

Avis sur l'utilisation de la mifépristone (RU486). Rapport.

N° 10 - 16 décembre 1987

Sommaire

[Avis](#)

[Rapport](#)

[La partie technique](#)

[Un livret donnant le "curriculum vitæ" scientifique du RU 486 est joint au protocole d'expérimentation](#)

[L'expérimentation qui nous est soumise](#)

[Comparaison des autres techniques d'IVG avec le RU 486](#)

[Les éventuelles répercussions sociologiques](#)

[L'IVG provoquée par le RU 486 et la loi Veil](#)

[Conclusion](#)

Avis

L'avis du Comité consultatif national d'éthique est demandé dans des conditions très précises et se situe dans le cadre des lois existantes.

Plusieurs membres du Comité ont exprimé des réserves, leurs convictions ne leur permettant pas d'accepter l'interruption volontaire de grossesse. Ces réserves ont été enregistrées.

Le Comité consultatif national d'éthique a été saisi d'une demande d'avis sur l'utilisation de la mifépristone (RU 486). Cette molécule a, entre autres propriétés, celle d'être une anti-progestérone. Elle peut donc être utilisée comme un abortif. Il en résulte que les interruptions volontaires de grossesse ainsi provoquées permettent d'éviter toute intervention chirurgicale.

Tout en prenant acte de ce résultat, le Comité entend formuler à cette occasion certaines observations d'ordre général. L'administration d'un produit nouveau ne saurait, quels que soient ses vertus intrinsèques et son caractère bénéfique, être admise en contradiction avec la législation.

C'est ainsi que la mifépristone qui n'exige qu'une prise unique pourrait conduire les intéressés à ne pas respecter les dispositions contenues dans la loi du 17 janvier 1975 modifiée par la loi du 31 décembre 1979 sur l'interruption volontaire de la grossesse. Or, ces dispositions répondent à des impératifs d'ordre général que la seule apparition d'un produit nouveau ne peut faire disparaître.

Par conséquent, il importe que l'usage d'un tel produit ne soit autorisé que dans le cadre des lois en vigueur et sous surveillance médicale. En effet, s'il peut avoir pour effet d'éviter le recours à une intervention chirurgicale, il ne doit pas, pour autant, entraîner une augmentation du nombre des IVG.

Les problèmes ainsi posés conduisent le Comité à insister dès maintenant sur l'importance qu'il y a, d'emblée, à n'autoriser la prescription et l'emploi de ce produit que dans des centres hautement spécialisés.

Ceci serait d'autant plus aisé que ces centres existent déjà à l'heure actuelle.

Rapport

Un essai thérapeutique ayant été proposé à l'hôpital Cochin, le Comité d'éthique de l'hôpital Cochin a été saisi. Il a jugé que le problème avait une portée très générale et dépassait sa compétence. Il a donc transmis le dossier pour une étude complète au Comité consultatif national d'éthique.

Notre avis est donc demandé sur un essai multicentrique très précis. On trouvera le texte de cet avis après le présent rapport, mais nous estimons qu'il est nécessaire de le faire précéder de remarques introductives, et de le faire suivre de réflexions concernant l'avenir.

L'essai qui nous est soumis se rapporte à l'avortement. Aussi il semble important, en préambule, de souligner que pour nombre de Français et de Françaises, actuellement, l'avortement est vécu comme un échec.

Il ne se justifie que par la théorie du moindre mal. C'est bien d'ailleurs dans cet esprit qu'a été votée la loi de 1975 qui l'autorise sous certaines conditions.

Mais, chaque année, sont pratiqués dans le monde 40 à 50 millions d'avortements.

En France, le nombre d'avortements va en diminuant depuis deux ans mais il était encore de 173 000 en 1985.

Devant de tels chiffres, la recherche de méthodes d'avortement sûres, ne mettant pas en jeu la vie de la femme, laissant le moins de séquelles physiques possibles, s'impose comme une nécessité.

Le RU 486 pourrait, dans des cas bien précis, être une de ces techniques sûres. Cette molécule semble déclencher un avortement ressemblant à une fausse-couche spontanée et permet d'éviter les complications liées à la chirurgie.

L'expérimentation qui nous est soumise se propose de contrôler cette hypothèse.

Cette étude semble pouvoir être divisée en trois parties :

- une partie technique,
- une partie concernant la loi française sur l'IVG,
- une partie éthique

La partie technique

Un livret donnant le "curriculum vitae" scientifique du RU 486 est joint au protocole d'expérimentation.

Il développe les points suivants :

1) *Le RU 486 fait partie du groupe des anti-hormones,*

- Le RU 486 a, parmi ses propriétés, d'être *un anti-progestérone*. Il est né de la collaboration Roussel-Uclaf/Professeur Baulieu. C'est la première fois qu'en clinique nous disposons d'un tel produit.

- Le RU 486 est un anti-progestérone car il empêche la progestérone d'être utilisée par l'organisme.

La progestérone agit en se liant dans les noyaux de cellules, dites cibles, à des récepteurs spécialisés ; cette liaison "progestérone-récepteur" fait apparaître dans les tissus des modifications spécifiques.

Or, le RU 486, obtenu en modifiant une molécule de progestérone synthétique, a une affinité 6 fois plus forte pour les récepteurs à la progestérone que la progestérone elle-même. Il occupe ces récepteurs, n'induit aucune action, mais empêche la progestérone d'agir faute de récepteur.

- La progestérone est une hormone indispensable au maintien de la grossesse. Elle est sécrétée par l'ovaire jusqu'à deux mois de grossesse, ensuite par le placenta jusqu'à l'accouchement.

D'où la proposition d'utiliser le RU 486 comme abortif. Le RU 486 occupant les récepteurs de la progestérone, celle-ci ne sera plus active. L'oeuf ne pourra plus se développer et sera expulsé.

- Ce produit est aussi *un anti-glucocorticoïde*. Cette propriété a été étudiée dans d'autres expérimentations.

2) *Les études faites avec le RU 486 ont été :*

- Etudes galéniques, pharmacologiques, pharmacocinétiques, toxicologiques, chez l'animal. Il n'a été trouvé, en particulier, aucun effet tératogène chez les foetus de rate ou de lapine.

- Etudes de pharmacologie cinétique, de biodisponibilité chez l'homme.

- L'effet anti-glucocorticoïde a été soigneusement étudié. Aux doses utilisées dans l'expérimentation qui nous est soumise, il ne semble pas être retrouvé.

3) *Le RU 486 a été expérimenté comme abortif chez la femme, pour la première fois à Genève par Herman en 1983.* Les expérimentations continuent depuis, sous l'égide de l'OMS, du Population-Council et de la firme Roussel/Uclaf.

Depuis trois ans, plus de 850 femmes l'ont pris dans le monde entier dans cette indication, en particulier en France, Pays nordiques, Hollande, Chine.

De ces expérimentations il ressort :

- Par voie buccale, la dose de 600 mg prise en une seule fois semble la plus efficace.

- Le RU 486 interrompt, dans 90 % des cas, les grossesses antérieures à 35 jours d'aménorrhée et dans 85 % des cas, les grossesses inférieures à 41 jours d'aménorrhée.

- L'efficacité diminue à 60 % pour des grossesses de 6 semaines.

- le RU 486 entraîne des fausses-couches analogues aux fausses-couches spontanées. Comme dans celles-ci, il existe des métrorragies. Dans les 2/3 des cas, elles sont classées comme abondantes ou très abondantes par les patientes.

Les accidents hémorragiques ayant nécessité des gestes thérapeutiques ont été rares (2,5 % des cas). Ils sont survenus au début de l'expérimentation où le produit était mal connu. Ils semblent liés à l'expulsion elle-même et non au produit qui ne modifie pas les tests de coagulation.

- Le RU 486 à cette dose est extrêmement bien toléré cliniquement et biologiquement.

- Le RU 486 ne semble pas avoir de retentissement sur la fécondité ultérieure des femmes, car des femmes ayant eu des IVG par RU 486 ont eu des enfants normaux ensuite.

L'expérimentation qui nous est soumise

Riche de ces expérimentations préalables, la firme Roussel/Uclaf se propose, dans cette étude, "de préciser l'efficacité et la tolérance du RU 486 dans l'interruption volontaire de la grossesse d'âge inférieur ou égal à 41 jours d'aménorrhée, dans le cadre de la loi française sur l'IVG".

1) *Il s'agit d'une étude multicentrique*, réalisée par 25 centres au moyen d'une série de 10 cas par centre, qui pourront être étendus puisque le but est d'atteindre 400 cas en 3 mois.

2) *Les critères techniques d'inclusion* sont l'âge de la grossesse inférieur ou égal à 41 jours d'aménorrhée contrôlée :

- par l'examen clinique ,
- par le dosage de l'HCG. Cette hormone, secrétée par l'oeuf, peut être dosée 2 à 3 jours après l'implantation de celui-ci dans la muqueuse utérine, donc vers le 8ème/10ème jour après la fécondation, avant tout retard de règles ; elle permet d'affirmer la grossesse,
- par une échographie pelvienne ; elle ne permet pas d'affirmer la grossesse, car l'oeuf n'est pas toujours visible à ce stade, mais elle permet d'éliminer une grossesse plus tardive.

3) *Les critères d'exclusion* sont essentiellement l'anémie, les maladies entraînant un trouble de la coagulation, l'insuffisance hépatique, surrénale, les traitements à base de cortisone;

4) *L'administration du produit* : 3 comprimés pris à l'hôpital à jeun, ou 3 heures environ après la prise d'un repas, en présence du médecin prescripteur.

Une liste détaillée des médicaments à ne pas utiliser en même temps que le produit est jointe en annexe au protocole.

5) *La surveillance biologique* est prévue par deux bilans :

- un avant la prise du RU,
- l'autre 10 jours après le RU.

Ils portent sur la NFS, les plaquettes et les tests hépatiques.

6) *Les résultats sont évalués* 7 à 10 jours après la prise des comprimés.

L'efficacité est jugée d'après l'interrogatoire, l'examen clinique, le dosage de l'HCG et l'échographie pelvienne.

- Est un succès, l'évacuation complète de l'utérus,
- Est un échec, la nécessité de réaliser un acte chirurgical pour
- grossesse persistante,
- interruption de la grossesse sans expulsion,
- rétention de l'oeuf,
- métrorragies importantes nécessitant un curetage hémostatique.

La tolérance porte sur :

- le saignement,
- les douleurs,
- les modifications des examens de laboratoire.

7) *De nombreuses recommandations sont faites à l'expérimentateur* dans le livret qui lui est remis pour mener à bien l'essai :

- assurer une permanence téléphonique de jour et de nuit,

- avoir un suivi assidu des patientes, au besoin leur téléphoner si elles ne sont pas présentes au rendez-vous prévu.

Enfin, fait nouveau, un moniteur appartenant aux laboratoires Roussel suivra l'expérimentation afin de vérifier la qualité des essais cliniques.

"Les cahiers d'observation et les documents qui en sont la source seront revus en détail par le moniteur lors de chaque visite au centre. L'expérimentateur et son équipe devront coopérer avec le moniteur et lui fournir toute information manquante chaque fois que cela sera possible".

En cela, les laboratoires Roussel suivent, semble-t-il, les recommandations du Ministère. Mais, ne peut-il là y avoir quelques craintes de violation du secret médical, le moniteur n'étant pas forcément un médecin ?

Donc, sur le plan scientifique, cet essai thérapeutique est entouré de nombreuses précautions. Cependant le Comité national demande que le moniteur soit un médecin.

Comparaison des autres techniques d'IVG avec le RU 486

1) Sur ce plan technique, il semble important de connaître les avantages du RU 486 par rapport aux autres techniques d'avortement.

Lorsque la loi légalisant l'IVG a été votée en 1975, les médecins français n'avaient aucune expérience des "avortements légaux". Ils connaissaient seulement les complications effroyables des avortements clandestins.

Aussi les praticiens, qui pensaient qu'il était de leur devoir d'appliquer la loi, s'interrogeaient-ils sur les techniques à employer et sur les complications qu'elles allaient éventuellement entraîner.

Actuellement en France, la technique de l'aspiration s'est largement imposée à tous comme étant la plus sûre : après dilatation par des moyens mécaniques du col et de l'endocol - véritables verrous de l'utérus - le contenu utérin est aspiré au moyen d'une canule.

Une anesthésie, dont le type varie avec les praticiens, est nécessaire :

- anesthésie générale avec hospitalisation qui, suivant les équipes, varie de 6 heures à 48 heures.

- anesthésie locale avec hospitalisation de 3 heures.

2) La technique de l'aspiration, indéniablement, a fait disparaître dans leur quasi-totalité les accidents majeurs liés à l'avortement clandestin.

- *Quasi-disparition de la mortalité, des accidents gravissimes*

Le professeur Goulon, qui dirige un service de réanimation, rappelle que, dans son service, entre 1965 et 1975, 120 femmes ont été admises pour complications gravissimes des avortements : 60 chocs toxico-infectieux -30 embolies gazeuses- 42 insuffisances rénales- 2 endocardites et 5 phlébites graves. 18 femmes en sont mortes.

De 1975 à 1985, il n'y a eu aucune demande d'admission dans son service pour ce même motif.

- *Quasi-disparition des séquelles infectieuses tubaires entraînant une stérilité.*

Actuellement, les MST sont les pourvoyeurs à 80 % des stérilités d'origine tubaire.

3) Ce bilan est remarquable, mais il n'est pas parfaitement satisfaisant. En effet, quelles que soient l'habileté et la conscience professionnelle des équipes, comme dans toute intervention chirurgicale, il persiste des risques qui, après 8 semaines d'aménorrhée, augmentent rapidement avec l'âge de la grossesse;

Nous n'avons pas de statistiques nationales et le regrettons ; nous devons nous rapporter à d'autres pays employant les mêmes techniques, en particulier les USA.

- *Risque mortel* :

infime, mais pas nul.

Avant 6 semaines de grossesse, 0,5 pour 100 000, disent les statistiques américaines - les 2/3 de ces morts sont dûs à des accidents d'anesthésie, anesthésie nécessitée par l'intervention chirurgicale-

- *Risque de complications immédiates graves* :

Elles surviennent surtout sous anesthésie générale :

- Perforation de l'utérus, 0,29 %, parfois grave, pouvant entraîner des résections du grêle.
- Hémorragies internes, 0,05. %
- Hémorragies utérines, 0,54 %
- Déchirure du col, 1,73 %
- Au total, 2,61 %

Elles sont moindres, sous anesthésie locale, 1,05 %

- *Risques de complications lointaines* :

Ils sont extrêmement difficiles à évaluer :

- Poursuite de grossesse : extrêmement rare (à l'Hôtel-Dieu de Paris, 1 cas sur 4500 IVG).
- Rétention placentaire obligeant à réintervenir. Le taux de 1 % est généralement admis.
- Infections entraînant une stérilité. Elles semblent rares mais ne sont pas nulles, les MST étant beaucoup plus redoutables dans ce domaine (80 %).
- Accolement des parois de l'utérus (synéchie), entraînant une stérilité. Cet accident n'est pas fréquent, il est facilement traité, mais entraîne une intervention chirurgicale.
- Béance de l'isthme entraînant des accouchements prématurés. Aucune preuve formelle n'a pu être apportée dans ce domaine, mais cette hypothèse ne peut être complètement rejetée à priori.

4) Le RU 486, médicament qui déclenche un avortement, devrait faire disparaître toutes ces complications liées à la chirurgie.

Avec ce traitement, l'utérus, au lieu d'être forcé, s'ouvre de lui-même et expulse son contenu comme dans les fausses couches spontanées. Aucun geste mécanique n'est nécessaire, la physiologie utérine est parfaitement respectée.

Ce mode d'avortement comporte, comme nous l'avons déjà vu, des risques.

L'expérimentation qui va avoir lieu devrait nous aider à les préciser.

- *Risques graves* :

- Taux d'échec de 10 à 15 % avec le risque éventuel d'une possibilité de malformation

foetale si la grossesse se poursuit. Dans un proche avenir, l'association RU 486 + prostaglandine pourra peut-être améliorer les résultats.

Il faut souligner que, pour apprécier le résultat d'un traitement par le RU 486, ni l'interrogatoire (survenue de pertes de sang), ni l'examen clinique (utérus trop petit à ce stade), ne sont entièrement fiables. Il faut toujours avoir recours à des moyens complémentaires : échographie pelvienne ou dosage de l'HCG.

- Métrorragies souvent abondantes, très rarement hémorragies. Cependant, cette éventuelle complication entraîne une étroite surveillance des femmes. Cela sera parfaitement réalisé dans l'expérimentation qui nous est proposée puisque le protocole demande qu'un médecin puisse être joint jour et nuit.

Mais ces deux problèmes : taux non nuls de poursuite de la grossesse avec nécessité de moyens sophistiqués pour déceler cette éventualité, risques d'accidents hémorragiques faibles mais existants, font que ce produit, pour le Laboratoire Roussel, doit être réservé aux pays à haute technicité médicale et ne peut être donné dans les pays en voie de développement.

- *Risques mineurs :*

- Contractions utérines douloureuses, nécessitant cependant rarement des antalgiques.

- Arrêt de la grossesse sans expulsion, qui contraint à recourir actuellement à des manoeuvres chirurgicales d'évacuation. Dans un proche avenir, les prostaglandines pourraient médicalement induire cette évacuation.

Mais ces risques du RU 486 peuvent être parfaitement maîtrisés par une surveillance médicale de bonne qualité. Aussi, le RU 486 semble être un réel progrès parce qu'il respecte la physiologie utérine, induit un avortement analogue aux fausses-couches spontanées et évite tout geste chirurgical accompagné toujours d'une certaine mortalité et morbidité.

Les éventuelles répercussions sociologiques

1) Certains pourraient penser que ces avortements par le RU 486 sont trop faciles, qu'ils pourraient être utilisés comme méthode de contraception.

- Le même argument avait été avancé par les adversaires de la législation de l'IVG en 1975.

Après 10 ans d'application de la loi, nous constatons, au contraire, que le nombre des IVG décroît malgré un meilleur recensement, que la France est un des premiers pays pour l'utilisation de la contraception dite moderne.

- Sur le plan de la femme, l'expérience prouve qu'il n'est pas facile de prendre un abortif, qu'il n'est pas facile de faire seule un avortement qui va durer 2 à 3 jours, entraînant des pertes de sang abondantes et des douleurs.

De nombreuses patientes ayant le choix de la méthode, RU 486 ou aspiration, ont préféré l'aspiration car elles ne faisaient pas elles-mêmes le geste abortif. L'avortement lui-même était terminé en 15 minutes dans le milieu sécurisant de l'hôpital.

Enfin, le RU 486 entraîne de nombreuses contraintes techniques, dosages HCG, échographie, qui ne sont pas faciles à vivre.

2) Une méthode aussi simple d'avortement peut-elle faire baisser la natalité ?

En France et en Europe, la natalité a baissé bien avant la guerre de 1939-1940, alors que les IVG étaient sévèrement réprimées.

La législation de l'IVG en France n'a pas changé la natalité. Il en est de même dans tous les pays d'Europe où les lois sur l'IVG ont été votées à des dates différentes.

Des pays comme l'Espagne et la Belgique, qui n'avaient pas autorisé l'IVG, ont vu leur natalité chuter également. Certains pays en voie de développement sont aussi un bel exemple *a contrario* de cette règle. Malgré l'adoption de la contraception moderne, la législation de l'IVG, leur taux de fertilité n'a pas diminué.

En fait, peu importent les techniques, les couples ont le nombre d'enfants qu'ils désirent. La technique médicale, par son perfectionnement, peut simplement éviter que des accidents mortels ou graves n'apparaissent lors de la régulation des naissances.

En conclusion, il semble que nous pouvons donner un avis favorable à une expérimentation conduite avec rigueur sur le plan scientifique pour un produit qui est une innovation et peut faire disparaître la morbidité liée aux techniques chirurgicales d'évacuation de l'utérus.

L'IVG provoquée par le RU 486 et la loi Veil

Ce protocole permet de la respecter.

La loi française demande que :

1) L'âge de la grossesse soit de moins de 12 semaines d'aménorrhée.

nous sommes bien en-deçà de ce délai : 5 semaines d'aménorrhée.

2) L'IVG ait lieu dans un établissement d'hospitalisation public ou dans un établissement d'hospitalisation privé, satisfaisant aux dispositions de l'article L. 179.

Le RU 486 sera pris dans un établissement d'hospitalisation public, ayant reçu l'agrément du Ministère de la santé pour pratiquer des IVG : l'hôpital Port-Royal de Paris;

"L'IVG soit pratiquée par un médecin"

Le RU 486 sera absorbé en présence d'un praticien.

Rappelons que, lors du vote de la loi, le législateur avait réclamé ces deux mesures afin que l'IVG soit médicalisée, prise en charge par le corps médical. Les femmes seront sous une surveillance médicale extrêmement poussée.

3) La femme soit majeure ou, pour les mineures, qu'elles soient munies d'une autorisation parentale.

Le protocole spécifie "femme âgée au moins de 18 ans ou munie d'une autorisation parentale".

4) La femme ait un entretien social.

Lors de la consultation préliminaire, avant la prise du RU 486, seront mises en route les formalités légales de l'IVG.

5) Le délai légal de réflexion de 8 jours, avant la 2ème consultation médicale où la patiente signera la demande d'IVG, est le seul point qui pourrait faire question.

Il peut être respecté, grâce aux tests de grossesse actuels, capables de détecter une grossesse dès le 10ème jour après la fécondation.

Soit un test fait deux jours après un retard de règles, au 32e jour d'aménorrhée. Après un délai de réflexion de 8 jours, l'aménorrhée est de $32 + 8 = 40$ jours, dans les délais de l'expérimentation.

Conclusion

Il semble donc que, sur le plan légal, rien ne s'oppose à ce que nous donnions notre approbation à cette expérimentation.

Peut-être pourrions-nous, toutefois, poser le problème, non pas du principe du délai car, l'expérience le prouve, il est indispensable, mais de la durée de 8 jours.

En effet, il pourra, dans l'avenir, empêcher certaines femmes de bénéficier du RU 486, l'efficacité du produit étant strictement limitée dans le temps. Elles seraient alors obligées de recourir aux méthodes chirurgicales.

Or, la loi stipule, qu'en cas d'urgence, le médecin peut raccourcir ce délai.

Aussi, pourrions-nous considérer que dans ce cas -date limite d'efficacité du RU 486- il y a urgence et souhaiter que le délai soit raccourci de quelques jours.

Cela nous permettrait d'être sûr que le principe du délai de réflexion est bien respecté.