PUBLIQUE, livres II, 1987, mise à jour 1990, p. 62-70 (Art. L 162-1 à L 162-11).
- 31** - COMITE CONSULTATIF NATIONAL D'ETHIQUE POUR LES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE.
Avis rendu le 16 Déc. 1987 : Utilisation de la mifépristone (R.U. 486).
Centre de documentation et d'information d'éthique, Paris.
- 32** - CORCOS M.
R.U. 486 : Une mise à disposition graduée.
La Presse Médicale, 1989, 18, 1, p. 38.
- 33** - COUZINET B., LE START N., ULMANN A., BAULIEU E.E., SCHAISON G.
Termination of early pregnancy by the progesterone antagonist R.U. 486 (mifepristone).
The New England Journal of Medicine, 1986, 315, 25, p. 1565-1570.

- 34** - COUZINET B., SCHAISON G.
Contraception.
Revue du Praticien, 1987, 37, 38, p. 2286-2290.
- 35** - DER ANDREASSIAN C., LUBART G.
(C.I.V.G. Hôpital Broussais).
Accompagnement des femmes prenant du R.U. 486.
8èmes Journées Nationales d'Études sur l'Interruption
de Grossesse et la Contraception, 10-11 Juin 1989,
p. 93-95.
- 36** - DUBOIS C.
Mifépristone (R.U. 486), profil pharmacologique et indica-
tion clinique.
La lettre du Pharmacologue, 1989, 3, 8, p. 226-229.
- 37** - DUBOIS C., SILVESTRE L., ULMANN A.
Utilisation de la mifépristone dans l'interruption volontaire
de grossesse, expérience française.
La Presse Médicale, 1989, 18,15, p. 757-760.
- 38** - DUBOIS C., SILVESTRE L., ULMANN A.
La mifépristone (R.U. 486). Faits et perspectives d'utilisation.
Concours Médical, 1989, 111, 12, p. 1021-1023.
- 39** - DUBOIS C., ULMANN A., AUBENY E., ELIA D.,
JOURDAN M.C., VAN DEN BOSCH M.C., LETON M.,
BAULIEU E.E.
Contraception par le R.U. 486 : intérêt de l'association à un
dérivé prostaglandine.
Comptes-rendus de L'Académie des Sciences, Paris 1988,
306, série III, p. 57-61.
- 40** - DUBOIS C., ULMANN A., BAULIEU E.E.
Contraception with late luteal administration of R.U. 486
(Mifepristone).
Fertility and Sterility, 1988, 50, 4, p. 593-596.
- 41** - Equipe du C.I.V.G. de l'Hôpital St Jacques, Nantes.
La mifépristone (R.U. 486) : Alternative médicamenteuse à
l'aspiration. Les changements pour les femmes et les profes-
sionnels.
8èmes Journées Nationales sur l'Interruption de
Grossesse et la Contraception, 10-11 Juin 1989,
p. 96-104.
- 42** - FONSECA W., MISAGO C., KANJI N.
Misoprostol plus mifepristone.
The Lancet, 1991, 21-28, 338, (8782-8783), p.1594.

- 43** - FORUM : Utilisez-vous le R.U. 486 dans les interruptions volontaires de grossesse ? Toujours ? Parfois ? Jamais ? Dites pourquoi ?
Gynécologie Obstétrique, 1991, 264, p. 2-4.
- 44** - FRYDMAN R., FERNANDEZ H., PONS J.C., ULMANN A.
Mifepristone (R.U. 486) and therapeutic late pregnancy termination : a double-blind study of two different doses.
Human Reproduction, 1988, 3,6, p. 803-806.
- 45** - FRYDMAN R., TAYLOR S., ULMANN A.
Transplacental passage of mifepristone.
The Lancet, 1985, Nov. 30, p. 1252.
- 46** - GAILLARD R.C., POFFET D., RIONDEL A., SAURAT J.H.
R.U. 486 inhibits peripheral effects of glucocorticoids in humans.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1985, 61, p. 1009-1011.
- 47** - GAILLARD R.C., RIONDEL A., MULLER A.F.,
HERRMANN W., BAULIEU E.E.
R.U. 486 : a steroid with antiglucocorticosteroid activity that only disinhibits the human pituitary-adrenal system at a specific time of day.
Medical Sciences, 1984, 81, p. 3879-3882.
- 48** - GANONG W.F.
L'appareil reproducteur féminin.
Physiologie Médicale, ch. IV, Endocrinologie et métabolisme.
Masson, 1986, p. 370-386.
- 49** - GARFIELD R.E., BAULIEU E.E.
The antiprogestosterone stéroïd R.U. 486 : a short pharmacological and clinical review, with emphasis on the interruption of pregnancy.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1987, 1, 1, p. 207-221.
- 50** - GARZO V.G., LIU J., ULMANN A., BAULIEU E.E., YEN S.S.S.
Effects of an antiprogestosterone (R.U. 486) on the hypothalamic-hypophyseal-ovarian-endometrial axis during the luteal phase of the menstrual cycle.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1988, 66,3, p. 508-517.
- 51** - GAUTHIER D.
Mifépristone : R.U. 486 et I.V.G.
Thèse de Doctorat en Médecine, Paris Créteil, 1987.

- 52** - GRALL F., SILVESTRE L.
Utilisation de la mifépristone (R.U. 486) dans la grossesse (interruption volontaire de grossesse exceptée), premiers essais thérapeutiques.
Journal Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, Paris, 1991, 20, 7, p. 987-994.
- 53** - GRAVANIS A., SCHAISON G., GEORGE M., DE BRUX J., SATYAS-WAROOP P.G., BAULIEU E.E., ROBEL P.
Endometrial and pituitary responses to the steroidal anti-progestin R.U. 486 in postmenopausal women.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1985, 60, 1, p. 156-163.
- 54** - GRUNBERG S., WEISS M., SPITZ I., DUBOIS C.
Effects of long term oral treatment with R.U. 486 on unresectable meningioma. Second International Symposium on "hormonal manipulation of cancer : peptides, growth factors and new (anti) steroidal agents", Rotterdam, 9-10 and 11 April 1990.
- 55** - HEAK H.R., DE KEIZER R.J.W., HACENG W., TAAI J.C.W., VAN SETERS A.P., VIELVOYE G.J., VAN CULKEN H.
Response of meningioma to mifepristone. Second International Symposium on "hormonal manipulation of cancer : peptides, growth factors and new (anti) steroidal agents", Rotterdam, 9-10 and 11 April 1990.
- 56** - HENRION R.
R.U. 486 : questions indiscrètes.
Le Concours Médical, 1989, 111, 13, p. 1122-1124.
- 57** - HERMANN W., WYSS R., RIONDEL A., PHILIBERT D., TEUTSCH G., SAKIZ E., BAULIEU E.E.
Effet d'un stéroïde antiprogestérone chez la femme : interruption du cycle menstruel et de la grossesse au début.
Comptes rendus de l'Académie des Sciences, Paris 1982, 294, série III, p. 933-938.
- 58** - HILL N.C., SELINGER M., FERGUSON J., MACKENZIE I.Z.
Transplacental passage of mifepristone and its influence on maternal and fetal steroid concentration in the second trimester of pregnancy.
Human Reproduction, 1991, 6, 3, p. 458-462.

- 59** - HOFFMAN M.
Feminist group dissents on R.U. 486 use for abortion.
Science, 1991, 11, 254 (5029), p. 199.
- 60** - HOUDART Ph., VINCENT J.
Un an de R.U. 486. L'alternative majeure, R.U. en mouvement (Actualité Médicale).
Impact Médecin, 1989, 28, p. 30-33.
- 61** - HUSSON Th.
Activité contragestive de l'association au R.U. 486 (mifépristone) d'une prostaglandine active par voie orale Cytotec (misoprostol).
9èmes Journées Nationales d'Etudes sur l'Avortement et la Contraception, 8-9 Juin 1991, p. 71-73.
- 62** - JI AO, GEN-MEI QIAO, YU-MING WU, MUZH-EN WU, SHU-RONG ZHENG, ZHI-BAI AN, HUIMIN FAN, GUANG-ZHEN YAO, UNG MENG, DUBOIS C., ULMANN A., BAULIEU E.E.
Pregnancy interruption with R.U. 486, in combination with di-15-methyl-prostaglandin F 2 α methyl ester : the chinese experience.
Contraception, 1988, 38, 6, p. 675-683.
- 63** - JOST A.
Reproduction animale. Nouvelles données sur le besoin hormonal de la lapine gestante : grossesses partielles et anomalies foetales après traitement par un antagoniste hormonal à dose subabortive.
Comptes-rendus de l'Académie des Sciences, 1986, 303, série III, 7, p. 281-284.
- 64** - JOURDAN M.C., MOATTI J.P. (Laboratoire Biochimie III, CHU Toulouse). Equipe du C.I.V.G. de Toulouse.
Critères de choix entre interruption volontaire de grossesse chimique et mécanique.
8èmes Journées Nationales sur l'Interruption de Grossesse et la Contraception, 10-11 Juin 1989, p. 105-110.
- 65** - KOVACS L., SAS M., RESCH B.A., UGOCSAI G., SWAHN M.L., BYGDEMAN M., ROWE P.J.
Termination of very early pregnancy by R.U. 486, an antiprogestation compound.
Contraception, 1984, 29, p. 399-410.
- 66** - KUTTENN F.
L'interruption médicale de grossesse en France.
La Revue du Praticien., 1989, 39, 22, p. 2069-2072.

- 67** - La Mifépristone autorisée sur le marché.
Concours Médical, 1988, 110, 33, p. 2905.
- 68** - LAFFARGUE F., BURLOT P., LAFONT L., BADOE E.,
HUET J.M., HEDON B., VIALA J.L.
R.U. 486 et déclenchement du travail dans les interruptions
du troisième trimestre de grossesse.
Journal Gynécologie Obstétrique et Biologie
de la Reproduction, 1988, 17, 8, p. 1095-1098.
- 69** - LAMBERTS S.W.J., KOPER J.W., BRAAKMAN R.,
AVEZAAT C.J.J., TANGHE H.
Antiprogestagens in the treatment of meningioma. Second
International Symposium on "hormonal manipulation of
cancer : peptides, growth factors and new (anti) steroidal
agents", Rotterdam, 9-10 and 11 April 1990.
- 70** - LAMBERTS S.W.J., KOPER J.W., DE JONG F.H.
The endocrine effects of long term treatment with
mifepristone (R.U. 486).
The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism,
1991, 73, 1, p. 187-191.
- 71** - Lamentable !
Au rayon des nouveautés.
Prescrire, 1988, 8, 80, p. 474.
- 72** - LEBRETON S., Gynécologue au C.M.S.F. du C.H.R.U.
de Grenoble (Collaboration du Docteur Marion GIRARDIER).
Le Centre Médico-Social de la Femme, (C.M.S.F.), 1985.
- 73** - LEVISALLES N.
Les autres cibles du R.U. 486 (Actualités Médicales).
Impact Médecin, 1991, 96, p. 32-33.
- 74** - LIU J.H., GARZO G., MORRIS S., STUENKEL C., ULMANN A.,
YEN S.S.S.
Disruption of follicular maturation and delay of ovulation after
administration of the antiprogesterone R.U. 486.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1987,
65, 6, p. 1135-1140.
- 75** - LOUTRADIS D., BLETSAS R., ARAVANTINOS L.,
KALLIANIDIS K., MICHALAS S., PSYCHOYOS A.
Preovulatory effects of the progesterone antagonist mifepris-
tone (R.U. 486) in mice.
Human Reproduction, 1991, 6, 9, p. 1238-1240.

- 76** - LUUKKAINEN T., HEIKINHEIMO O., HAUKKAMAA M., LAHTEENMAKI P.
Inhibition of folliculogenesis and ovulation by the antiprogesterone R.U. 486.
Fertility and Sterility, 1988, 49, 6, p. 961-963.
- 77** - MARIA B.
L'antiprogesterone, les analogues de prostaglandines et l'interruption précoce de grossesse.
Revue Française de Gynécologie et Obstétrique, 1990, 85, 4, p. 238-242.
- 78** - MARIA B., CHANEAC M., STAMPF F., ULMANN A.
Interruption précoce de la grossesse par un stéroïde anti-progesterone : La mifépristone (R.U. 486).
Journal Gynécologie Obstétrique et de Biologie de la Reproduction, 1988, 17, 8, p. 1089-1094.
- 79** - MARIA B., STAMPF F.
Interruption de la grossesse par association mifépristone-sulprostone.
La Presse Médicale, 1987, 16, 42, p. 2128-2129.
- 80** - MAURICE J.
Improvements seen for R.U. 486 abortions.
Science, 1991, 254 (5029), p. 198-200.
- 81** - Médicament à délivrance particulière, Mifégyne.
Prescrire, 1990, 10, 98, p. 286-288.
- 82** - Ministère des Affaires Sociales et de la Solidarité. Décisions des Commissions d'A.M.M. et de la Pharmacovigilance du 19 Avril 1991.
- 83** - Ministère de la Solidarité, de la Santé et de la Protection Sociale. Dossier Guide, Juillet 1989.
- 84** - NAU J.Y.
Avorter à domicile.
Le Monde, 21 Juin 1989, p. 17-19.
- 85** - NICOLAS G.
Prostaglandines et accidents coronariens.
9èmes Journées Nationales d'Etudes sur l'Avortement et la Contraception, 8-9 Juin 1991, p. 61-63.

- 86** - NIEMAN LYNNETTE K., CHROUSOS GEORGE P.,
KELLNER C., SPITZ IRVING M., NISULA BRUCE C.,
CUTLER GORDON B., MERRIAM GEORGE R., BARDIN
WAYNE C., LORIAUX D. LYNN.
Successful treatment of Cushing's syndrome with the gluco-
corticoid antagonist R.U. 486.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1985,
61, 3, p. 536-540.
- 87** - NOIRY J.P. (à partir des textes de CESBRON P., LOCQUET C.)
La demande d'avortement en 1990. Comment y répondre et
comment l'éviter ?
Prescrire, 1990, 10, 98, p. 298-303.
- 88** - NORMAN J.E., THONG K.J., BAIRD D.T.
Uterine contractility and induction of abortion in early preg-
nancy by misoprostol and mifepristone.
The Lancet, 1991, 338, (8777), p. 1233-1236.
- 89** - NORMAN J.E., WU W.X., KELLY R.W., GLASIER A.F.,
Mc NEILLY A.S., BAIRD D.T.
Effects of mifepristone in vivo decidual prostaglandin synthe-
sis and metabolism.
Contraception, 1991, 44, 1, p. 89-98.
- 90** - PADAYACHI T., NORMAN R.J., MOODLEY J., HEYNS A.
Mifepristone and induction of labour in second half of preg-
nancy.
The Lancet, 1988, 1, (8586), p. 647.
- 91** - PALAZZI S.
L'avortement sans douleur n'existe pas.
Libération, 2 Déc. 1988, p. 5.
- 92** - PARIS F.X., HENRY-SUCHET J., TESQUIER L., DACQUIN G.,
PEZ J.P., LOYSEL T., LOFFREDO V., ROGER M., DE BRUX J.
Effet d'un antiprogestérone (R.U. 486) sur la grossesse
extra-utérine.
Revue Française de Gynécologie Française, 1986, 11,
81ème année, p. 607-609.
- 93** - PERROT J.
Le R.U. 486 ou MIFEPRISTONE.
Thèse de Doctorat d'Etat en Pharmacie, Montpellier I, 1988.
- 94** - PEYRON R. (Chef de Gamme Médecine Interne)
Lettre d'information du Laboratoire ROUSSEL-UCLAF
concernant l'association du R.U. 486 et misoprostol, Paris,
6 Mai 1992.

- 95** - PIAL G.
La pilule abortive fait chanter les prix.
Libération, 21 Juin 1989, p. 32.
- 96** - PLOIN M.
Mifépristone : une mise au point.
Gazette Médicale, 1989, 96, 4, p. 55.
- 97** - PONS J.C., FERNANDEZ H.
R.U. 486, mise à jour en gynécologie et obstétrique. Publié
par Tournaire N.
12èmes Journées Nationales de Gynécologie et
Obstétrique, 1988, p. 291-293.
- 98** - PONC J.C., PAPIERNIK E.
Mifepristone teratogenicity.
The lancet, 1991, 338, (8778), p. 1332-1333.
- 99** - RADESTAD A., CHRISTENSEN N.J., STROMBERG L.
Induced cervical ripening with mifepristone in first
trimester abortion.
Contraception, 1988, 38, 3, p. 301-312.
- 100** - REGELSON W., LORIA R., KALIMI M.
Beyond "abortion" : R.U. 486 and the needs of the crisis
constituency.
Jama, 1990, 264, 8, p. 1026-1027.
- 101** - ROBEL P.
Les récepteurs de l'endomètre humain au cours du cycle
menstruel et leur pharmacologie hormonale.
Les récepteurs hormonaux dans la reproduction
de la biologie à la clinique.
Masson, 1987, p. 81-91.
- 102** - RODGER MARY W., BAIRD D.T.
Induction of therapeutic abortion in early pregnancy with
mifepristone in combination with prostaglandin pessary.
The Lancet, 1987, Déc. 11, (8573), p. 1415-1418.
- 103** - RODGER MARY W., BAIRD D.T.
Mifepristone (R.U. 486) pretreatment shortens PG induction
abortion interval in midtrimester pregnancy. First European
Congress on prostaglandins in reproduction. Vienna, Austria,
6-9 July 1988.

- 104** - RODGER MARY W., BAIRD D.T.
Pretreatment with mifepristone (R.U. 486) reduces interval between prostaglandins administration and expulsion in second trimester abortion.
British Journal of Obstetrics and Gynaecology, 1990, 97, 1, p. 41-45.
- 105** - ROUSSEL-UCLAF (Laboratoires) La Mifégyne (R.U. 486, mifépristone).
La Revue du Praticien, 1987, 37, 34, p. 2056-2057.
- 106** - ROUSSEL-UCLAF (Laboratoires), MIFEGYNE, mifépristone,
Dossier Pharmaceutique, p. 1-4.
- 107** - ROUSSEL-UCLAF (Laboratoires), MIFEGYNE, mifépristone,
Brochure d'Information Scientifique p. 5-36.
- 108** - ROUSSEL-UCLAF (Laboratoires) : ULMANN A., SILVESTRE L.
Lettre concernant les règles de distribution de la Mifégyne 200 mg du 7 Septembre 1989.
- 109** - ROUSSELOT F.
Avortement, la nouvelle guerre de sécession.
Libération, 24-25 Juin 1989, p. 13-14.
- 110** - SCHAISON G., GEORGE M., LESTRAT N., REINBERG A., BAULIEU E.E.
Effects of the antiprogestosterone steroid R.U. 486 during midluteal phase in normal women.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1985, 61, 3, p. 484-489.
- 111** - SCOTT F.
Obstétrique et Gynécologie.
Jama, Ed. Française, n° hors série, 1989/1990, p. 1236.
- 112** - SILVESTRE L.
Protocole F.F.R. 88/486/01 : Efficacité et tolérance de la mifépristone (R.U. 486) à la dose de 600 mg en prise unique en association à un analogue de prostaglandines comme alternative à l'aspiration utérine pour des grossesses d'âge inférieur ou égal à 49 jours d'aménorrhée.
- 113** - SILVESTRE L., DUBOIS C., RENAULT M., REZVANI Y., BAULIEU E.E., ULMANN A.
Voluntary interruption of pregnancy with mifepristone (R.U. 486) and a prostaglandin analogue.
New England Journal of Medicine, 1990, March 8, p. 645-648.

- 114** - SORBETTE F., DELAY M., GENESTAL M., JORDA M.F.,
CARRIE D., MONTASTRUC J.L., CATALA B., BERNADET P.
Arrêt cardio-circulatoire au cours de l'association
mifépristone-sulprostone pour interruption de grossesse.
Thérapie, 1991, 46, 5, p. 387-392.
- 115** - SWAHN M.L., CEKAN S., WANG G., LUNDSTROM V.,
BYGDEMAN M.
Pharmacokinetic and clinical studies of R.U. 486 for fertility
control (in the antiprogestin steroid R.U. 486 and human
fertility control, BAULIEU E.E., SEGAL St. Eds).
Plenum Press, New York, 1985, p. 249-258.
- 116** -TANG G.W.
A pilot study of acceptability of R.U. 486 and ONO 802 in a
chinese population.
Contraception, 1991, 44, 5, p. 523-532.
- 117** -TRAITE DE DROIT PHARMACEUTIQUE, (AUBY J.M.,
COUSTOU F., Les contraceptifs et abortifs).
1991, tome 2, texte 61-10, Edition LITEC, p. 4-10.
- 118** - ULMANN A.
Bilan actuel des travaux sur la mifépristone (R.U. 486).
Mifégyne -ROUSSEL- en France et à l'étranger.
8èmes Journées Nationales d'Etudes sur l'Interruption
de Grossesse et la Contraception, 10-11 Juin 1989,
p. 34-47.
- 119** - ULMANN A., DUBOIS C.
Anti-progesterones in obstetrics, ectopic pregnancies and
gynaecological malignancy.
Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynaecology, 1988,
2,3, p. 631-638.
- 120** - ULMANN A., DUBOIS C., PHILIBERT D.
Fertility control with R.U. 486.
Hormone Research, 1987, 28, p. 274-278.
- 121** - ULMANN A., TEUTSCH G., PHILIBERT D.
R.U. 486.
Scientific American, 1990, 262, 6, p. 42-48.
- 122** - ULMANN A., TEUTSCH G., PHILIBERT D.
La pilule de demain : une antihormone.
Le Nouveau Biologiste, 1986, Mars, p. 28-37.

- 123** - URQUHART D.R., BAHZAD C., TEMPLETON A.A.
Efficacy of the antiprogesterin mifepristone (R.U. 486) prior to prostaglandin termination of pregnancy.
Human Reproduction, 1989, 4, 2, p. 202-204.
- 124** -VERVEST H.A.M., HASPELS A.A.
Preliminary results with the antiprogesterational compound R.U. 486 (mifepristone) for interruption of early pregnancy.
Fertility and Sterility, 1985, 44, p. 627-632.
- 125** - VIDAL 1992, 68ème Edition.
- 126** - VIGNES P.
R.U. 486. Prévention d'abus dans sa distribution. Arrêté du 28 Décembre 1988.
Revue Française de Gynécologie et d'Obstétrique, 1989, 3, p. 220-221.
- 127** - WOLF J.Ph., CHILLIK C.F., ITSKOVITZ J., WEYMAN D., ANDERSON T.L., ULMANN A., BAULIEU E.E., HODGEN-GARY D.
Transplacental passage of a progesterone antagonist in monkeys.
American Journal Obstetrics and gynecology, 1988, 159, 1, p. 238-242.
- 128** - WOLF J.Ph., SINOSICH M., ANDERSON T.L., ULMANN A., BAULIEU E.E., HODGEN G.D.
Progesterone antagonist (R.U. 486) for cervical dilation, labor induction, and delivery in monkeys : effectiveness in combination with oxytocin.
American Journal Obstetrics and Gynecology, 1989, 160, 1, p. 45-47.
- 129** - WORLD HEALTH ORGANISATION.
Pregnancy termination with mifepristone and gemeprost : a multicenter comparison between repeated doses and a single dose of mifepristone.
Fertility and Sterility, 1991, 56, 1, p. 32-40.

ARRETES RELATIFS A LA SPECIALITE
MIFEGYNE®.

- 130** - Arrêté du 28 Décembre 1988 relatif à la détention, la distribution, la dispensation et l'administration de la spécialité Mifégyne 200 mg comprimés.
Journal Officiel de la République Française, 12 Janvier 1989, p. 465.
- 131** - Arrêté du 20 Février 1990 modifiant l'arrêté du 3 Novembre 1988 relatif aux prix des soins et de l'hospitalisation afférents à l'interruption volontaire de grossesse.
Journal Officiel de la République Française, 25 Février 1990, p. 2452.
- 132** - Arrêté du 22 Février 1990 portant sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.
Journal Officiel de la République Française, 25 Février 1990, p. 2452.

P L A N

PLAN

INTRODUCTION	6
<u>PREMIERE PARTIE</u>	
I - <u>ETUDE SCIENTIFIQUE DU R.U. 486</u>	10
A - RAPPEL DE LA PHYSIOLOGIE ENDOCRINE DE LA FEMME	10
1 - Au cours du cycle menstruel.....	10
a - Quatre phases constituent ce cycle.....	10
a.1 - La phase menstruelle du premier au cinquième jour.....	
a.2 - La phase post-menstruelle, proliféra- tive ou folliculaire.....	
a.3 - La phase ovulatoire.....	
a.4 - La phase pré-menstruelle, post-ovulatoire ou lutéale.....	
b - La phase folliculaire.....	11
b.1 - Au niveau de l'ovaire.....	
b.2 - Au niveau de l'utérus.....	
b.3 - Au niveau hormonal.....	
c - La phase lutéale.....	14
c.1 - Au niveau de l'ovaire.....	
c.2 - Au niveau de l'utérus.....	
c.3 - Au niveau hormonal.....	
2 - Au cours de la grossesse.....	16
3 - Mode d'action des hormones stéroïdiennes....	18
a - Notion de récepteurs hormonaux.....	18
b - Evolution de la concentration des récep- teurs oestrogéniques et des récepteurs de la progestérone pendant le cycle menstruel.....	21
c - Qu'en est-il au cours d'une grossesse débutante ?.....	25

B - ETUDE DU R.U. 486.....	26
1 - Historique de sa découverte.....	26
2 - Structure moléculaire et relation structure- activité (RSA).....	27
a - Formule développée.....	27
b - Relation structure-activité.....	28
3 - Propriétés pharmacologiques et mode d'action.....	30
a - Les propriétés.....	30
a.1 - Démonstration d'un effet antipro- gestatif chez l'animal.....	
a.2 - Qu'en est-il alors des propriétés du R.U. dans l'espèce humaine ?.....	
a.3 - Autres propriétés du R.U.....	
b - Le mécanisme d'action cellulaire.....	32
b.1 - Affinité in vitro du R.U. pour les récepteurs.....	
b.2 - Mesure de l'affinité du R.U. pour l'endomètre humain.....	
b.3 - Mode d'action cellulaire du R.U.....	
c - Le mécanisme d'interruption de la grossesse.....	37
c.1 - Phase 1 - Décollement de l'endomètre. c.2 - Phase 2 - Contraction utérine.....	
c.3 - Phase 3 - Modifications du col utérin....	
4 - Quelques éléments de pharmacocinétique et de toxicologie.....	41
a - Forme et schéma d'administration.....	41
b - De l'absorption du R.U. à son transport.....	42
c - Métabolisme hépatique du R.U.....	42
d - Elimination du R.U.....	43
e - Données toxicologiques.....	43
f - Notion de passage transplacentaire.....	44
5 - Contre-indications et précautions d'emploi....	46
6 - Les effets indésirables.....	47

C - INTERET DE L'ASSOCIATION DE MIFEGYNE® A UN ANALOGUE DES PROSTAGLANDINES POUR REALISER UNE I.V.G.....	49
1 - Utilisation clinique du R.U. seul.....	49
a - La première expérience clinique.....	49
b - Effets du R.U. sur des grossesses précoces..	51
c - I.V.G. avec une dose unique de R.U.....	52
d - Protocole provisoirement adopté.....	52
e - Causes des échecs.....	53
2 - Les prostaglandines naturelles et les analogues de prostaglandines.....	54
a - Propriétés ocytotiques des prostaglandines.	54
b - Nalador® et Cervagème®.....	55
c - Leurs effets indésirables et leurs contre-indications.....	55
3 - Utilisation actuelle : le R.U. et un analogue des prostaglandines.....	56
a - Protocole adopté.....	56
a.1 - 1ère adjonction d'un analogue : un succès de la méthode.....	
a.2 - Confirmations expérimentales.....	
a.3 - Réduction des délais d'expulsion.....	
a.4 - Adoption du protocole.....	
a.5 - Fixation de la dose de prostaglandines..	
b - Modifications consécutives à la présence du sulprostone dans le protocole.....	63
b.1 - Les accidents cardiovasculaires.....	
b.2 - Les précautions d'emploi.....	
4 - R.U. associé à un analogue des prostaglandines par voie orale (misoprostol, Cytotec®).....	65
a - Intérêt d'un tel produit.....	65
b - Que pourrait être cet analogue de prostaglandines actif par voie orale ?.....	65
c - Risques d'utilisation du produit.....	67

D - AUTRES INDICATIONS POTENTIELLES DU R.U...	69
1 - Le R.U. comme antiprogestérone.....	69
a - Au cours de la phase folliculaire du cycle menstruel.....	69
a.1 - Propriété antiovulatoire du R.U.....	
a.2 - R.U. révélateur du rôle de la progestérone.....	
b - Au cours de la phase lutéale du cycle menstruel.....	70
b.1 - Effets de l'administration du R.U.....	
b.2 - Utilisation éventuelle du R.U. en clinique.....	
c - Au cours de la grossesse.....	74
c.1 - Cas des G.E.U.	
c.2 - Morts foetales, gestes endo-utérins.....	
c.3 - Interruption de grossesse au second trimestre.....	
c.4 - Induction du travail à terme.....	
c.5 - Cas des interruptions thérapeutiques de grossesse.....	
d - Dans le traitement du cancer du sein, des méningiomes.....	77
d.1 - Cancer du sein.....	
d.2 - Méningiomes.....	
2 - Le R.U. comme antigluco-corticoïde.....	78
a - Action périphérique.....	78
b - Action centrale.....	79
c - Utilisation en clinique humaine.....	80

DEUXIEME PARTIE

II - <u>R.U. 486 EN FRANCE : PROBLEMES CULTURELS ET ETHIQUES</u>.....	85
A - STIPULATIONS JURIDIQUES.....	87
1 - Référence à la loi sur l'I.V.G.....	87
2 - Evolution juridique de l'I.V.G. chimique.....	89

3 - La réglementation spécifique de l'I.V.G. chimique.....	92
a - Du point de vue pratique.....	92
b - Conditions juridiques de commercialisation et de dispensation du produit.....	93
4 - La mise au point de la commercialisation.....	96
B - LA POLEMIQUE SUR LE R.U. 486.....	99
1 - Avis du Comité Consultatif National d'Ethique sur l'utilisation de la mifépristone (R.U. 486), en date du 16.12.1987.....	99
2 - L'"objection de conscience" à l'I.V.G. médicale.....	100
3 - Confirmations juridiques d'une mise sur le marché après contestations.....	101
C - LE VECU DE L'I.V.G. MEDICALE.....	104
1 - Par les femmes.....	104
2 - Par les praticiens.....	106
ANNEXE 1.....	109
 TROISIEME PARTIE	
 III - <u>ETUDE DE L'APPLICATION PRATIQUE DE L'I.V.G. MEDICALE AU C.M.S.F. DU C.H.R.U. DE GRENOBLE</u>.....	
A - LE PROTOCOLE ADOPTE AU C.M.S.F. DE GRENOBLE.....	112
1 - Les critères d'orientation.....	114
2 - La première consultation au Centre de Grenoble.....	115
a - La lecture de la notice explicative de la méthode chimique.....	115
b - La consultation médicale du gynécologue.....	116
c - L'entretien psychologique.....	117
d - La visite de l'assistante sociale.....	118

3 - La seconde consultation.....	118
4 - La troisième consultation.....	119
5 - La visite de contrôle.....	121
ANNEXE 2	125
ANNEXE 3	126
ANNEXE 4	127
B - PRESENTATION DE NOTRE ETUDE	128
1 - Contexte de notre étude.....	128
2 - Présentation du questionnaire.....	128
3 - Difficultés rencontrées au cours de l'étude et critique du questionnaire.....	135
C - RESULTATS	136
1 - Les changements de structure.....	136
a - Les changements de structure à l'issue de la première consultation.....	137
b - Les changements de structure avant la seconde consultation.....	139
c - Un cas tout à fait particulier.....	140
2 - Les femmes qui ont pris R.U. associé à l'analogie de PG.....	140
a - Les paramètres généraux.....	141
b - Résultats des questions n° 1 à 21.....	144
c - Informations complémentaires.....	161
c.1 - La feuille de surveillance des infirmières.....	
c.2 - Conclusions de la visite de contrôle.....	
ANNEXE 5	164
ANNEXE 6	165
D - DISCUSSION	169
1 - Réflexions sur l'enquête proprement dite.....	169
2 - Le problème des femmes qui changent de structure.....	170

3 - Considérations sur les paramètres généraux...	171
4 - Les raisons du choix du R.U. et ses "limites"...	171
5 - La prise des comprimés.....	173
a - Conséquences physiques de la prise du R.U.	173
b - Préoccupations psychologiques.....	174
6 - L'apport des médias, journaux de santé, magazines féminins.....	175
7 - La signification des saignements.....	176
8 - La présence de fatigue.....	177
9 - Impression finale des femmes sur la méthode.....	177
10 - L'incertitude de l'expulsion et ses conséquences.....	178
CONCLUSION.....	182
ABREVIATIONS.....	185
BIBLIOGRAPHIE.....	188

AUTORISATION D'IMPRESSION ET DE SOUTENANCE

De la Thèse dont l'intitulé est : _____

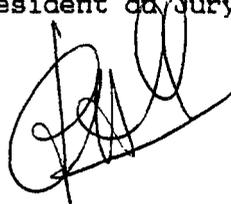
ETUDE DE L'APPLICATION PRATIQUE
DU R.U. 486 DANS L'I.V.G

CANDIDAT : M MILHAU EP. MORLIGHEM MANUELLE

VU

GRENOBLE, le 17/11/92

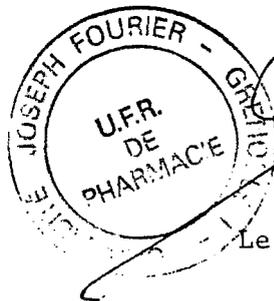
Le Président du Jury



VU

GRENOBLE, le 20/11/92

P/ Le Président de l'Université
Joseph FOURIER GRENOBLE I
Sciences. Technologie. Médecine



J. ROCHAT

Le Directeur de l'U.F.R. de Pharmacie

RESUME

Le R.U. 486 (mifépristone) est la première antiprogestérone utilisée en clinique humaine en vue d'une I.V.G., dans le traitement du cancer du sein, du syndrome de Cushing...

Ayant obtenu une A.M.M. comme alternative médicale à l'aspiration utérine pour l'interruption de grossesse intra-utérine, ce médicament est soumis à une réglementation très stricte que nous rapportons dans cette thèse. L'utilisation du R.U. a été très controversée et nous avons étudié les aspects éthiques et juridiques de la mise sur le marché. Enfin, notre étude réalisée au Centre Médico-Social de la Femme du C.H.R.U. de Grenoble apporte, questionnaire à l'appui, des témoignages sur le vécu, tant physique que psychologique, du R.U. 486.

Mots clés :

- . R.U. 486
- . mifépristone
- . antiprogestérone
- . I.V.G.