UNIVERSITE DE LIMOGES
Faculté de Pharmacie

ANNEE 1991 THESE N° 310

LA MIFEPRISTONE : UTILISATION THERAPEUTIQUE EN 1991 ET PERSPECTIVES D'AVENIR

THESE

POUR LE

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 15 Avril 1991

par

Pierre-Yves DELUCHE

né le 26 Mars 1965 à St-Yrieix-la-Perche (Haute-Vienne)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur J. BUXERAUD	PRESIDENT
Monsieur le Professeur J.-L. BENEYTOUT	JUGE
Monsieur le Docteur P. GAILLARD	JUGE
Madame C. CAZALS, *Pharmacien*	JUGE
Monsieur le Docteur G. AUBARD	MEMBRE INVITE

U N I V E R S I T E D E L I M O G E S

F A C U L T E D E P H A R M A C I E

- DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur **RABY**

- ASSESSEURS : Monsieur le Professeur **GHESTEM** (1er Assesseur)
  Monsieur **DREYFUSS**, Maître de Conférences (2e Assesseur)

PERSONNEL ENSEIGNANT

. PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BENEYTOUT Jean-Louis	Biochimie
BERNARD Michel	Physique-Biophysique
BROSSARD Claude	Pharmacotechnie
BUXERAUD Jacques	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
CHULIA Albert	Pharmacognosie
CHULIA Dominique	Pharmacotechnie
DELAGE Christiane	Chimie Générale et Minérale
GALEN François Xavier	Physiologie
GHESTEM Axel	Botanique et Cryptogamie
GUICHARD Claude	Toxicologie
HABRIOUX Gérard	Biochimie Fondamentale
LEFORT des YLOUSES Daniel	Pharmacie Galénique
NICOLAS Jean Albert	Bactériologie et Virologie, Parasitologie
OUDART Nicole	Pharmacodynamie
PENICAUT Bernard	Chimie Analytique et Bromatologie
RABY Claude	Pharmacie Chimique et Chimie Organique
TIXIER Marie	Biochimie

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

CELS René

A mes parents

Qui ont su me soutenir et m'encourager tout au long de mes études,

qu'ils reçoivent ici le témoignage de mon amour filial.

A mes grands-parents et arrière-grands-parents

A Emmanuelle, ma fiancée

Avec toute ma tendresse

A Robert, mon regretté Parrain

A toute ma famille

A tous mes amis

A Monsieur le Professeur BUXERAUD

Professeur des Universités de Chimie Organique, Chimie Thérapeutique

Vous nous faites l'honneur d'accepter la présidence de ce jury.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre gratitude pour l'enseignement que vous nous avez dispensé ainsi que pour la disponibilité et l'aide que vous nous avez apportées lors de la réalisation de cette thèse.

A Monsieur le Professeur BENEYTOUT

Professeur des Universités de Biochimie

Nous tenons à vous remercier d'avoir accepté avec gentillesse de juger ce travail.

Au Docteur GAILLARD

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger notre travail et tenons à vous assurer de notre sincère amitié.

A Madame CAZALS

Nous sommes très sensibles à l'amitié que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.

Au Docteur AUBARD

Notre Médecin de famille

Nous vous remercions d'avoir accepté de faire partie de ce jury et tenons à vous assurer de notre profonde estime.

PLAN

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE

1-PHYSIOLOGIE DU CYCLE MENSTRUEL NORMAL ET DEBUT DE GROSSESSE

1-1-LE CYCLE MENSTRUEL

1-1-1-PHASE FOLLICULAIRE

1-1-2-MECANISMES DE L'OVULATION

1-1-3-PHASE LUTEALE

1-2-LE DEBUT DE GROSSESSE

1-2-1-FECONDATION ET NIDATION

1-2-1-1-La fécondation

1-2-1-2-La nidation

1-2-2-MECANISMES HORMONAUX

2-STRUCTURE, MECANISME D'ACTION ET ROLE DES HORMONES

2-1-L'AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSO-GONADIQUE

2-1-1-LA LHRH

2-1-1-1-Structure

2-1-1-2-Mécanisme d'action

2-1-1-3-Rôle de la LHRH

2-1-2-LES GONADOTROPHINES OU GONADOSTIMULINES

2-1-2-1-Structure

2-1-2-2-Mécanisme d'action et rôle des gonadotrophines

2-2-LES HORMONES STEROÏDES SEXUELLES

2-2-1-BIOSYNTHESE

2-2-1-1-Synthèse de la prégnénolone

2-2-1-2-Synthèse de la progestérone

2-2-1-3-Synthèse des œstrogènes

2-2-2-TRANSPORT ET METABOLISME

2-2-3-MECANISME D'ACTION

2-2-4-ACTION DES ŒSTROGENES

2-2-4-1-Au niveau de l'utérus en général et de l'endomètre en particulier

2-2-4-2-Au niveau du myomètre

2-2-4-3-Au niveau du col utérin

2-2-4-4-Au niveau du vagin

2-2-4-5-Au niveau des trompes

2-2-4-6-Au niveau des glandes mammaires

2-2-4-7-Sur la sphère extra-génitale

a -Au niveau de l'hypophyse

b-Autres actions

2-2-5-ACTIONS DE LA PROGESTERONE

2-2-5-1-Dans le contrôle de l'ovulation

2-2-5-2-Dans la nidation et le maintien de la gestation

2-2-5-3-Au niveau de l'endomètre

2-2-5-4-Au niveau du myomètre

2-2-5-5-Au niveau du col utérin et du vagin

a-Au niveau du col utérin

b-Au niveau du vagin

2-2-5-6-Au niveau des glandes mammaires

2-2-5-7-Actions générales de la progestérone

a-Au niveau du système nerveux central

b-Activité anti-minéralocorticoïde

c-Autres activités

3-L'INTERRUPTION VOLONTAIRE DE GROSSESSE (I.V.G) : LES TECHNIQUES DISPONIBLES ET L'ASPECT LEGISLATIF

3-1-LA CONTRACEPTION DU LENDEMAIN OU CONTRACEPTION HORMONALE POST-COITALE

3-1-1-PRINCIPE

3-1-2-RESULTATS

3-2-LE DISPOSITIF INTRA-UTERIN (D.I.U)

3-2-1-PRINCIPE

3-2-2-RESULTATS

3-3-L'ASPIRATION ENDO-UTERINE PRECOCE OU MINI ASPIRATION

3-3-1-PRINCIPE

3-3-2-RESULTATS

3-4-L'ASPIRATION PAR LA METHODE KARMAN

3-4-1-PRINCIPE

3-4-2-REALISATION TECHNIQUE DE LA METHODE

3-4-3-RESULTATS

3-5-ASPECT LEGISLATIF

DEUXIEME PARTIE

1 - STRUCTURE CHIMIQUE, PHARMACOCINETIQUE, TOXICOLOGIE, PHARMACOLOGIE ET MECANISME D'ACTION CELLULAIRE DE LA MIFEPRISTONE (RU 486 ou Mifégyne*)

1-1-CHIMIE STRUCTURALE ET GALENIQUE

1-1-1-CHIMIE STRUCTURALE

1-1-2-GALENIQUE

1-2-PHARMACOCINETIQUE HUMAINE

1-2-1-BIODISPONIBILITE ET CONCENTRATION PLASMATIQUE

1-2-2-FIXATION PROTEIQUE. DISTRIBUTION

1-2-3-METABOLISME

1-2-4-ELIMINATION

1-2-5-ETUDE DU PASSAGE TRANSPLACENTAIRE

1-3-ETUDE TOXICOLOGIQUE

1-3-1-TOXICITE AIGUE

1-3-2-TOXICITE CHRONIQUE

1-3-2-1-Etude chez le rat

1-3-2-2-Etude chez le singe

1-3-3-ETUDE DU POTENTIEL TERATOGENE

1-3-4-TOXICOLOGIE GENETIQUE ET MUTAGENICITE

1-3-5-CONCLUSION DE L'ETUDE TOXICOLOGIQUE

1-4-ETUDE PHARMACOLOGIQUE

1-4-1-ETUDE PHARMACOLOGIQUE CHEZ L'ANIMAL

1-4-1-1-Intéraction avec les récepteurs stéroïdiens : affinités relatives de liaison (ARL)

1-4-1-2-Activité anti-progestérone

1-4-1-3-Activité anti-glucocorticoïde

1-4-1-4-Activité anti-androgène

1-4-1-5-Autres activités

1-4-2-ETUDE PHARMACOLOGIQUE HUMAINE

1-4-2-1-Activité anti-progestérone

a-Au niveau de l'endomètre

b-Au niveau du muscle utérin

1-4-2-2-Effet lutéolytique de la Mifépristone

a-Administration en phase lutéale précoce ou moyenne

b-Administration lutéale tardive

c-Mécanisme de l'effet lutéolytique

1-4-2-3-Effet agoniste de type progestomimétique

1-4-2-4-Activité anti-glucocorticoïde

Conclusion

1-5-MECANISME D'ACTION DE LA MIFEPRISTONE AU NIVEAU CELLULAIRE

2-UTILISATION DE LA MIFEPRISTONE (MIFEGYNE*) ALIAS RU 486 DANS L'INTERRUPTION VOLONTAIRE DE GROSSESSE.

2-1-INTRODUCTION

2-2-NOTIONS DE DIAGNOSTIC PRECOCE DE LA GROSSESSE

2-2-1-DIAGNOSTIC CLINIQUE

2-2-2-DIAGNOSTIC ECHOGRAPHIQUE

2-2-2-1-avant 5 semaines d'aménorrhée

2-2-2-2-de 5 à 6 semaines d'aménorrhée

2-3-UTILISATION DE LA MIFEPRISTONE SEULE

2-4-UTILISATION DE LA MIFEPRISTONE ASSOCIEE A UN ANALOGUE DE PROSTAGLANDINE

2-4-1-LE GEMEPROST (CERVAGEME 1 MG*)

2-4-1-1-Pharmacologie

2-4-1-2-Eléments de pharmacocinétique humaine

2-4-1-3-Indications thérapeutiques

a-En gynécologie

b-En obstétrique

2-4-1-4-Contre-indications et précautions d'emploi

a-Contre-indications

b-Précautions d'emploi

2-4-1-5-Effets indésirables

2-4-1-6-Interactions médicamenteuses

2-4-2-LA SULPROSTONE (Nalactor 500*)

2-4-2-1-Pharmacologie

2-4-2-2-Eléments de pharmacocinétique

2-4-2-3-Indications thérapeutiques

2-4-2-4-Contre-indications et précautions d'emploi

a-Contre-indications

b-Précautions d'emploi

2-4-2-5-Effets indésirables

2-4-2-6-Intéractions médicamenteuses

2-4-3-INTERET DE L'ASSOCIATION RU 486 ET PROSTAGLANDINES

2-5-ASSOCIATION MIFEPRISTONE-ANALOGUE DE PROSTAGLANDINE. ETUDES ET RESULTATS

2-5-1-ETUDE CLINIQUE A PROPOS DE 353 CAS D'I.V.G.

2-5-1-1-Présentation de l'étude

2-5-1-2-Résultats

2-5-1-3-Comparaison de cette méthode avec l'aspiration

2-5-1-4-Comparaison avec un protocole utilisant une dose moindre de Nalador* (250 mg IM)

2-5-2-ETUDE CLINIQUE MENEE DANS 73 CENTRES D'I.V.G.

2-5-2-1-Caractéristiques

2-5-2-2-Résultats

2-5-3-L'ACCEPTABILITE DE LA METHODE MEDICAMENTEUSE

2-6-MECANISME D'INTERRUPTION DE GROSSESSE PAR LA MIFEPRISTONE

2-6-1-SEQUENCE DES EVENEMENTS APRES ADMINISTRATION DU RU 486 EN DEBUT DE GROSSESSE

2-6-2-COMPARAISON DES TECHNIQUES MEDICAMENTEUSES ET DE L'ASPIRATION

2-7-DEROULEMENT PRATIQUE DE LA METHODE

2-7-1-JOUR 0=JOUR DE LA PREMIERE CONSULTATION

2-7-2-JOUR 7=UNE SEMAINE PLUS TARD, DEUXIEME ETAPE

2-7-3-JOUR 9=ADMINISTRATION DE LA PROSTAGLANDINE

2-7-4-JOUR 15-19=CONSULTATION DE CONTROLE

2-7-5-ETUDE DU PRODUIT D'EXPULSION

2-8-CONTRE-INDICATIONS, MISE EN GARDE, PRECAUTIONS D'EMPLOI, EFFETS INDESIRABLES, INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES, POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

2-8-1-CONTRE INDICATIONS

2-8-2-MISE EN GARDE

2-8-3-PRECAUTIONS D'EMPLOI

2-8-4-EFFETS INDESIRABLES

2-8-5-INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

2-8-6-POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

2-8-7-SURDOSAGE

2-9-MODALITES DE DISTRIBUTION, DE DISPENSATION ET DE PRISE EN CHARGE DE LA SPECIALITE MIFEGYNE 200 mg* comprimés

2-9-1-OBLIGATION DU FABRICANT ET DES DISTRIBUTEURS EN GROS DE LA SPECIALITE MIFEGYNE 200 mg* comprimés

2-9-2-ACHAT-DISTRIBUTION

2-9-3-MODALITES D'UTILISATION

2-9-4-PRISE EN CHARGE

TROISIEME PARTIE

1-PERSPECTIVES D'UTILISATION DU RU 486 : MIFEPRISTONE (STADE EXPERIMENTAL)

1-1-INDUCTION DU TRAVAIL PAR LA MIFEPRISTONE DANS LES MORTS FŒTALES IN-UTERO ET LES INTERRUPTIONS THERAPEUTIQUES DE GROSSESSE

1-1-1-INDUCTION DU TRAVAIL PAR LA MIFEPRISTONE APRES MORT FŒTALE IN-UTERO

1-1-2-DECLENCHEMENT DU TRAVAIL PAR LA MIFEPRISTONE DANS LES INTERRUPTIONS DU TROISIEME TRIMESTRE DE LA GROSSESSE

1-2-L'INTERCEPTION LUTEALE TARDIVE

1-3-UTILISATION DE LA MIFEPRISTONE DANS LA PREPARATION CERVICALE AUX GESTES ENDO-UTERINS

1-4-UTILISATION DE LA MIFEPRISTONE EN PHASE LUTEALE AVANT LA CHIRURGIE ENDO-UTERINE

1-5-INDUCTION DU TRAVAIL PAR LA MIFEPRISTONE AU TERME DE LA GROSSESSE

1-6-UTILISATION DE LA MIFEPRISTONE DANS LE TRAITEMENT DES TUMEURS CONTENANT DES RECEPTEURS DE LA PROGESTERONE : ASPECT PARTICULIER AU TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN

1-7-UTILISATION DE LA MIFEPRISTONE DANS LE TRAITEMENT DU SYNDROME DE CUSHING

1-7-1-SYNDROME DE CUSHING : CLINIQUE ET ETHIOLOGIE

1-7-1-1-Sur le plan clinique

1-7-1-2-Sur le plan étiologique

1-7-2-SYNDROME DE CUSHING : TRAITEMENTS

1-8-MIFEPRISTONE ET GROSSESSES EXTRA-UTERINES

CONCLUSION

ANNEXES

ANNEXE 1 : Loi n°75-17 du 17 Janvier 1975 relative à l'interruption volontaire de la grossesse

ANNEXE 2 : Loi n°79-1204 du 31 Décembre 1989 relative à l'interruption volontaire de la grossesse

ANNEXE 3 : Code de la santé publique. Art. L.176

ANNEXE 4 : Code de la santé publique. Art. L.577

ANNEXE 5 : Code de la santé publique. Art. R.5199

ANNEXE 6: Code de la santé publique. Art. R.5194

ANNEXE 7 : avis du Comité Consultatif National d'éthique sur l'utilisation de la Mifépristone

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

Dans le cadre de recherches sur les stéroïdes à activité anti-hormonale le professeur BAULIEU et les chimistes du groupe ROUSSEL-UCLAF ont découvert le RU 486 (Mifépristone (DCI), Mifégyne*), faisant naître par là-même une nouvelle classe d'anti-hormones.

Cette découverte a permis de mieux appréhender les phénomènes endocrinologiques complexes qui régissent le cycle menstruel, la grossesse et l'accouchement et d'autre part d'ouvrir des possibilités thérapeutiques intéressantes.

Dans un premier temps, nous rappellerons les mécanismes physiologiques et hormonaux relatifs au cycle menstruel et à la grossesse.

Dans un deuxième temps, nous présenterons la molécule de RU 486 tant sur ses aspects cliniques, pharmacologiques que législatifs, en nous intéressant plus particulièrement à son utilisation dans l'interruption volontaire de grossesse (I.V.G) qui est actuellement le domaine le mieux étudié.

Enfin, la dernière partie de notre travail sera consacrée aux études expérimentales du RU 486 dans divers domaines thérapeutiques.

PREMIERE PARTIE :

- Rappels physiologiques du cycle menstruel et du début de grossesse.
- Les Hormones et la grossesse.
- Différentes techniques d'interruption de la grossesse.

1 - PHYSIOLOGIE DU CYCLE MENSTRUEL NORMAL ET DEBUT DE GROSSESSE

1-1-LE CYCLE MENSTRUEL (6,52,57,62)

Le cycle menstruel normal dure en moyenne 28 jours ; par convention, le premier jour du cycle correspond au premier jour des règles pour finir au premier jour des règles suivantes.

Il se répète, chez la femme, de la puberté à la ménopause.

Au cours du cycle, on distingue deux phases, la première ou phase folliculaire et la seconde ou phase lutéale, les deux étant séparées par l'ovulation. (fig. 1)

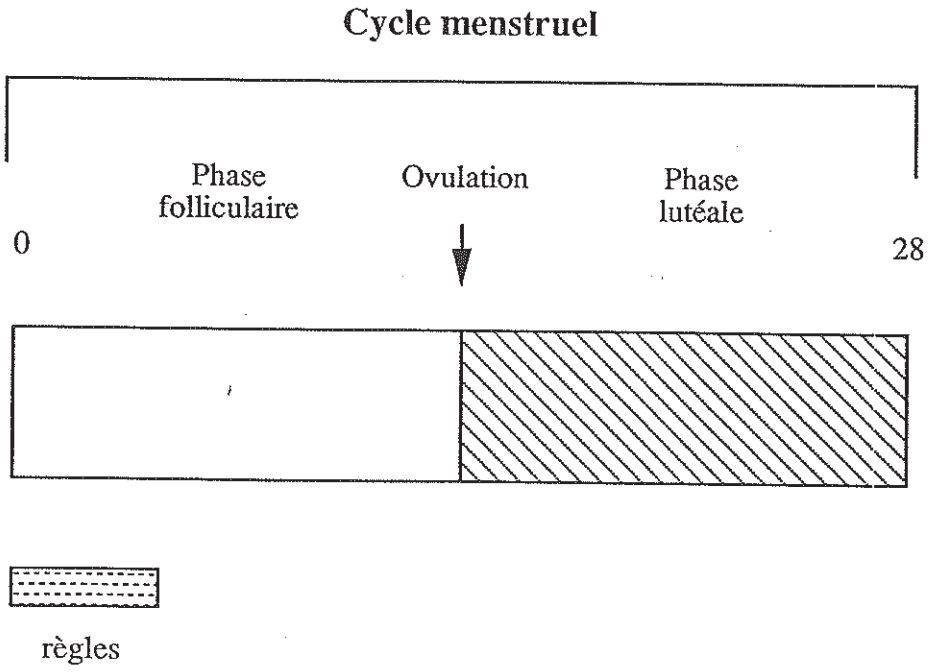


Figure 1.

1-1-1-PHASE FOLLICULAIRE

L'induction : Après le début des règles, quelques follicules sont recrutés à partir du pool de réserve présent dans l'ovaire.

La sélection : Parmi eux, il y a sélection d'un follicule dit "dominant", ce au cinquième jour du cycle, lui seul arrivera à maturation, les autres devenant atrétiques.

Sous l'influence d'hormones sécrétées par l'hypophyse, les gonadotrophines (hormone de stimulation folliculaire (FSH) et hormone lutéinisante (LH)), le follicule sécrète des œstrogènes et notamment de l'œstradiol dont la concentration augmente fortement dès le septième jour.

Sous l'effet des œstrogènes, la muqueuse utérine prolifère et les tubes glandulaires se développent. La sécrétion de FSH-LH hypophysaires dépend à la fois de la sécrétion pulsatile d'un facteur hypothalamique le GnRH et du taux d'œstradiol circulant.

En début de phase folliculaire, l'œstradiol exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de FSH et LH, mais quand la concentration en œstradiol s'élève, il exerce un rétrocontrôle positif déclenchant par là même un pic plasmatique d'hormone lutéinisante (pic ovulatoire). De même en fin de phase folliculaire, il y a, au sein du follicule préovulatoire, une réorientation de la stéroïdogénèse vers une production de progestérone indépendante de LH, parallèlement à la production accélérée d'œstradiol.

La sécrétion préovulatoire de progestérone potentialise l'effet déclenchant de l'œstradiol.

1-1-2-MECANISMES DE L'OVULATION

L'ovulation se produit dans les 12 à 36 heures qui suivent le pic d'hormone lutéinisante, elle se traduit par la rupture du follicule et l'expulsion d'un ovocyte mature. Ce phénomène a lieu aux alentours du quatorzième jour.

Le mécanisme comprend une augmentation des sécrétions stéroïdiennes, des prostaglandines et d'histamine intrafolliculaire, ainsi qu'une modification des flux de calcium et une contraction des cellules musculaires lisses ovariennes.

1-1-3-PHASE LUTEALE

A l'ovulation fait suite la phase lutéale du cycle, grâce à la formation du corps jaune à partir des structures restantes du follicule. Certaines de ces structures se "lutéinisent", c'est-à-dire se chargent de gouttelettes de lipides de couleur jaune, d'où l'appellation de "corps jaune".

Le corps jaune sécrète plusieurs hormones stéroïdes et notamment la progestérone, dont il est la source principale. Cette synthèse est stimulée par la LH. Le taux de progestérone s'élève alors de façon considérable dans le sang dès le quatorzième jour, atteignant vers le vingt deuxième jour sa concentration maximale.

L'élévation du taux de progestérone plasmatique se traduit par :

- une transformation de la muqueuse utérine (les cellules endométriales se chargent d'un sucre qu'elles ont synthétisé : le glycogène ; les tubes glandulaires deviennent tortueux et sécrètent du mucus ; les vaisseaux sanguins se développent dans l'endomètre et il apparaît des artères dites spiralées) ;

- des modifications du muscle et du col utérin ainsi que du vagin et des glandes mammaires ;

- des effets métaboliques généraux, en particulier une élévation de la température centrale.

Au cours de cette phase, on observe une baisse progressive de la concentration dans le sang des deux hormones gonadotropes.

En l'absence de fécondation, le corps jaune régresse à partir du vingt-cinquième jour, c'est la lutéolyse physiologique. Cette lutéolyse est à l'origine d'une baisse brutale de la concentration de progestérone et d'œstradiol, ce qui permet la réascension du taux de gonadotrophines 24 heures avant le début des règles et stimule la croissance folliculaire pour le cycle à venir.

La diminution de la sécrétion hormonale s'accompagne d'une chute du débit sanguin au niveau de la muqueuse utérine ; les règles ou menstruation correspondent à l'élimination de cette dernière qui n'est plus irriguée. (fig.2)

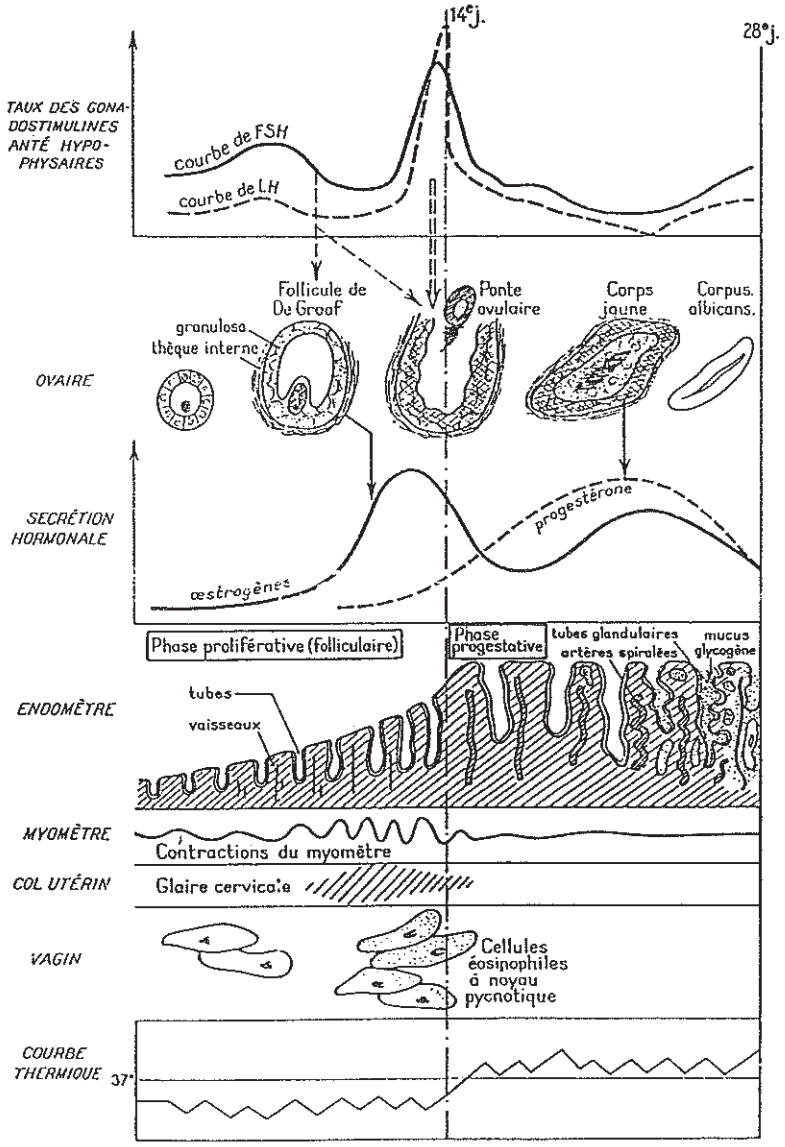


Figure 2 : Le cycle menstruel

1-2-LE DEBUT DE GROSSESSE (53,56)

1-2-1-FECONDATION ET NIDATION

1-2-1-1-La fécondation

La fécondation est le résultat de divers phénomènes (physiologiques, cytologiques et biochimiques), qui concourent à la formation d'un nouvel individu appelé oeuf ou zygote et ce à partir de deux cellules haploïdes hautement spécialisées : l'ovocyte et le spermatozoïde.

Parmi plusieurs dizaines de spermatozoïdes présents autour de l'ovocyte, un seul participera à la fécondation, les autres seront inhibés. Ensuite, il y aura intégration du gamète mâle dans le cytoplasme ovocytaire par fusion des membranes du spermatozoïde et de l'ovocyte ; ceci aura pour conséquence de permettre l'achèvement de la méiose et la restauration de la diploïdie.

Une fois la fécondation de l'ovocyte réalisée, l'oeuf fécondé va, au cours de sa migration tubaire, se segmenter en 2 puis 4, 8 et 16 blastomères. C'est à ce stade, soit après environ trois jours de transit tubaire, qu'il arrive dans la cavité utérine.

1-2-1-2-La nidation

Sur le plan anatomique, la nidation correspond à la pénétration active et complète de l'oeuf préalablement fécondé dans un endomètre préparé à cet effet. Elle représente le début de la gestation et elle correspond physiologiquement à la mise en place de relations fonctionnelles étroites de l'oeuf avec l'organisme maternel. Elle est précédée d'une période de vie libre de l'oeuf dans la cavité utérine et on la considère terminée et réussie dès lors que sont établies les relations vasculaires marquant le début de la placentation.

Une nidation normale nécessite l'arrivée dans une cavité utérine anatomiquement normale, d'un oeuf normal. La cavité utérine doit avoir subi les modifications physiologiques prégravidiques indispensables, par imprégnation œstrogénique et progestéronique, cela impliquant une fonction normale de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

L'oeuf, sous forme d'une masse sphérique, arrive dans la cavité utérine quatre jours après la fécondation. Il y reste alors libre deux jours. Il est entouré d'une couche périphérique continue unicellulaire appelée le trophoblaste, futur placenta, qui assure sa nidation dans l'endomètre.

Après la nidation, on assiste à l'embryogénèse que nous ne développerons pas.

1-2-2-MECANISMES HORMONAUX

Le trophoblaste et plus précisément le syncytiotrophoblaste, sécrète une hormone de structure polypeptidique, l'hormone gonadotrope chorionique humaine (HCG). Cette hormone est formée de deux sous-unités dont une, la sous-unité alpha, est identique à la sous-unité alpha de la LH. La fonction principale de cette hormone est de maintenir le corps jaune et d'assurer sa transformation en corps jaune gravidique ; de plus elle stimule la sécrétion par ce dernier de grandes quantités de progestérone, d'œstradiol et de relaxine. Le corps jaune demeure ainsi la principale source de stéroïdes indispensables à la poursuite de la grossesse.

L'HCG aurait d'autres rôles restant encore très hypothétiques, notamment dans la sécrétion de testostérone par le testicule fœtal et un rôle dans la stimulation cortico-surrénale fœtale. Signalons tout de même que le dosage de cette hormone et plus spécifiquement celui de sa fraction bêta, est à la base du diagnostic biologique précoce de la grossesse.

Vers la huitième semaine de grossesse, c'est l'unité fœto-placentaire qui assure ces synthèses, prenant ainsi le relais du corps jaune et assurant la quasi-totalité de la production de la progestérone et des œstrogènes indispensables à la survie du fœtus.

La progestérone, dont le trophoblaste puis le placenta devient la source principale, est synthétisée à partir du cholestérol maternel. Les œstrogènes sont formés à partir des précurseurs que le placenta est capable de synthétiser. (fig. 3)

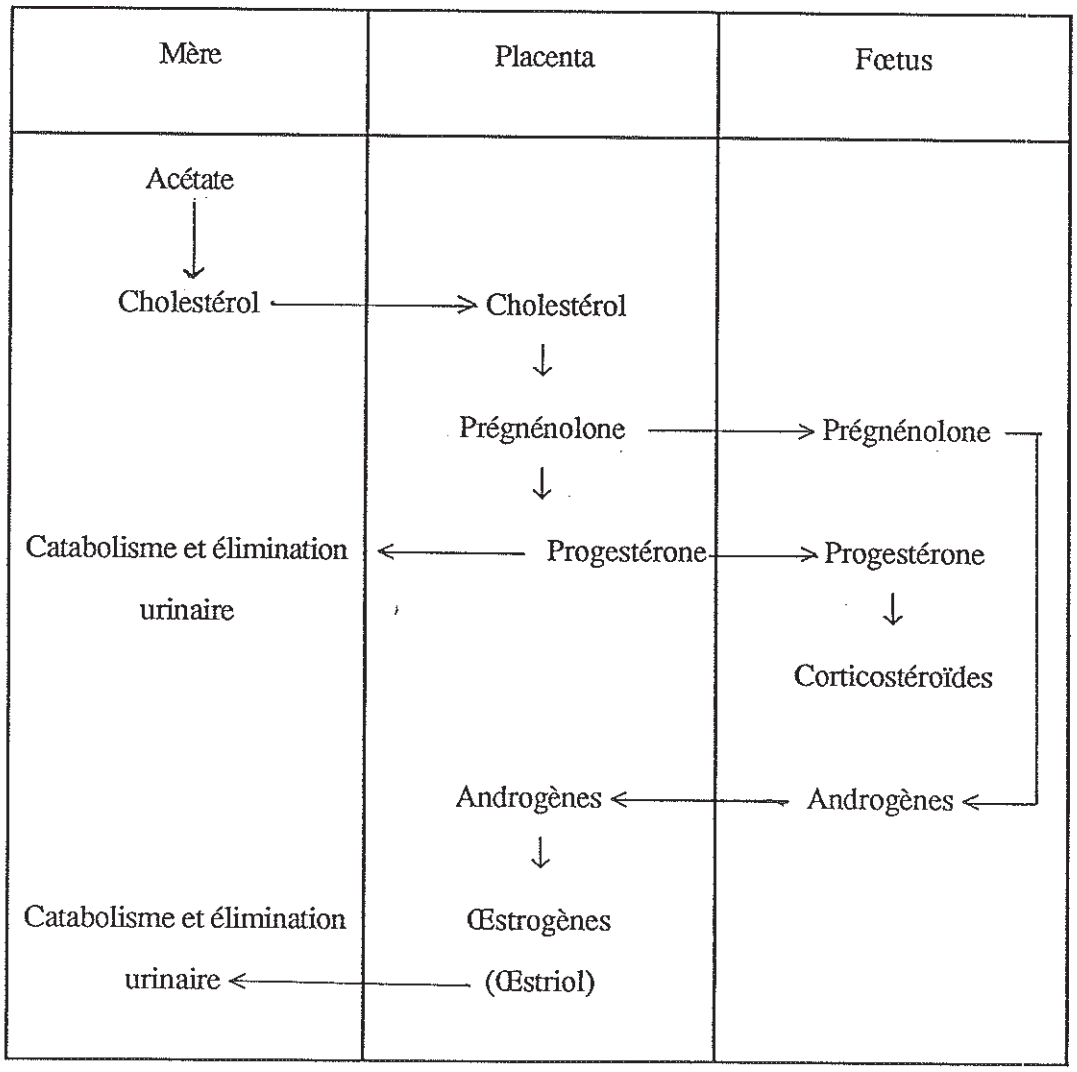


Figure 3 : Biosynthèse des stéroïdes dans l'unité fœto-placentaire

La contribution maternelle est donc importante, de même que celle du fœtus.

En effet, le fœtus et le placenta sont chacun dépourvus de certaines des enzymes nécessaires à la stéroïdogénèse complète, mais ces absences sont complémentaires, de telle sorte qu'un cheminement des métabolites à travers ces deux compartiments aboutit à une synthèse hormonale complète. (tableau I)

Enzymes manquant dans le placenta	Enzymes manquant chez le fœtus
Desmolase C-17-20	3β-hydroxystéroïde Oxydo-réductase
16α-hydroxylase	Δ5 → 4-3 oxo stéroïde isomérase
Sulfo-transférase	Sulfatase Système d'aromatisation

Tableau I : Enzymes du métabolisme des stéroïdes dans l'unité fœto-placentaire

Plus précisément, la synthèse du cholestérol est possible dans le fœtus à partir de l'acétate, mais elle ne se fait pas dans le placenta. La formation de prégnénolone à partir du cholestérol se fait en majeure partie dans le placenta, et elle y est ensuite transformée en progestérone.

Une partie de la prégnénolone placentaire est transférée au fœtus où elle sert à la synthèse de la déhydroépiandrostérone (Dha) et de son sulfate au niveau des cortico-surrénales foetales.

La progestérone placentaire est également en partie utilisée pour la synthèse des glucocorticostéroïdes. Le sulfate de Dha, qu'il soit d'origine maternelle ou fœtale, est hydroxylé par le placenta.

Le Dha libéré est successivement métabolisé en androstènedione et œstrone.

Une 17 β-hydroxystéroïde oxydo-réductase placentaire permet de synthétiser l'œstradiol. Une voie tout à fait parallèle utilise les C_{19}-stéroïdes 16α oxygénés, la 16-hydroxylation se produisant dans le foie, surtout chez le fœtus, à partir du sulfate de Dha. Elle aboutit à la formation d'œstriol.

Le placenta utilise donc des androgènes d'origine maternelle afin de synthétiser des œstrogènes. En effet, il ne dispose pas des systèmes enzymatiques nécessaires pour passer des stéroïdes en C_{21} (progestérone, prègnénolone) à ceux en C_{19} (androgènes).

Ces constatations permettent de comprendre l'intérêt de la mesure, dans le sang ou les urines de la mère, de la progestérone (ou du prégnandiol) pour apprécier la fonction placentaire et de l'œstriol pour évaluer le développement fœtal.

Jusqu'à la huitième semaine, l'ovariectomie ou l'ablation du corps jaune entraîne un avortement. Par contre au delà, la suppression des sécrétions ovariennes n'a plus d'effet sur l'évolution de la grossesse.

Remarquons que comme la synthèse de la progestérone est assurée par le placenta, elle est indépendante du fœtus et n'est pas affectée en cas de mort in-utéro.

2- STRUCTURE, MECANISME D'ACTION ET ROLE DES HORMONES

2-1-L'AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSO-GONADIQUE (12,39,41,55)

2-1-1-LA LHRH

La gonadolibérine (gonadoréline) LHRH ou gonadotrophin releasing hormone GnRH est un décapeptide produit dans l'hypothalamus, qui stimule la sécrétion de deux gonadotrophines hypophysaires, la LH et la FSH.

En dehors de l'hypothalamus, la LHRH se trouve également dans de nombreuses régions du système limbique, notamment l'hippocampe, le cortex singulaire et le bulbe olfactif.

La LHRH joue un rôle dans le désir sexuel ; il est à signaler que la LHRH est aussi présente dans le placenta.

2-1-1-1-Structure

La LHRH est un décapeptide dont la structure est la suivante :

Glu - His - Trp - Ser - Tyr - Gly - Leu - Arg - Pro - Gly - NH_2

La demi-vie de la LHRH est de quatre minutes environ.

2-1-1-2-Mécanisme d'action

La LHRH se fixe au niveau des cellules gonadotropes hypophysaires sur des récepteurs membranaires spécifiques.

Le récepteur LHRH de l'hypophyse ne conserve son activité que s'il est occupé de façon intermittente, comme c'est le cas normalement, puisque la LHRH est sécrétée de manière pulsatile et que sa demi-vie est de quelques minutes.

2-1-1-3-Rôle de la LHRH

Des études physiologiques effectuées chez les primates et chez l'homme ont montré que l'activité biologique de la LHRH dépend du mode d'administration du peptide.

En effet, la LHRH administrée de manière pulsatile, donc d'une manière qui mime la sécrétion naturelle, stimule la sécrétion des gonadotrophines (fig. 4).

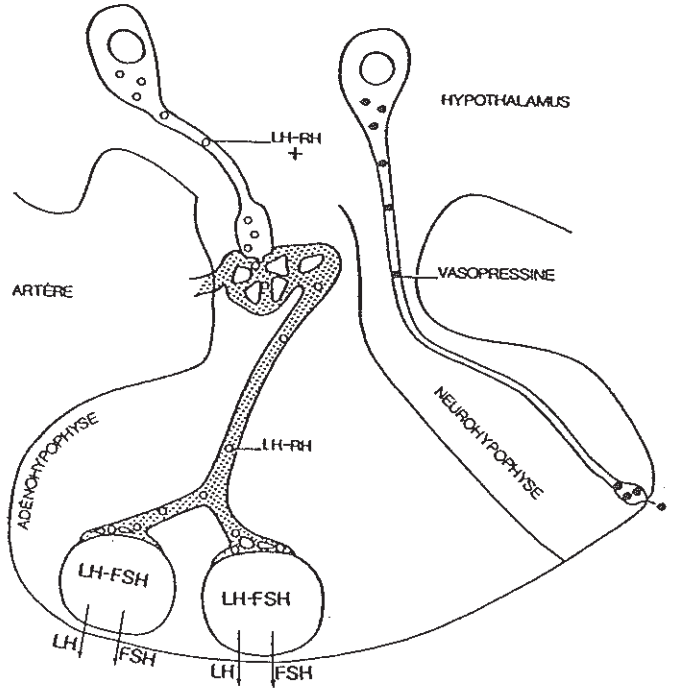


Figure 4 : Rôle de la LHRH

2 - 1 - 2 - LES GONADOTROPHINES OU GONADOSTIMULINES

Les gonadotrophines de l'hypophyse antérieure sont des hormones comprenant :

- La FSH ou hormone folliculostimulante
- et la LH ou hormone lutéinisante.

Les gonadotrophines chorioniques (HCG) sont produites chez la femme enceinte par le tissu placentaire et sont sécrétées dans les urines.

2-1-2-1-Structure

La LH et la FSH sont des hormones glycoprotéiques, formées de deux chaînes peptidiques α et β.

La chaîne α est identique pour toutes les hormones et comprend 96 acides aminés.

La chaîne β est spécifique ; elle comprend 115 acides aminés pour la LH et la FSH et seule cette chaîne β possède une activité biologique.

L'HCG est une glycoprotéine formée comme les autres d'une chaîne α et d'une chaîne β.

La chaîne α est quasiment identique à celle de la LH et de la FSH, par contre la chaîne β contient 140 acides aminés ; cette chaîne β ressemble à celle de la LH, exception faite de la présence en position C-terminale d'une séquence de 30 acides aminés supplémentaires.

2-1-2-2-Mécanisme d'action et rôle des gonadotrophines

La LH et la FSH ont toutes les deux des récepteurs spécifiques localisés dans les gonades (ovaires et testicules).

La FSH : Chez la femme, la FSH augmente le nombre de récepteurs à LH au niveau des cellules lutéales et potentialise son action.

Dans l'ovaire, la FSH stimule la synthèse d'œstrogènes ainsi que le développement folliculaire.

La LH : Chez la femme, le pic préovulatoire de LH est très important pour l'ovulation et pour le maintien du corps jaune ou lutéinisation.

L'HCG : Les actions biologiques de l'HCG sont similaires à celles de la LH mais elles sont plus prolongées.

Elles stimulent la production de progestérone par les cellules du corps jaune.

2-2-LES HORMONES STEROIDES SEXUELLES (38,39,41, 48, 56, 61,65)

Dans les ovaires, comme dans les cellules de Leydig et le cortex surrénalien, les hormones stéroïdes dérivent du noyau cholestane du cholestérol (27 atomes de carbone).

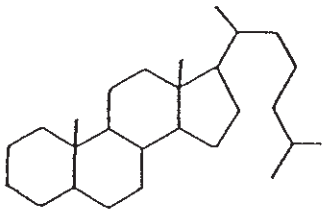


Figure 5 : C_{27} cholestane

2-2-1-BIOSYNTHESE

Au niveau de l'ovaire, la synthèse des œstrogènes, de la progestérone et des androgènes se fait principalement à partir du cholestérol plasmatique, mais également pour une moindre part à partir du cholestérol synthétisé in situ (fig. 6).

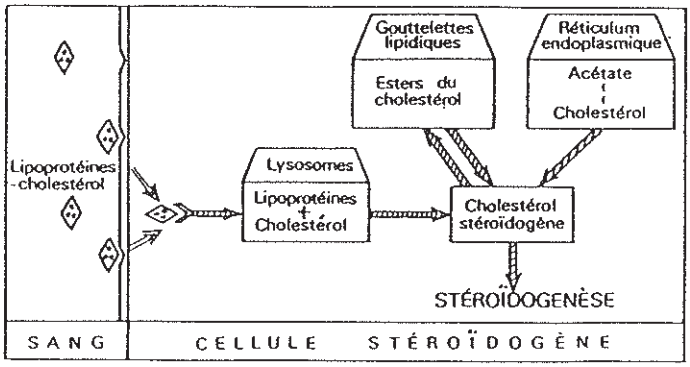


Figure 6 : Origine du cholestérol stéroïdogène

2-2-1-1-Synthèse de la prégnénolone

Dans tous les organes stéroïdogènes, la synthèse de la prégnénolone est la première étape de transformation du cholestérol (fig. 7). Cette étape présente une importance capitale parce que limitante.

Un système enzymatique appelé enzyme de clivage réalise deux hydroxylations en C_{20} et C_{22} et ce grâce à des hydroxylases spécifiques, ensuite par action d'une desmolase, il s'opère une coupure oxydative entre C_{20} et C_{22}.

Ce système enzymatique a été localisé dans les mitochondries du corps jaune et du cortex surrénalien.

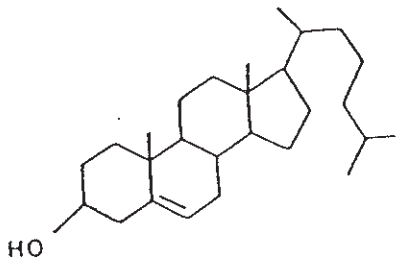


Figure 7 : Cholestérol

2-2-1-2-Synthèse de la progestérone

Par un système enzymatique appelé 3β-hydroxystéroïde-déshydrogénase-isomérase, la prégnénolone est directement transformée en progestérone (fig. 8). Cette enzyme est présente dans tous les tissus stéroïdogènes, on la considère comme une enzyme microsomale ; elle a cependant été retrouvée en grande partie localisée au niveau des mitochondries dans le cas du tissu lutéal.

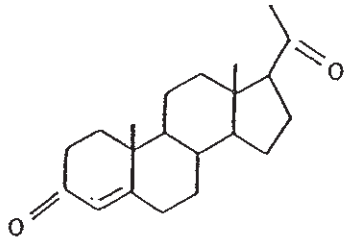


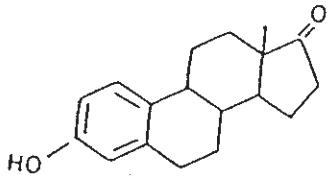
Figure 8 : Progestérone

2-2-1-3-Synthèse des œstrogènes

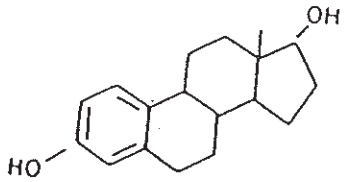
Il faut signaler tout d'abord que préalablement s'opère une synthèse d'androgènes, en particulier d'androsténédione, à partir de la progestérone et de testostérone à partir d'androsténédione.

On a décrit pour la première fois dans l'ovaire humain la conversion d'androgènes en œstrogènes.

Par action tout d'abord d'une 19-hydroxydase puis d'une aromatase il y a conversion d'androsténédione et de testostérone respectivement en œstrone et œstradiol (fig. 9,10 et 11).



œstrone



œstradiol

Figure 9

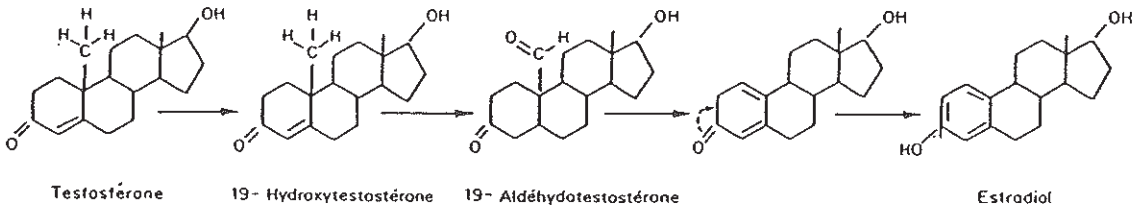


Figure 10 : Synthèse des œstrogènes à partir des androgènes

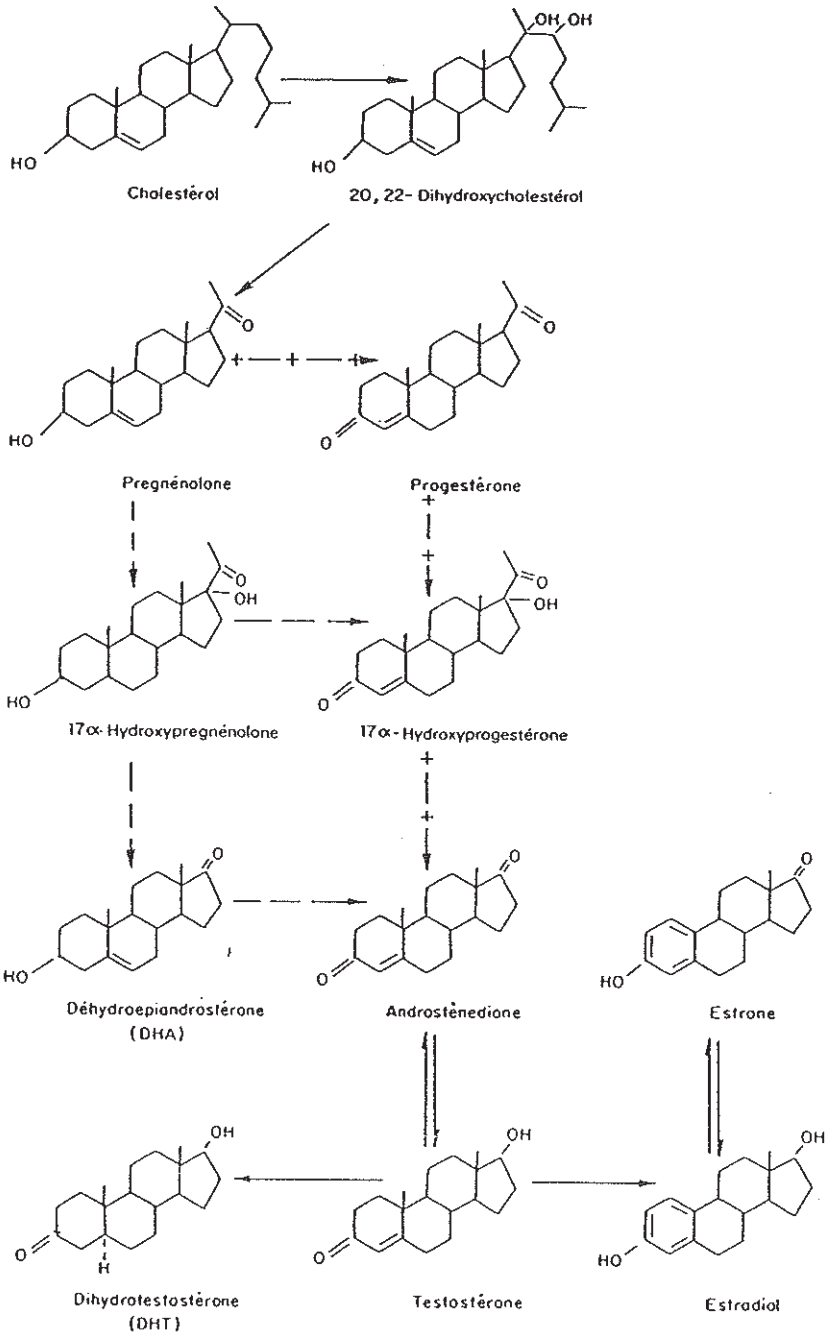


Figure 11 : Voies de la stéroïdogénèse

2-2-2-TRANSPORT ET METABOLISME

Les stéroïdes sexuels sont en grande partie liés à des protéines dans le plasma.

La fraction libre, en plus petite quantité, en constitue cependant la partie active car elle peut passer la paroi vasculaire.

La testostérone et l'œstradiol sont soit liés à des protéines spécifiques appelées SHBG (Sex Hormone Binding Globulin), soit à des protéines non spécifiques dont la plus importante est l'albumine. De même, la progestérone est, soit liée à la CBG (corticosteroïd binding globulin), soit à l'albumine.

Pour sa part, le catabolisme des stéroïdes en composés inactifs se fait au niveau du foie. Les métabolites sont conjugués soit à l'acide glycuronique, soit à l'acide sulfonique, avant d'être excrétés dans la bile.

Plus précisément, l'œstradiol et l'œstrone sont en équilibre réversible du fait des 17β - hydroxystéroïdes déshydrogénases en particulier hépatiques et intestinales. L'œstrone peut subir une hydroxylation en C16α, menant à la 16α-hydroxyœstrone et à l'œstriol. L'hydroxylation en C2 suivie d'une méthylation est également une voie quantitativement importante. Des hydroxylations en C4 et C15 ont été décrites. La conjugaison aboutit à des sulfates ou à des glucuronides, dont beaucoup sont polyconjugués. Ces métabolites sont excrétés en quantité importante dans la bile et subissent un cycle hépatique (fig. 12).

La progestérone pour sa part, subit un métabolisme réductif. Des tétra-hydrodérivés (réduction de la cétone en C3) et des hexa-hydrodérivés (réduction de la cétone en C20) sont obtenus. Le glucuronide de prégnandiol est le métabolite majeur (15 à 25 % de la sécrétion). Il est à noter qu'une fraction de la progestérone est réduite directement en dihydrodérivés 20α et 20β.

2-2-3-MECANISME D'ACTION

Les hormones stéroïdes sexuelles agissent dans les cellules cibles par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques qui jouent un rôle de transmetteur du message hormonal.

Ces récepteurs sont des protéines, non pas membranaires comme ceux des hormones polypeptidiques mais intra-cellulaires (fig. 13).

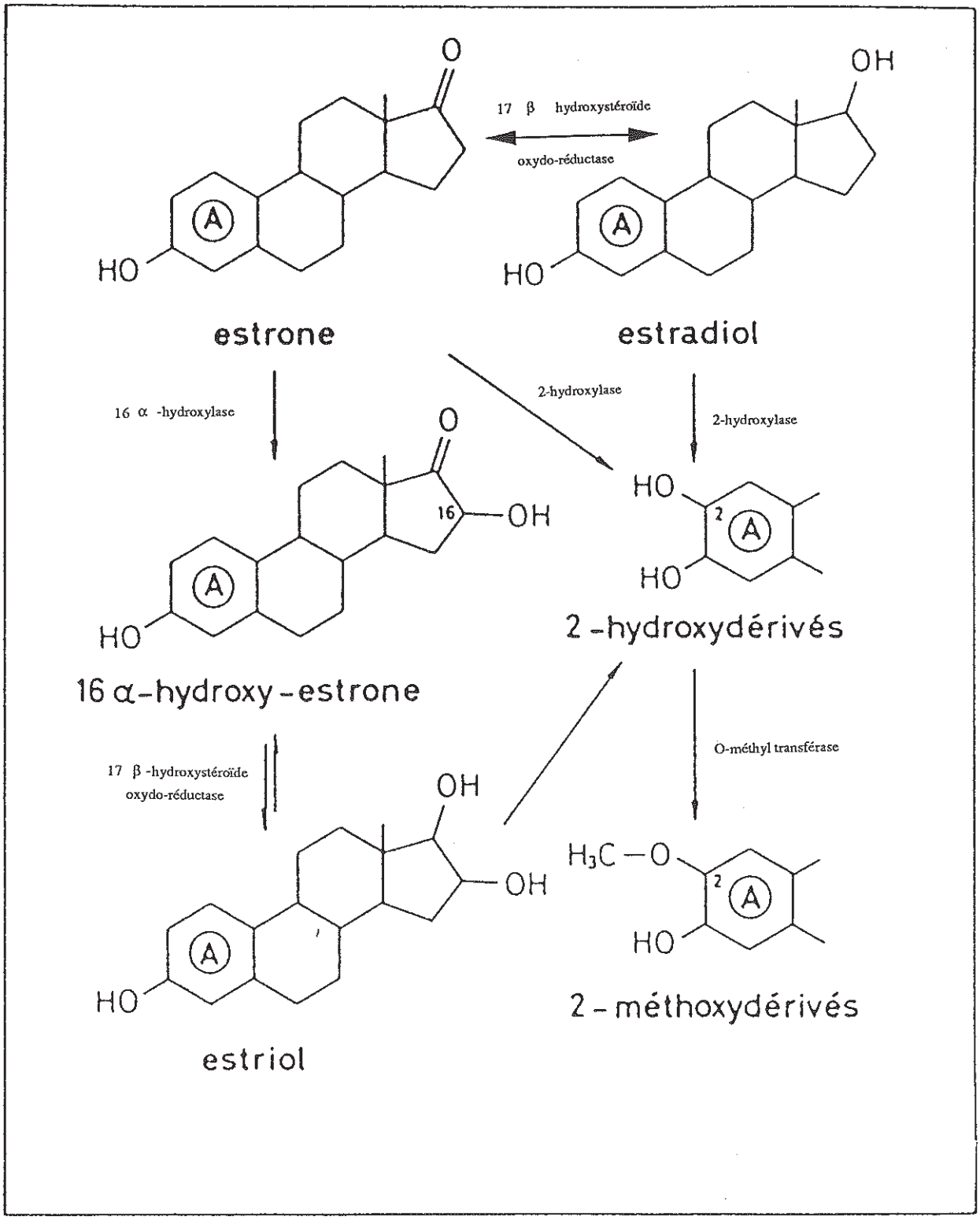


Figure 12 : Catabolisme des œstrogènes

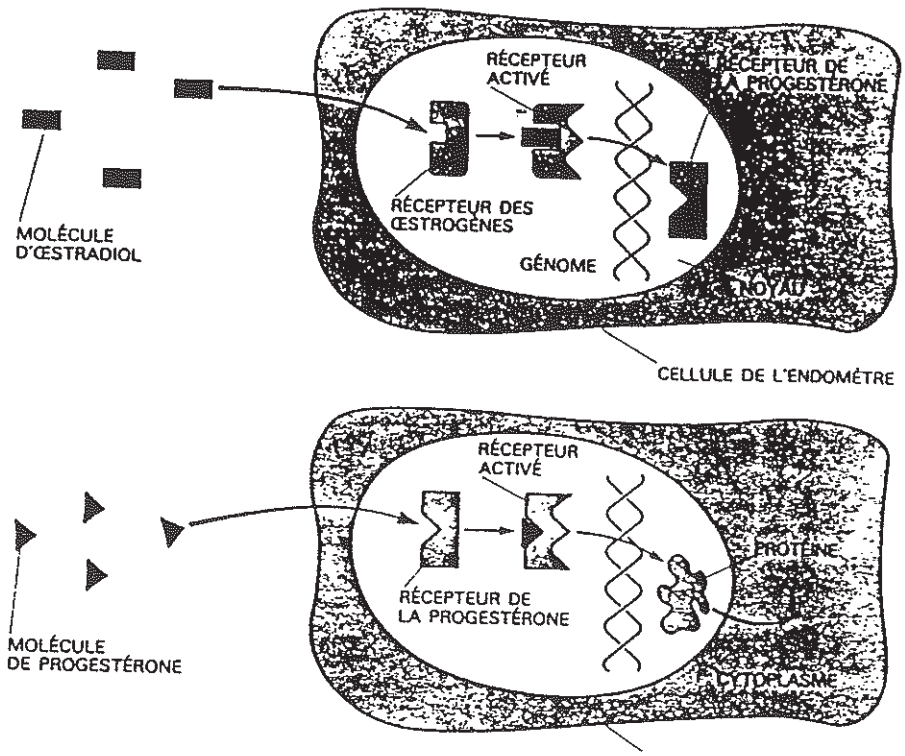


Figure 13 : Mode d'action cellulaire des hormones stéroïdes (1)

La figure 13 représente une cellule cible des hormones femelles (progestérone, œstrogènes).

Les hormones stéroïdes, pénètrent dans le noyau de la cellule et se lient à une protéine nucléaire ou récepteur. Cette liaison hormone-récepteur aboutit à une modification de la forme du récepteur ou "activation" : le complexe ainsi formé acquiert de ce fait la capacité de mettre en branle les mécanismes de synthèse des protéines par action sur la chromatine.

La figure 13 représente une molécule d'œstradiol qui pénètre dans une de ses cellules cibles (ex : cellule de l'endomètre chez les mammifères) : elle se lie à un récepteur des œstrogènes, l'active, ce qui a pour effet de conduire à une synthèse de protéines spécifiques, au nombre desquelles on compte les récepteurs de la progestérone. La progestérone agit de façon semblable sur ses récepteurs qu'elle active et induit d'autres protéines spécifiques ; la progestérone n'est donc activée que dans les tissus préalablement soumis à l'effet des œstrogènes.

2-2-4-ACTION DES ŒSTROGENES

2-2-4-1-Au niveau de l'utérus en général et de l'endomètre en particulier

Leur action porte sur la croissance que l'on peut mesurer par l'augmentation du DNA.

Les modifications histologiques traduisent l'action majeure des œstrogènes responsables de phénomènes de différenciation et de prolifération. On note un allongement des tubes glandulaires qui deviennent de plus en plus tortueux, leur lumière est alors étroite et ronde. D'autre part l'épithélium est cylindrique avec des noyaux pseudo-stratifiés et des mitoses. Notons que l'on n'observe ni apparition de glycogène, ni différenciation des artérioles spiralées. Sur le plan chimique, on constate une augmentation des phospholipides, une imbibation aqueuse, ainsi qu'une élévation de l'histamine et de la sérotonine. En outre des protéines spécifiques ont pu être identifiées, ces dernières étant néanmoins minoritaires.

2-2-4-2-Au niveau du myomètre

Elles stimulent le métabolisme des fibres musculaires, ce qui a pour effet d'augmenter la contractilité musculaire ainsi que la sensibilité à l'ocytocine.

2-2-4-3-Au niveau du col utérin

Le col utérin voit ses glandes se multiplier et sécréter une glaire de plus en plus abondante. Cette glaire est filante et transparente. Il faut savoir qu'au moment de l'ovulation on remarque un phénomène de cristallisation de la glaire, cette dernière prenant alors en séchant un aspect très caractéristique en feuilles de fougères.

2-2-4-4-Au niveau du vagin

A ce niveau, leur action se traduit par une prolifération intense des trois couches principales avec des signes de kératinisation de la couche superficielle.

La prolifération observée s'accompagne d'une charge importante en glycogène des cellules vaginales.

2-2-4-5-Au niveau des trompes

Les réponses sont semblables à celles observées au niveau de l'utérus (sur le plan biochimique), avec synthèse de protéines.

2-2-4-6-Au niveau des glandes mammaires

Elles sont responsables d'une prolifération du tissu conjonctif intra-canaliculaire ainsi que d'une multiplication des canaux galactophores.

2-2-4-7-Sur la sphère extra-génitale

a -Au niveau de l'hypophyse

Les œstrogènes jouent un rôle sur la régulation de la synthèse des hormones gonadotropes dans les cellules gonadotropes. Elles ont une action dépressive sur la production et sur la sécrétion de FSH et LH.

Dans cet organe, les effets sur la division cellulaire semblent minimes. Au niveau des cellules hypothalamiques spécialisées des récepteurs aux œstrogènes, ont été mis en évidence. Par contre, le mécanisme par lequel les œstrogènes contrôlent la production de LHRH n'a pas été étudié.

b-Autres actions

Elles semblent avoir une action hypocalcémiante. Elles sont hypothermisantes. Elles augmentent le taux des acides gras libres et des triglycérides et sur les phénomènes de la coagulation elles augmentent la synthèse de nombreuses protéines hépatiques.

2-2-5-ACTIONS DE LA PROGESTERONE

Il est très important de souligner que la progestérone est essentiellement l'hormone de la nidation et de la gestation. Elle est indispensable pour assurer le développement initial de la grossesse.

2-2-5-1-Dans le contrôle de l'ovulation

On sait avec certitude qu'au cours du cycle menstruel la montée progressive de l'œstradiol, en augmentant la sensibilité hypophysaire à la LHRH, détermine le pic de LH.

Il semble que la progestérone soit également impliquée dans le déclenchement du pic ovulatoire. Des mesures des taux de stéroïdes et de gonadotrophines, au cours de la période périovulatoire, ont permis de démontrer que l'apparition de la progestérone dans le sang circulant à des taux de 0,5 à 1 mg/ml avait lieu 12 heures après le début du pic gonadotrophique, donc elle pourrait jouer un rôle amplificateur du pic ovulatoire. Les mécanismes précis de cette action de la progestérone ne sont pas parfaitement établis, néanmoins un double site d'action hypophysaire et hypothalamique a été démontré et à ce niveau, la progestérone semble exercer un effet de rétro-contrôle sur la production des gonadotrophines et de la LHRH.

De plus LASLEY et Coll. ont observé que la progestérone exerce un rôle potentialisateur de l'effet œstrogénique sur la sensibilisation de l'hypophyse à la LHRH.

Les connaissances actuelles ne permettent pas de préciser si la progestérone a un rôle capital sur l'induction de l'ovulation ou si elle a seulement une action potentialisatrice de la réponse à l'œstradiol.

Après l'ovulation, le taux de progestérone circulante est de 15 à 20 mg/ml. A ce moment là elle exerce un effet de rétro-contrôle négatif au niveau hypothalamique, empêchant par là-même l'œstradiol sécrété de déclencher un nouveau pic de gonadotrophines. En fin de cycle les taux de progestérone circulants diminuant, cet effet s'atténue puis disparaît.

2-2-5-2-Dans la nidation et le maintien de la gestation

En matière de fertilité, en période post-ovulatoire, il est absolument capital que la progestérone soit présente à des concentrations suffisantes. Toutefois, il est également important que l'ascension du taux plasmatique de progestérone se fasse rapidement ; en effet, lorsque cette ascension est ralentie pour quelque raison que ce soit, on observe une désynchronisation entre la date de l'ovulation et l'évolution histologique de l'endomètre rendant la nidation impossible.

Lors de la gestation, durant les trois premiers mois, la sécrétion de progestérone par le corps jaune doit être suffisante. Au delà de cette date, le placenta commence à sécréter de la progestérone, le corps jaune n'étant plus indispensable au maintien de la gestation (cf. I 1 2).

La progestérone maintient la gestation et ce en grande partie grâce à son action sur le myomètre. (cf. II 2 5 4)

Il semblerait que la progestérone, sécrétée à une dose très élevée par le corps jaune puis par le placenta, soit nécessaire à la tolérance immunitaire du fœtus par la mère.

2-2-5-3-Au niveau de l'endomètre

Après l'action de l'œstradiol responsable de la prolifération de l'endomètre (cf. I 2 2 4 1), elle induit la transformation sécrétoire de ce tissu qui devient alors apte à maintenir une éventuelle nidation. Il se produit une sécrétion abondante au niveau des glandes avec apparition dans les cellules de glycogène, substance nutritive pour le blastocyte. Elle assure de ce fait la survie de l'œuf.

Dans l'endomètre, la progestérone et les œstrogènes contrôlent l'activité de divers enzymes, durant la phase sécrétoire ; c'est l'activité acide phosphatase qui prédomine, activité contrôlée par la progestérone et qui conduit à l'accumulation de glycogène, de lipides et de muco-polysaccharides. D'autre part la progestérone exerce un contrôle de l'activité œstrogénique, car elle induit l'activité d'une 17 β déshydrogénase, qui permet la conversion de l'œstradiol en œstrone, métabolite moins actif.

ABEL et BAIRD ont montré que l'œstradiol était responsable d'une sécrétion accrue de prostaglandine F_2 par l'endomètre humain et ce, seulement si l'endomètre est sécrétoire. La progestérone contrôlant ce phénomène, elle empêche de ce fait une sécrétion excessive de prostaglandines.

2-2-5-4-Au niveau du myomètre

Elle a une action antagoniste de celle de l'œstradiol se traduisant par un effet relaxant. Une étude électrophysiologique a montré son action freinatrice sur la contractibilité des fibres musculaires se traduisant par une diminution de l'amplitude et de la fréquence des potentiels d'action de ces fibres et par une augmentation du potentiel de repos.

Elle contrôle l'immobilité utérine par relâchement du corps utérin et contraction de l'isthme.

2-2-5-5-Au niveau du col utérin et du vagin

a-Au niveau du col utérin

La progestérone modifie la sécrétion des glandes endocervicales, en opposition avec l'œstradiol. La glaire cervicale se coagule, devenant alors inhospitalière pour les spermatozoïdes.

b-Au niveau du vagin

Elle agit de façon synergique avec les œstrogènes, sur tous les mécanismes de différenciation et de prolifération des couches intermédiaires de l'épithélium vaginal. Par contre son action est antagoniste de celle de l'œstradiol au niveau des couches superficielles. Elle limite la kératinisation de ces couches et augmente leur desquamation.

2-2-5-6-Au niveau des glandes mammaires

Elle agit à la fois en synergie et en opposition avec l'œstradiol. En synergie tout d'abord, elle permet la différenciation sécrétoire des galactophores en acini. Toutefois son action anti-œstrogénique est prépondérante. Elle empêche la prolifération anarchique des axes galactophoriques et s'oppose à la perméabilité capillaire induite par l'œstradiol.

Donc, la progestérone prépare la glande mammaire à la lactation, mais inhibe la sécrétion lactée pendant la gestation.

2-2-5-7-Actions générales de la progestérone

a-Au niveau du système nerveux central

Elle a un effet sédatif, au cours de la grossesse, se traduisant par un rythme lent à l'électroencéphalogramme. De plus, elle possède une action hyperthermisante visible lors de la seconde partie du cycle, la température basale s'élevant au dessus de 37° dès l'apparition de la progestérone dans la circulation et restant en plateau durant toute la vie du corps jaune.

b-Activité anti-minéralocorticoïde

Elle exerce une inhibition compétitive sur le récepteur de l'aldostérone se traduisant par une natriurèse et une diurèse aqueuse lors de son administration par voie parentérale à des sujets normaux.

c-Autres activités

Des travaux réalisés chez l'animal ont montré une action anti-androgène de la progestérone. D'autres études menées in-vivo et in-vitro chez l'animal ont démontré que la progestérone possédait une activité anti-prolactinique.

3-L'INTERRUPTION VOLONTAIRE DE GROSSESSE (I.V.G) : LES TECHNIQUES DISPONIBLES ET L'ASPECT LEGISLATIF (tableau 2)

On dispose à l'heure actuelle de cinq méthodes présentant chacune des caractéristiques bien particulières tant sur le plan des modalités d'utilisation que sur celui de l'efficacité, des complications possibles et de la période d'utilisation. Certaines de ces méthodes sont simples, leur efficacité a été démontrée par quelques études prospectives, mais elles semblent paradoxalement peu connues et peu diffusées.

Nous allons décrire ces différentes techniques en laissant à part la méthode médicamenteuse utilisant le RU 486, qui est l'objet de notre étude et que nous envisagerons ensuite plus complètement.

3-1-LA CONTRACEPTION DU LENDEMAIN OU CONTRACEPTION HORMONALE POST-COITALE (50,52)

En fait, bien que le terme de contraception soit ici habituellement employé, il s'agit plutôt de "contragestion", puisque cette méthode s'oppose au développement du produit de fécondation.

Le spermatozoïde et l'ovule ont déjà fusionné et vont subir les effets létaux d'anomalies du transport de l'œuf ou de son implantation.

Il en est de même pour la technique du stérilet post-coïtal et pour la technique médicamenteuse à la Mifépristone.

3-1-1-PRINCIPE

Classiquement, cette technique repose en la prise massive d'éthinylœstradiol à la dose de 5 mg par jour, pendant 5 jours dans les 72 heures suivant le rapport supposé fécondant.

L'autre principe utilisé consiste en l'ingestion de 100 µg d'éthinylœstradiol dans les 72

heures suivant un rapport sans contraception, répétée 12 heures plus tard. Cette méthode est la plus fréquemment recommandée actuellement, elle possède en outre l'avantage d'être mieux tolérée sur le plan digestif.

L'hémorragie de privation survient en général trois à six jours après la prise. Un test de grossesse est néanmoins souvent conseillé trois semaines plus tard.

3-1-2-RESULTATS

L'efficacité de cette technique approche les 100 %. Il faut souligner néanmoins le problème méthodologique inhérent à ce résultat.

3-2-LE DISPOSITIF INTRA-UTERIN (D.I.U) (50,52)

Cette pratique plutôt rare pose le problème des femmes présentant des contre-indications au stérilet : multiparité, antécédents infectieux ..., mais peut être utilisée en cas de contre-indication aux autres.

3-2-1-PRINCIPE

Cette technique consiste en la pose d'un stérilet au cuivre dans les 7 jours suivant un rapport sans contraception.

Le mode d'action du D.I.U semble être essentiellement utérin :

- Le stérilet provoque une réaction inflammatoire de type réaction à un corps étranger.
- Certaines études ont démontré que le mode d'action principal du D.I.U est anti-nidatoire.

3-2-2-RESULTATS

L'efficacité de cette technique est proche des 100% ; les seules complications envisageables sont celles liées à la pose (ménorragies, perforation, métrorragies, infection utéro annexielle pouvant compromettre la fertilité ultérieure, grossesses intra-utérines, grossesse extra-utérines plus fréquentes).

3-3-L'ASPIRATION ENDO-UTERINE PRECOCE OU MINI ASPIRATION (20,52)

3-3-1-PRINCIPE

Elle consiste à aspirer le contenu endo-utérin, selon le même principe que la méthode **KARMAN** (cf. 3-4).

Elle ne nécessite ni anesthésie, ni dilatation et se rapproche sur le plan technique de la pose d'un stérilet.

Cette méthode peut être utilisée jusqu'à sept semaines d'aménorrhée.

3-3-2-RESULTATS

Rapide à exécuter, purement ambulatoire, n'exposant que rarement à des complications, cette technique présente une efficacité de l'ordre de 98%. Elle ne peut être envisagée que dans un cadre médical.

Le taux d'échec est plus élevé quand l'aspiration est réalisée durant la première semaine de retard de règles (2 pour 100) que lorsqu'elle est faite pendant la deuxième semaine (1,1 pour 100). Les complications possibles (perforation, rétention partielle, infection, méconnaissance d'une grossesse extra-utérine) sont exceptionnelles.

3-4-L'ASPIRATION PAR LA METHODE KARMAN (50,52)

Cette méthode aujourd'hui universellement utilisée, permet la réalisation de la majorité des I.V.G du premier trimestre (jusqu'à douze semaines d'aménorrhée, date après laquelle aucune I.V.G n'est légalement réalisée en France ; au-delà de cette date, on entre dans le cadre éventuel d'une interruption thérapeutique de la grossesse).

3-4-1-PRINCIPE

Ambulatoire dans sa forme originale, l'I.V.G par aspiration fut rapidement associée à différentes prémédications, analgésies et anesthésies.

Des études nombreuses ont montré que l'anesthésie locale réduisait les risques de perforation et d'hémorragie sans modifier la fréquence des rétentions de matériel ovulaire ni celle des infections.

Il semble préférable d'utiliser l'anesthésie locale plutôt que l'anesthésie générale et ce, tant sur le plan de la sécurité médicale que sur celui de la dimension affective de cet événement.

3-4-2-REALISATION TECHNIQUE DE LA METHODE

La patiente est installée en position gynécologique puis examinée afin de situer l'orientation de l'utérus. On pose ensuite un spéculum et on désinfecte le col et les parois vaginales au moyen d'une solution antiseptique. L'opérateur pose alors une pince à griffe sur le col. Il procède ensuite à la dilatation de l'orifice cervical en y introduisant successivement des bougies souples (sondes de DALSACE) de diamètre croisant, en fonction du terme de grossesse.

Une fois la dilatation réalisée, une sonde de KARMAN creuse, de la même taille que la dernière bougie utilisée, est mise en place et raccordée à une machine d'aspiration ou à une seringue. (L'appareil d'aspiration doit présenter des caractéristiques impératives :

- fournir une dépression maximale de 70 à 80 cm Hg ;

- avoir un débit suffisant pour permettre une aspiration rapide ;

- posséder un système de sécurité évitant tout refoulement vers la cavité utérine ;

- posséder un bocal permettant le recueil des débris ovulaires afin de pouvoir les examiner ;

- être robuste, d'utilisation aisée et simple.)

Le contenu de l'utérus est alors aspiré en quelques minutes.

Le produit d'aspiration est tamisé et examiné afin de vérifier son aspect en fonction du terme et le caractère complet de l'aspiration.

Si le produit d'aspiration suggère une grossesse "très jeune" (5 à 6 semaines), il convient de prescrire un test immunologique à pratiquer trois semaines plus tard pour éliminer la possibilité de la continuation de la grossesse du fait d'une aspiration incomplète.

3-4-3-RESULTATS

L'efficacité de la méthode **KARMAN** est proche des 100 %.

Dans la plupart des cas, la seule "complication" observée est l'apparition, quelques jours après l'I.V.G, de douleurs pelviennes accompagnées parfois d'un fébricule pendant 24 heures et de la perte de caillots. Ces phénomènes sont parfois appelés "syndrome du troisième jour" ; en aucun cas ils ne doivent conduire à une seconde aspiration.

Il est à noter que toutes causes confondues, de l'ordre de 5 pour cent des I.V.G ont des suites compliquées et 1 pour cent seulement justifient une hospitalisation.

Le risque vital, quant à lui, est inférieur à 1 pour 100 000.

Une I.V.G. sur 1000 est compliquée de perforation utérine et une sur 100 000 est compliquée par des accidents infectieux graves.

Il n'y a pas de risque de béance isthmique ni de risque d'infertilité.

Une contraception doit être débutée dès l'I.V.G ; les œstroprogestatifs peuvent être utilisés immédiatement et le stérilet peut être posé au cours de l'aspiration sans risque particulier.

Tableau 2 : Résumé des techniques d'I.V.G disponibles abstraction faite de l'avortement médicamenteux à la Mifépristone.

	Modalités	Période d'utilisation	Efficacité	Complications
"Pilule du lendemain"	100 µg d'éthinylœstradiol 72 heures suivant le rapport, suivis de 100 µg 12 heures plus tard	72 heures suivant un rapport sans contraception	Proche de 100 %	Pas d'intolérance digestive à ces doses
Stérilet post-coïtal	Pose d'un stérilet au cuivre selon les modalités habituelles	7 jours suivant un rapport sans contraception	Proche de 100 %	Celles liées à la pose éventuellement
Mini-aspiration	Aspiration endo-utérine sans dilatation cervicale réalisable en ambulatoire	Dès la constatation d'un test de grossesse prositif (10 jours après la fécondation jusqu'à 7 semaines d'aménorrhée)	98 %	Exceptionnelles : perforation, rétention partielle, infection, méconnaissance d'une G.E.U
Aspiration selon la méthode KARMAN	En milieu chirurgical, nécessite une dilatation-durée d'aspiration 2 à 15 min, ne nécessite habituellement pas d'hospitalisation	Jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée	Proche de 100 %	5 % de complications, moins de 1 décès pour 100 000 I.V.G.

3-5-ASPECT LEGISLATIF (28,29)

Voir Annexe 1 : "Loi n°75-17 du 17 Janvier 1975, relative à l'interruption volontaire de la grossesse"

et Annexe 2 : "Loi n°79-1204 du 31 Décembre 1979 relative à l'interruption volontaire de la grossesse".

DEUXIEME PARTIE :

- Présentation du RU 486 (Mifépristone).
- Utilisation du RU 486 (Mifépristone) dans l'interruption volontaire de la grossesse.

1 - STRUCTURE CHIMIQUE, PHARMACOCINETIQUE, TOXICOLOGIE, PHARMACOLOGIE ET MECANISME D'ACTION CELLULAIRE DE LA MIFEPRISTONE (RU 486 ou MIFEGYNE*)

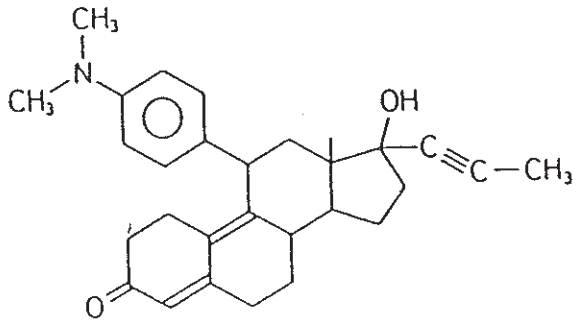
1-1-CHIMIE STRUCTURALE ET GALENIQUE (16,17,31,56,67,70)

1-1-1-CHIMIE STRUCTURALE

Code : RU 486 ou RU 38486

Nom chimique : 17 β hydroxy-11-β (4-diméthylaminophényl)-17 α-(propynyl)-estra-4,9-dien-3-one.

Formule développée (fig. 14)



Dénomination commune (D.C.I) = Mifépristone

Nom de spécialité : Mifégine *

Poids moléculaire : 429,58

1-1-2-GALENIQUE

La Mifégyne* est disponible sous forme de comprimés à 200 mg de principe actif, stables après 2 ans à 23°C, stockables à la température ordinaire.

Composition :

Principe actif : Mifépristone (D.C.I)	200 mg
Autres constituants	
Silice colloïdale	3 mg
Amidon de maïs	102 mg
Polyvidone excipient	12 mg
Cellulose microcristalline	30 mg
Stéarate de magnésium	3 mg
Pour un comprimé terminé de	350 mg

1-2-PHARMACOCINETIQUE HUMAINE (7,14,16,23,31,32)

Compte tenu du type de population féminine auquel s'adresse la Mifépristone, c'est-à-dire des femmes jeunes en période d'activité génitale et en bonne santé.

Les études pharmacocinétiques humaines ont été entreprises exclusivement chez des volontaires répondant à ces critères, en utilisant les modalités retenues, soit une dose de 600 mg en administration unique.

Une étude de bio équivalence a été réalisée par ailleurs chez des volontaires masculins.

Le RU 486 (Mifégyne*) a été dosé dans le plasma par spectrophotométrie UV après séparation par chromatographie liquide haute pression (HPLC).

1-2-1-BIODISPONIBILITE ET CONCENTRATION PLASMATIQUE

Après administration d'une dose de 20 mg per os, on constate que la Mifépristone est rapidement absorbée. Sa biodisponibilité absolue est de 69 % par effet de premier passage hépatique.

La concentration maximale observée après 600 mg en prise unique est d'environ 2 mg par litre au bout de 1,35 heure (fig. 15).

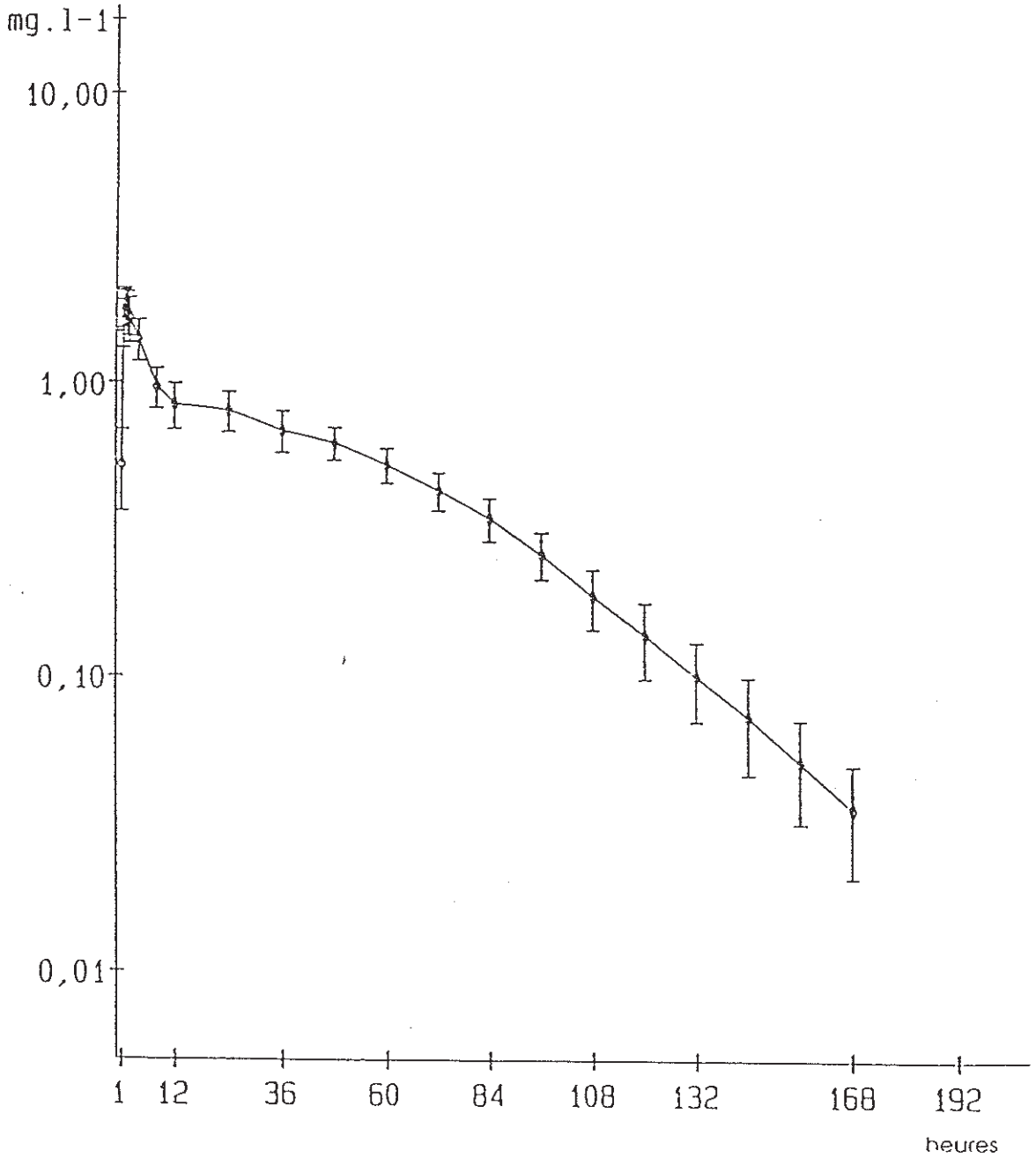


Figure 15 : Evolution des concentrations plasmatiques de la Mifépristone (RU 486) après administration d'une dose unique de 600 mg.

1-2-2-FIXATION PROTEIQUE. DISTRIBUTION

La Mifépristone se lie à 98 % sur les protéines sériques, dans le sang.

L'α1-glycoprotéine acide (AAG) ou orosomucoïde est la seule protéine montrant une fixation saturable avec un site de forte affinité. Toutefois, des études in-vitro ont montré que lorsque l'AAG est saturée, la Mifépristone en excès est fixée par l'albumine. Sa fixation sur les érythrocytes, quant à elle, est négligeable.

Le volume de distribution et la clairance sont inversement proportionnels à la concentration plasmatique d'alpha-1-glycoprotéine.

1-2-3-METABOLISME

Les dosages du RU 486 par HPLC dans le plasma ont permis d'identifier trois métabolites par leurs propriétés chromatographiques, dont un possède une activité antiprogestérone proche de celle de la Mifépristone.

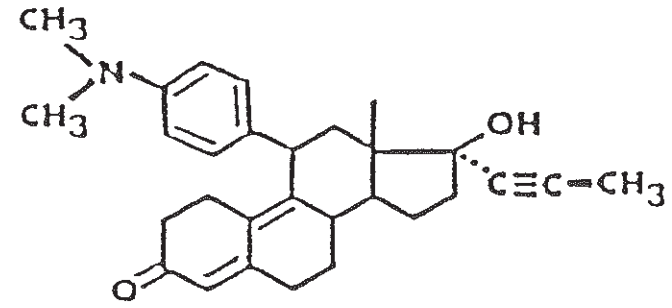
Ces métabolites sont tout d'abord, le RU 42633 ; le plus abondant dans le plasma, il résulte de la perte d'un méthyle, puis le RU 42848 résultant de la perte des deux méthyles du 4 diméthylaminophényl en 11 β et enfin le RU 42698 résultant pour sa part de l'hydroxylation terminale de la chaîne 17 propynyle (fig. 16).

1-2-4-ELIMINATION

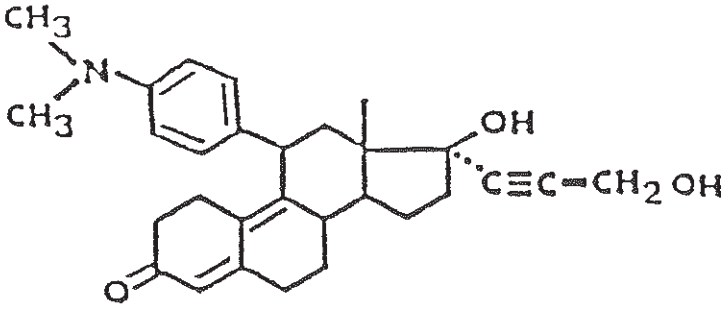
La cinétique de la Mifépristone est non linéaire, son volume de distribution ainsi que sa clairance sont dose et temps dépendants.

Lorsque la dose administrée augmente, la capacité de fixation du plasma est dépassée et le volume de distribution augmente alors plus que la clairance, d'où une élimination ralentie.

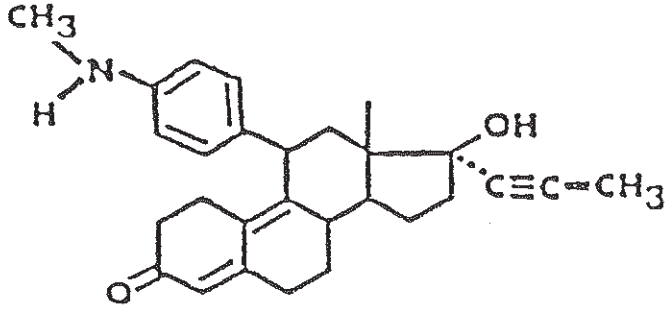
Après une administration unique de 600 mg, la phase d'élimination est d'abord lente, la concentration ne diminuant que de moitié environ, entre 12 heures et 72 heures, puis elle devient plus rapide, pour aboutir à une demi-vie d'élimination de 18 heures.



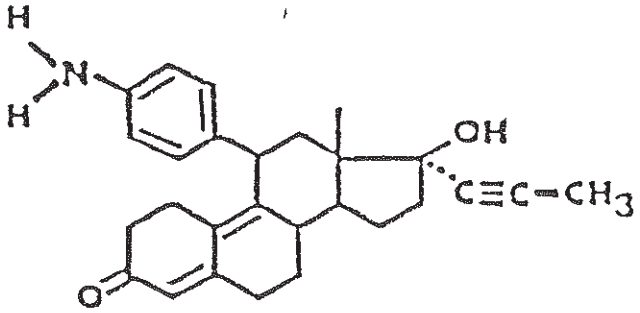
RU 38 486



RU 42 698



RU 42 633



RU 42 848

Figure 16 : Structure des métabolites

Après une administration de 600 mg de RU 486 tritié, 90 % de la radioactivité est éliminée et retrouvée dans les fèces. Sachant que le RU 486 est complètement absorbé, la voie d'élimination principale est donc la voie biliaire, la voie urinaire n'étant que secondaire.

1-2-5-ETUDE DU PASSAGE TRANSPLACENTAIRE

Chez des femmes enceintes devant subir une interruption thérapeutique de grossesse, une étude du passage transplacentaire du RU 486 a été effectuée.

Une injection intra-veineuse d'une dose unique de 100 mg de Mifépristone a été réalisée de 30 minutes à 18 heures avant l'interruption thérapeutique de grossesse ; ensuite la Mifépristone a été dosée dans le sang maternel et dans le sang du cordon.

Cette étude a permis de montrer que la Mifépristone traverse le placenta avec des concentrations moyennes chez le fœtus du tiers des concentrations maternelles.

Les résultats de cette étude expliquent la nécessité d'avoir recours à une I.V.G instrumentale en cas d'échec de cette méthode, du fait de la tératogénicité (cf. II 1 3 3).

1-3-ETUDE TOXICOLOGIQUE (16,31,32)

Les études toxicologiques générales de la Mifépristone ont porté sur la toxicité aiguë et sur les toxicités à 1 et 6 mois. Aucune étude de toxicité à plus long terme n'a été entreprise chez l'animal, compte tenu du fait que l'administration de la Mifépristone s'opère en une prise unique de 600 mg.

1-3-1-TOXICITE AIGUE

L'effet d'une administration unique de Mifépristone a été étudié sur trois espèces animales : la souris, le rat et le chien Beagle. Dans les trois espèces animales, la dose létale 50 (DL 50) s'est montrée supérieure à 1000 mg/kg.

1-3-2-TOXICITE CHRONIQUE

Des études par administration réitérée durant 1 ou 6 mois ont été mises en œuvre chez le rat et le singe cynomolgus, la Mifépristone étant administrée dans tous les cas en suspension.

1-3-2-1-Etude chez le rat

Le traitement entrepris chez le rat a été pour un premier groupe de 30 jours aux doses quotidiennes de 0-8-40 et 200 mg/kg et pour un second groupe de 26 semaines aux doses quotidiennes de 0-5-25 et 125 mg/kg.

Les résultats ont montré que la Mifépristone n'a pas manifesté de toxicité, même à la forte dose de 200 mg/kg pendant 1 mois, ou à celle de 125 mg/kg pendant 6 mois.

1-3-2-2-Etude chez le singe

Le protocole expérimental a été similaire à celui entrepris chez le rat, seules les doses quotidiennes étaient différentes.

Ces études ont montré chez le singe une mauvaise tolérance au produit, à la dose de 100 mg/kg, que l'on peut semble t'il attribuer à son effet anti-glucocorticoïde.

1-3-3-ETUDE DU POTENTIEL TERATOGENE

L'activité embryotoxique du produit et plus particulièrement son potentiel tératogène, ont été recherchés sur trois espèces animales (le rat, la souris et le lapin).

Chez les rongeurs souris et rats, aucun effet tératogène n'a été observé ; par contre chez le lapin, quelques malformations affectant surtout l'encéphale ont été notées.

1-3-4-TOXICOLOGIE GENETIQUE ET MUTAGENICITE

A aucune dose il n'est apparu d'effet mutagène dans les tests utilisés. Ces tests reproduisaient les trois niveaux possibles d'atteinte génotoxique : mutations géniques, aberrations chromosomiques, réparation de lésions sur l'ADN.

1-3-5-CONCLUSION DE L'ETUDE TOXICOLOGIQUE

La Mifépristone est un produit peu toxique, toutefois les malformations observées chez le lapin au cours des études de toxicologie de la reproduction, conduisent à recommander une interruption instrumentale de grossesse en cas d'échec et de persistance de la grossesse.

1-4-ETUDE PHARMACOLOGIQUE (16,25,26,31,32,34,54,65)

1-4-1-ETUDE PHARMACOLOGIQUE CHEZ L'ANIMAL

1-4-1-1-Intéraction avec les récepteurs stéroïdiens : affinités relatives de liaison (ARL)

La Mifépristone présente :

- une très forte ARL pour le récepteur de la progestérone de l'utérus de lapine. Cette affinité augmente de façon considérable au cours du temps d'incubation et atteint après 24 heures une valeur 5 fois supérieure à celle de la progestérone ;

- une très forte ARL pour le récepteur glucocorticoïde du thymus de rat surrénalectomisé. Cette affinité qui n'évolue pas au cours du temps d'incubation, est environ 3 fois supérieure à celle de la déxaméthasone ;

- une ARL modérée pour le récepteur androgène de la prostate du rat castré. Cette affinité qui augmente au cours du temps d'incubation, atteint une valeur 4 fois inférieure à celle de la testostérone ;

- et enfin, une ARL pratiquement nulle pour le récepteur minéralocorticoïde du rein de rat surrénalectomisé, ainsi que pour le récepteur œstrogène de la souris impubère.

1-4-1-2-Activité anti-progestérone

In vivo, sur plusieurs modèles animaux tels que la lapine, la rate, la guenon et à des doses de 3 à 10 mg/kg selon les tests, la Mifépristone inhibe les réponses biologiques à la progestérone exogène (préparation de l'endomètre à la nidation, processus de décidualisation, maintien de la gestation...)

Par exemple : chez une lapine impubère prétraitrée à l'œstradiol, la Mifépristone, à la dose de 10 mg/kg s'oppose totalement à la prolifération endométriale induite par 0,2 mg/kg de progestérone introduite par voie sous-cutanée pendant 4 jours.

De plus, la Mifépristone s'oppose à la progestérone endogène et exerce ainsi une action antinidatoire et abortive.

Par exemple : chez la rate gestante, l'administration de Mifépristone à la dose de 10 mg/kg provoque un avortement chez tous les animaux traités, ce excepté lorsqu'elle est administrée aux jours 1, 2 ou 15 ; en effet, pour qu'elle ait une activité antinidatoire aux jours 2 et 1, il faut des doses respectives de 30 à 100 mg/kg et au jour 15 des doses de 100 mg/kg. Elle ne provoque l'avortement que dans 60% des cas.

Par ailleurs, l'administration de la Mifépristone chez la guenon à différentes périodes de la phase lutéale, déclenche des menstruations prématurées.

Enfin, la Mifépristone ne manifeste aucune activité progestomimétique.

1-4-1-3-Activité anti-glucocorticoïde

La Mifépristone s'oppose aux effets de la dexaméthasone tant in-vivo que in-vitro. Elle provoque une augmentation de l'ACTH et du cortisol, et ce proportionnellement à la dose utilisée.

Sur tous les modèles, la Mifépristone ne présente aucune activité glucocorticoïde, même à une dose de 100 mg/kg.

1-4-1-4-Activité anti-androgène

Pour de très fortes doses seulement, la Mifépristone possède une faible activité anti-androgène ; par contre, elle ne manifeste aucune activité androgénique.

1-4-1-5-Autres activités

La Mifépristone est dépourvue d'activité minéralocorticoïde et antiminéralocorticoïde, œstrogénique et anti-œstrogénique.

La Mifépristone n'a montré que des effets psychotropes relativement modestes, l'activité locomotrice restant inchangée.

1-4-2-ETUDE PHARMACOLOGIQUE HUMAINE

1-4-2-1-Activité anti-progestérone

L'antagonisme d'action de la progestérone s'exerce au niveau de l'endomètre et du muscle utérin.

a-Au niveau de l'endomètre

Toutes les études montrent que l'administration de Mifépristone en phase lutéale s'accompagne de métrorragies par inhibition de l'effet périphérique de la progestérone. Par contre l'administration de Mifépristone en phase folliculaire n'induit aucune modification endométriale notable, ce qui démontre que la progestérone doit être présente pour que le produit exerce son action antagoniste.

En présence de concentrations élevées de progestérone (état de pseudo-grossesse induit par l'administration de doses croissantes d'HCG), les métrorragies induites par la Mifépristone, administrée à la phase lutéale se produisent, traduisant un effet direct du produit sur l'endomètre.

Une autre notion reste à signaler : il s'agit de la date d'administration de la Mifépristone au cours de la phase lutéale du cycle.

En effet, l'administration de Mifépristone peut s'accompagner d'un ou deux saignements (cf.II 1 4 2 2 a).

b-Au niveau du muscle utérin

Chez la femme enceinte, l'inhibition de l'action de la progestérone se traduit par un double effet : - une augmentation du tonus de base ;

- une sensibilisation du myomètre à l'action contracturante des prostaglandines.

1-4-2-2-Effet lutéolytique de la Mifépristone

La plupart des études montrent que l'administration de la Mifépristone, le plus souvent à fortes doses (≥ 5 mg/kg) au cours de la phase lutéale s'accompagne d'une lutéolyse. Deux situations sont rencontrées en fonction de la date d'administration du produit.

a-Administration en phase lutéale précoce ou moyenne

Dans ce cas, on observe le plus souvent une lutéolyse partielle, la progestéronémie s'abaisse de façon provisoire, puis s'élève de nouveau. Cette réélévation est dûe à un phénomène de "sauvetage" du corps jaune par une réascension de la LH. On observe dans cette situation deux saignements utérins, le premier fait suite à la première baisse de progestérone, le second correspond à la chute de cette hormone au moment des règles.

b-Administration lutéale tardive (fig. 17)

Dans cette situation, la lutéolyse est le plus souvent complète comme l'atteste l'effondrement définitif de la progestéronémie. On note dans ce cas la survenue d'un seul saignement endométrial.

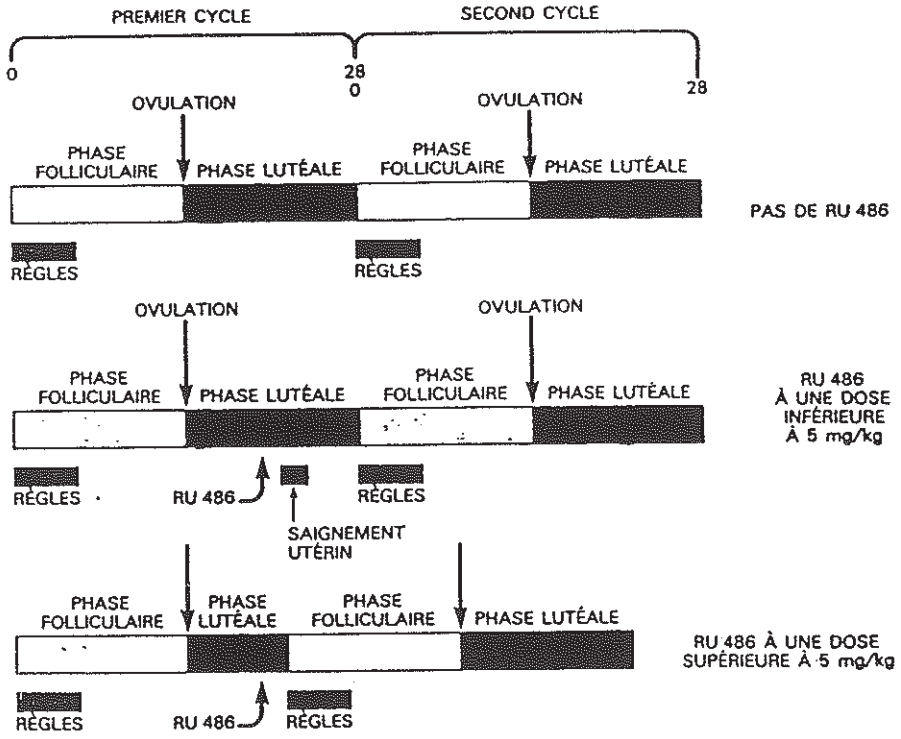


Figure 17 : Effet de l'administration du RU 486 (Mifépristone) au cours du cycle menstruel.

c-Mécanisme de l'effet lutéolytique

Le mécanisme de cette lutéolyse semble être central, lié à l'action antigonadotrope exercée par la Mifépristone et mis en évidence par la diminution de la concentration moyenne de la LH.

Une autre hypothèse a été envisagée, il pourrait s'agir d'un effet direct de la Mifépristone sur le corps jaune ; toutefois ce mécanisme est difficilement vérifiable dans l'espèce humaine.

1-4-2-3-Effet agoniste de type progestomimétique

Certaines études suggèrent l'existence dans l'endomètre d'un effet agoniste de type progestomimétique, qui n'est toutefois mis en évidence qu'en l'absence de progestérone endogène ou exogène et seulement dans certaines circonstances bien particulières.

Au niveau de l'hypothalamus et de l'hypophyse, les modifications de la pulsatilité de la LH pourraient correspondre en partie à l'activité agoniste de la Mifépristone.

Au niveau du tissu mammaire, il semblerait que la Mifépristone exerce des activités mixtes à la fois de type agoniste et antagoniste.

1-4-2-4-Activité anti-glucocorticoïde

Toutes les études réalisées confirment que dans l'espèce humaine, la Mifépristone exerce une activité anti-glucocorticoïde, comme cela a été décrit chez l'animal in-vivo et in-vitro.

L'activité anti-glucocorticoïde s'exerce aussi bien sur les actions centrales du cortisol que sur ses effets périphériques (supression de la vasoconstriction cutanée, ou de la diminution des éosinophiles circulants induits par les glucocorticoïdes).

Les effets anti-glucocorticoïdes de la Mifépristone sont dose dépendants et ils sont mis en évidence à partir de 4 à 6 mg/kg en prise unique. La durée de l'action anti-glucocorticoïde est

d'au moins 24 heures, ce après une seule prise à minuit.

Il est possible de mettre en évidence l'effet antagoniste de l'action anti-glucocorticoïde de la Mifépristone par administration d'une dose de 1 mg de dexaméthasone, cette dose de 1 mg inhibant les effets de 400 mg de Mifépristone.

Par contre, à des doses supérieures, la dexaméthasone masque les effets anti-glucocorticoïdes.

En l'absence de glucocorticoïde endogène ou exogène, la Mifépristone peut avoir une activité glucocorticoïde faible de type agoniste.

Malgré tous ces résultats, il n'a néanmoins jamais été observé de signes cliniques ou biologiques d'insuffisance surrénalienne lors d'administration chronique de Mifépristone à des patientes ayant une fonction surrénalienne normale. Ceci semble être lié à une compensation due à l'action centrale de ce produit et se traduisant par une hypersécrétion d'ACTH et de cortisol, ainsi qu'à l'existence d'une faible activité agoniste.

Conclusion :

La Mifépristone est un stéroïde de synthèse possédant une activité antiprogestative par compétition au niveau des récepteurs de celle-ci. A des doses supérieures ou égales à 1 mg/kg, elle s'oppose chez la femme aux effets endométriaux et myométriaux de la progestérone et, au cours de la grossesse, elle sensibilise le myomètre à la stimulation des contractions par les prostaglandines. De plus, elle se lie avec une forte affinité aux récepteurs des glucocorticoïdes et possède une activité anti-glucocorticoïde à des doses supérieures ou égales à 4,5 mg/kg.

Enfin, elle possède une action anti-androgène faible n'apparaissant chez l'animal qu'à doses très élevées et lors d'administration prolongée.

1-5-MECANISME D'ACTION DE LA MIFEPRISTONE AU NIVEAU CELLULAIRE (fig. 18) (3,23,31,32,57)

L'hormone stéroïdienne (H) ainsi que l'anti-hormone (AH) pénètrent dans la cellule cible pour atteindre le récepteur intranucléaire (R). Au niveau du noyau de cette cellule cible, le récepteur est lié à une protéine empêchant sa fixation à l'ADN ; il s'agit de la heat-shock protéin (HSP).

Lors de la fixation de l'hormone stéroïdienne au récepteur, il s'opère une libération de la heat-shock protéine et de ce fait, le complexe hormone-récepteur se lie à l'ADN permettant ainsi la synthèse protéique correspondant à l'action de l'hormone.

Par contre, la liaison de l'anti-hormone à ce même récepteur intranucléaire ne provoque pas la libération de la heat-shock protéine, ceci ayant pour conséquence d'empêcher la fixation du complexe anti-hormone-récepteur sur l'ADN.

Il y a compétition pour la liaison au récepteur entre l'hormone et l'anti-hormone ; si l'anti-hormone a une affinité supérieure à celle de l'hormone, elle s'y fixera préférentiellement.

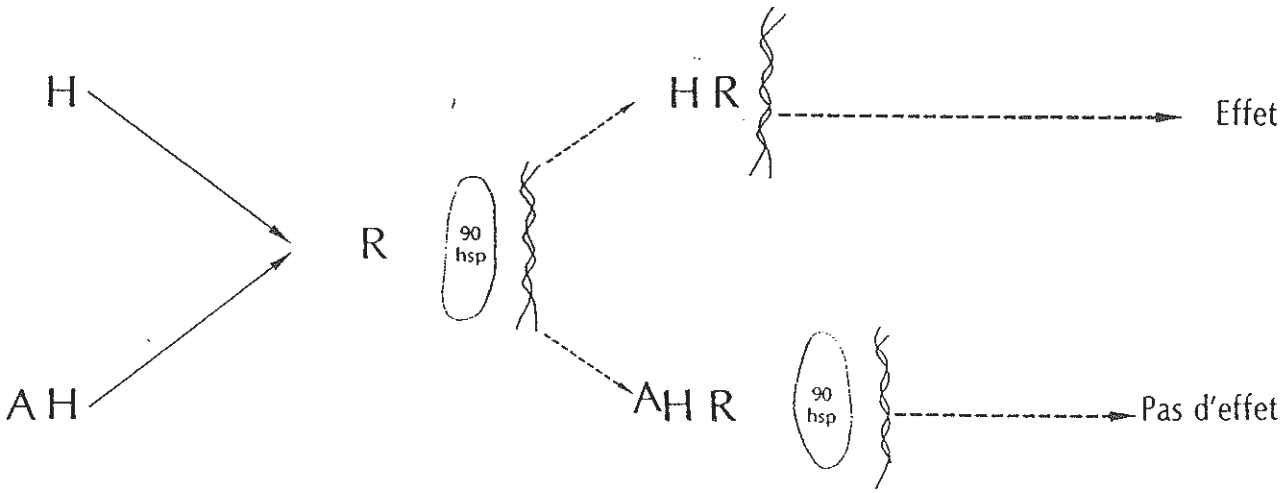


Figure 18 : Mode d'action d'une anti-hormone

H = Hormone AH = Anti-hormone R = Récepteur

Connaissant le principe du mode d'action cellulaire d'une anti-hormone ainsi que celui de la progestérone (I 2 2 3), on peut expliquer celui de la Miférpristone (fig. 19).

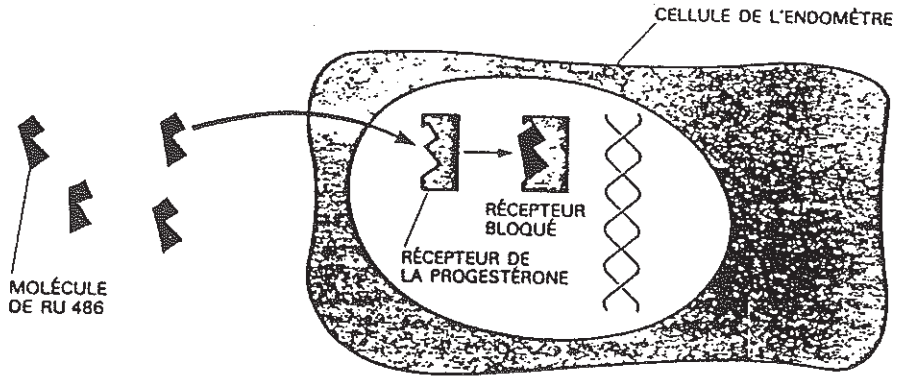


Figure 19 : Mode d'action cellulaire du RU 486 (MIFEPRISTONE)

La Miférpristone se lie au récepteur de la progestérone, mais contrairement à cette dernière, elle est incapable d'activer le récepteur, ce qui se traduit par l'absence d'effet spécifique. Il est à signaler que lorsque les cellules cibles des hormones femelles sont en présence de multiples molécules de RU 486, celles-ci occupent préférentiellement les récepteurs de la progestérone dont l'action se trouve de ce fait inhibée.

2-UTILISATION DE LA MIFEPRISTONE (MIFEGYNE*) ALIAS RU 486 DANS L'INTERRUPTION VOLONTAIRE DE GROSSESSE.

2-1-INTRODUCTION (16,31,32,58)

A l'instigation de S. VEIL, le 17 Janvier 1975, le parlement Français vote la loi relative à l'interruption volontaire de grossesse légalisant la pratique de l'I.V.G et ce dans des conditions bien particulières (cf. annexe 1).

L'interruption volontaire de grossesse est alors presque exclusivement réalisée par aspiration endo-utérine (méthode **KARMAN**, cf. I 3 4). Cette méthode présente l'avantage de n'être émaillée que d'un très faible taux de manipulations, lorsqu'elle est pratiquée dans des centres bien équipés, par des opérateurs confirmés.

De nombreux chercheurs étudièrent la possibilité d'interrompre des grossesses débutantes en ambulatoire et ce, par une méthode pharmacologique simple et efficace.

Depuis déjà plusieurs années, les prostaglandines ont été étudiées dans ce domaine, et les résultats de nombreux travaux ont montré que l'administration d'analogues de la prostaglandine E_2 permettait d'interrompre les grossesses de moins de six semaines de façon aussi efficace que l'aspiration. Néanmoins, des effets secondaires néfastes, inhérents à ces molécules, ont limité l'usage de ces dernières ; il s'agissait de contractions utérines douloureuses, de nausées, de vomissements et de diarrhées.

Une autre voie fut envisagée ; elle consiste à s'opposer aux effets de la progestérone (la progestérone étant une hormone essentielle pour la nidation et le développement initial de la grossesse humaine). En 1975, les laboratoires ROUSSEL-UCLAF lancèrent un programme de recherche sur les stéroïdes à activité anti-hormonale. La capacité de synthétiser des 19-norstéroïdes, substitués en 11 bêta, conduit à la découverte, en 1980, par le professeur BAULIEU et les chimistes de ROUSSEL-UCLAF du RU 486. Cette molécule est substituée en

11 bêta par un radical diméthyl-amino-phényl, de plus elle se lie avec une grande affinité aux récepteurs de la progestérone et des glucocorticoïdes et se comporte comme une anti-hormone par antagonisme compétitif vis-à-vis de ces dernières, ceci représentant un intérêt considérable d'autant plus que ce composé n'entraîne aucun effet propre à la progestérone.

A la vue de toutes ces données et parallèlement à des travaux de recherche clinique ou animale, ROUSSEL-UCLAF a entrepris le développement du RU 486 (Mifépristone) comme alternative médicale à l'interruption volontaire de grossesse instrumentale.

La Mifépristone a été mise sur le marché en 1989 sous le nom de spécialité Mifégyne* et est présentée en boite de 3 comprimés à 200 mg sous plaquette thermoformée. Ce médicament est inscrit sur la liste I des substances vénéneuses.

2-2-NOTIONS DE DIAGNOSTIC PRECOCE DE LA GROSSESSE (52,68)

2-2-1-DIAGNOSTIC CLINIQUE

Dans une consultation de gynécologie, la décision que le praticien est le plus souvent amené à prendre est certainement celle de confirmer ou d'exclure une grossesse récente. Il ne s'agit pas de diagnostiquer une grossesse de deux mois, alors qu'il est parfaitement possible d'apprécier l'augmentation du volume de l'utérus, mais des grossesses toutes récentes.

Le tableau (III) donne un aperçu des signes subjectifs et objectifs qui marquent le début d'une grossesse.

Symptômes subjectifs décrits par la patiente : - absence de règles ou hypoménorrhée ; - nausées matinales, vertiges, mictions fréquentes ; - constipation, tension mammaire.
Signes subjectifs remarqués au cours de l'examen : - lividité de la vulve et de la muqueuse vaginale ; - utérus relâché et paraissant augmenté de volume (signe de Hégar), éventuellement changement de consistance.
Signes objectifs de la grossesse : - persistance de l'hyperthermie (même en cas d'apparition d'un saignement) ; - test de grossesse positif.

Tableau III: Diagnostic précoce de la grossesse.

2-2-2-DIAGNOSTIC ECHOGRAPHIQUE

2-2-2-1- Avant 5 semaines d'aménorrhée

Le sac ovulaire défini par son contenu liquidien, n'est pas visible de façon courante. A ce terme, l'échographie ne remplace pas le diagnostic immunologique de la grossesse.

Il est parfois possible, en coupe frontale, de voir une petite sphère très échogène, plus dense que l'endomètre, préfigurer le lieu d'apparition de la cavité ovulaire. Cet élément sémiologique est néanmoins trop aléatoire pour en faire un diagnostic formel de grossesse intra-utérine.

L'utérus présente toujours une ligne de vacuité nette

La muqueuse utérine est épaissie et échogène.

2-2-2-2-De 5 à 6 semaines d'aménorrhée

Le seuil actuel de mise en évidence d'un sac ovulaire intra-utérin est de 5 semaines d'aménorrhée révolues soit, pour une femme ovulant normalement, une semaine de retard de règles.

La positivité du test de grossesse classique est donc plus tardif.

Actuellement, grâce aux HCG plasmatiques et aux tests urinaires de grande sensibilité, le diagnostic immunologique de grossesse précède le diagnostique échographique.

Ce sac apparaît, en particulier en coupe frontale, sous la forme d'une lacune liquidienne parfaitement sphérique de 5 mm de diamètre interne à 5 semaines d'aménorrhée et de 11 mm à 6 semaines.

Il est cerné d'une couronne d'échos denses plus intenses que ceux de la muqueuse utérine.

L'épaisseur de ce trophoblaste est d'au moins 5 mm. La ligne de vacuité est souvent présente jusqu'à 6 semaines d'aménorrhées.

2-3-UTILISATION DE LA MIFEPRISTONE SEULE (19,37)

Des essais ont été effectués chez des femmes désirant une interruption volontaire de grossesse dans le cadre de la loi (moins de 49 jours d'aménorrhée).

La Mifépristone a été administrée de façon ambulatoire à la dose de 600 mg (3 comprimés à 200 g de principe actif, en une seule prise).

L'efficacité de la méthode a été appréciée chez 1841 femmes, le taux de succès a été de 80 % (intervalle 78,2-81,8).

Dans tous les cas d'échec, la grossesse a été interrompue chirurgicalement, et aucun enfant n'est né de mère ayant reçu de la Mifépristone au cours de la grossesse.

En cas de succès, la date d'expulsion a eu lieu dans 96 % des cas dans les 8 jours suivant la prise du produit. Des saignements ont duré 8 jours au moins (fig. 20), et leur abondance a été supérieure ou très supérieure aux règles habituelles chez 65 % d'entre elles.

Les effets indésirables les plus souvent rapportés ont été, dans un ordre décroissant d'apparition, une asthénie, des nausées ou des vomissements et des douleurs abdominales.

L'asthénie rapportée comme effet indésirable dans 5 % des cas, aurait pu être attribuée aux propriétés anti-glucocorticoïdes de la molécule. Or, une étude contre placébo a montré que la fréquence de l'asthénie était identique dans les deux groupes. Ce symptôme est donc vraisemblablement lié à l'interruption de grossesse elle-même.

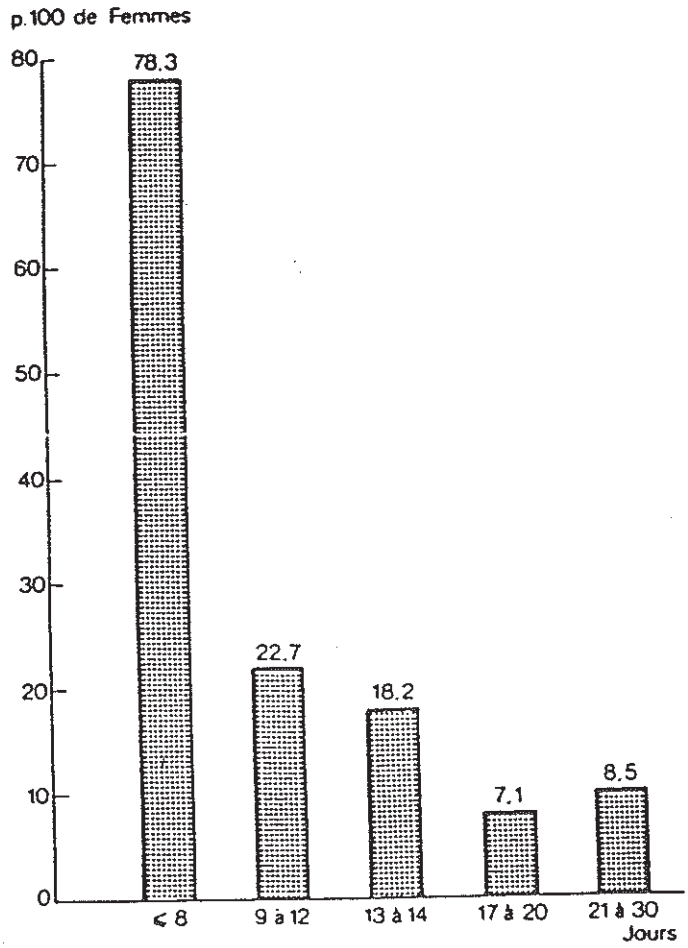


Figure 20 : Durée des saignements utérins après administration de Mifépristone seule (600 mg).

2-4-UTILISATION DE LA MIFEPRISTONE ASSOCIEE A UN ANALOGUE DE PROSTAGLANDINE (13,14,15,16,17,20,21,35,43,45,46,47,54,57,60)

Après plusieurs essais, il semble que la dose optimale de Miférpristone dans les grossesses de moins de 49 jours d'aménorrhée soit de 600 mg en prise unique. De plus, les meilleurs résultats s'observent pour des grossesses inférieures ou égales à 42 jours d'aménorrhée.

Les analogues des prostaglandines peuvent être utilisés dans l'interruption volontaire de grossesse du premier trimestre.

En France, deux dérivés de la prostaglandine E sont plus particulièrement utilisés : il s'agit du géméprost ou PGE_1 (Cervagème*) utilisé en ovule de 1 mg et de la sulprostone ou PGE_2 (Nalador*) en ampoule injectable de 500 mg.

2-4-1-LE GEMEPROST (CERVAGEME 1 MG*)

2-4-1-1-Pharmacologie

Le géméprost est un analogue synthétique de la prostaglandine E_1.

Chez l'animal, cette molécule a une puissante activité sur la contractilité du muscle utérin de la femelle gestante ou non. Cette action est prolongée et d'autant plus marquée que l'âge gestationnel est avancé. Cette activité est sélective et l'effet abortif de ce composé est indépendant d'une action lutéolytique. Le géméprost entraîne une dilatation du col utérin et il est efficace par voie vaginale.

Chez la femme enceinte, le géméprost entraîne 2 à 4 heures après son administration vaginale, des contractions utérines amples, régulières ou non.

Chez la femme enceinte, au cours du premier et du deuxième trimestre de la grossesse et en dehors de la grossesse, le géméprost entraîne une dilatation ainsi qu'un ramollissement du col utérin.

2-4-1-2-Eléments de pharmacocinétique humaine

Après la mise en place d'un ovule à 1 mg, le taux sanguin de géméprost atteint 6 nanogrammes par millilitre en une heure, reste en plateau jusqu'à 2 heures, puis décroît rapidement.

Après injection intraveineuse de produit marqué, on remarque que la métabolisation est importante, avec notamment une hydrolyse rapide en dérivé acide stable, puis une bêta et oméga-oxydation et une réduction de la fonction cétonique.

La radioactivité correspondant à 55 % du produit injecté est retrouvée dans les urines de 24 heures.

2-4-1-3-Indications thérapeutiques

a-En gynécologie

Le géméprost est utilisé dans la préparation du col utérin aux explorations et interventions endo-utérines.

b-En obstétrique

On l'utilise au cours du premier trimestre de la grossesse dans la préparation pré-opératoire du col utérin dans l'interruption volontaire de grossesse, les rétentions après I.V.G et les fausses couches spontanées.

On l'utilise également au cours du deuxième trimestre de la grossesse dans l'expulsion du contenu utérin dans les ruptures de membranes, les cas de mort in-utéro et les interruptions thérapeutiques de grossesse.

2-4-1-4-Contre-indications et précautions d'emploi

a-Contre-indications

- Antécédents d'hypersensibilité aux prostaglandines ;
- insuffisance cardiaque décompensée, hypertension artérielle sévère ;
- antécédents vasculaires (en particulier coronariens).

b-Précautions d'emploi

En cas d'infection cervico-vaginale, un traitement adapté devra être préalablement institué.

Il faut utiliser le produit avec prudence en cas de glaucome ou de pressions intra-oculaires élevées, d'asthme ou d'antécédents d'asthme.

Il est nécessaire de prendre en compte les facteurs de risque cardiovasculaire (tabagisme, hyperlipidémie, diabète), ainsi que l'âge de la patiente.

2-4-1-5-Effets indésirables

Douleurs par contractions utérines, cédant aux antispasmodiques et/ou antalgiques habituellement utilisés sur ce terrain.

Pertes sanguines.

Diarrhées, nausées, vomissements.

Quelques symptômes vagaux tels que des bouffées de chaleur, des frissons, des céphalées et des vertiges ont été rapportés.

Hyperthermie dans quelques cas.

Il est important de surveiller les paramètres cardiaques et vasculaires, bien que les cas d'hypotension ou de bradycardies soient rares. En cas de chute pathologique de la fréquence cardiaque, il faut utiliser les bêta-mimétiques et en cas d'hypotension (sans hypovolémie),

l'adrénaline. De plus, en cas d'hypovolémie, il est absolument nécessaire de la compenser dans les plus brefs délais.

On peut signaler toutefois qu'aucun accident de surdosage n'a été signalé à ce jour.

2-4-1-6-Interactions médicamenteuses

On ne peut utiliser simultanément des antalgiques du groupe des anti-inflammatoires non stéroïdiens qui auraient pour effet de diminuer l'action du géméprost.

2-4-2-LA SULPROSTONE (Nalador 500*)

2-4-2-1-Pharmacologie

La sulprostone est un dérivé synthétique de la prostaglandine E_2.

Il agit sélectivement sur l'utérus gravide (col utérin, myomètre). Il provoque des contractions qui entraînent l'expulsion du contenu utérin.

Au niveau du col, il est responsable d'une dilatation lente rendant superflue, ou facilitant la dilatation mécanique.

2-4-2-2-Eléments de pharmacocinétique

Après une injection intramusculaire, la concentration plasmatique maximale est atteinte en 5 à 15 minutes, pour décroître ensuite avec une demi-vie de 1 à 2 heures.

En perfusion intraveineuse, une concentration plasmatique pratiquement constante est atteinte dès la première heure.

L'élimination sous forme de métabolites se fait de façon prépondérante par l'urine, seulement 15 % de la dose injectée est éliminée par voie biliaire.

La demi-vie d'élimination rénale s'établit à 90 % en 1 heure 45.

2-4-2-3-Indications thérapeutiques

La sulprostone est utilisée dans les avortements thérapeutiques du second trimestre, pour cause maternelle ou fœtale, également pour l'expulsion du contenu utérin en cas d'avortement incomplet ou de mort fœtale in utéro et enfin pour provoquer une dilatation du col préalablement à une interruption de grossesse du premier trimestre.

2-4-2-4-Contre-indications et précautions d'emploi

a-Contre-indications

La sulprostone est contre-indiquée dans tous les cas suivants :

- antécédents d'asthme et de bronchite spasmodique ;
- insuffisance cardiaque décompensée, hypertension artérielle sévère ;
- troubles graves hépatiques ou rénaux ;
- diabète décompensé ;
- antécédents comitiaux ;
- glaucome ;
- thyréotoxicose ;
- infections gynécologiques aiguës ;
- colite ulcéreux ;
- ulcère gastrique ;
- anémie à hématies falciformes ;
- thalassémie ;
- affections générales graves ;
- utérus cicatriciel.

b-Précautions d'emploi

La sulprostone doit être administrée sous surveillance médicale constante, dans un service spécialisé en gynéco-obstétrique muni d'un équipement de réanimation et de monitoring permettant de traiter le plus rapidement possible un éventuel accident.

Il est impératif de contrôler fréquemment les fonctions respiratoires et circulatoires.

Il faut toujours procéder à la vérification de la vacuité utérine et ce, même si l'avortement semble complet.

2-4-2-5-Effets indésirables

Les effets indésirables de la sulprostone sont :

- des nausées, des vomissements, des spasmes abdominaux et des diarrhées occasionnelles, rarement des obnubilations et des céphalées ;
- dans des cas isolés et chez des sujets prédisposés, on peut observer une bronchoconstriction. On ne peut exclure comme pour les prostaglandines naturelles, une augmentation de la pression sanguine pulmonaire.

Il est important de surveiller les paramètres cardiaques et vasculaires, bien que bradycardie ou hypotension soient rares. Si de tels effets survenaient, le traitement à appliquer serait celui déjà énoncé dans les effets indésirables dûs au généprost (cf. II 2 3 1 5).

Des accidents cardio-vasculaires exceptionnels, dûs probablement à des spasmes coronariens, ont été signalés.

2-4-2-6-Intéractions médicamenteuses

Il ne faut pas utiliser simultanément des antalgiques du groupe des anti-inflammatoires non stéroïdiens, qui pourraient diminuer l'efficacité de la sulprostone et augmenter les effets indésirables.

2-4-3-INTERET DE L'ASSOCIATION RU 486 ET PROSTAGLANDINES

L'efficacité des prostaglandines exogènes sur l'induction du travail et le déclenchement de l'accouchement n'est plus à démontrer.

Les analogues des prostaglandines sont efficaces à fortes doses (0,5 mg 2 à 3 fois par jour) dans l'interruption de grossesse (95 %), mais l'importance des effets secondaires induits en limite fortement l'utilisation : douleurs abdominopelviennes,nausées, vomissements intenses, diarrhée (50 % des cas).

L'association du RU 486 avec les prostaglandines va permettre :

- d'amplifier la réponse myométriale au RU 486 ;

- d'utiliser des doses de prostaglandines beaucoup plus faibles que celles utilisées lorsque la prostaglandine est donnée seule pour obtenir une I.V.G ; la tolérance au traitement associant RU 486 plus prostaglandine sera tout à fait satisfaisante grâce à une bonne diminution des effets secondaires des prostaglandines ;

- d'augmenter le taux de succès avec l'association RU 486 plus prostaglandine par rapport au RU 486 seul car les 80 % de succès obtenus avec le RU 486 seul laissaient 20 % d'échecs ! (cf. II-2-2). Ce qui somme toute, ne réalisait pas une alternative suffisamment efficace par rapport aux méthodes classiques d'I.V.G.

2-5-ASSOCIATION MIFEPRISTONE-ANALOGUE DE PROSTAGLANDINE. ETUDES ET RESULTATS (1,31,50,59)

2-5-1-ETUDE CLINIQUE A PROPOS DE 353 CAS D'I.V.G.

2-5-1-1-Présentation de l'étude

Il s'agit d'une étude clinique de 353 cas d'I.V.G de moins de 49 jours d'aménorrhée réalisée par 600 mg de RU 486 par voie buccale plus sulprostone 500 mg IM (Nalador*). Cette étude a été menée par l'équipe médicale et paramédicale du Centre d'Orthogénie de l'hôpital Broussais de Paris.

Le profil sociologique de ces femmes fut le suivant : âgées dans leur grande majorité de 25 à 35 ans, elles sont nullipares, ne vivent pas dans un couple légal et ont un niveau intellectuel de bonne qualité.

Ces deux dernières caractéristiques peuvent s'expliquer tout d'abord par le fait que ces femmes non mariées ne veulent absolument pas d'enfant et d'autre part, qu'elles sont mieux informées que le reste de la population des nouvelles techniques.

2-5-1-2-Résultats

Sur 353 patientes, aucune n'a été perdue de vue, 13 d'entre elles ont reçu la Mifépristone (RU 486) seule car, après la prise du produit 2 ont refusé le Nalador* et ont eu une aspiration et 11 ont eu une expulsion spontanée dans les 48 heures suivant la prise, d'où 340 ont eu le protocole entier Mifégyne 200 mg* (trois comprimés en une seule prise) plus Nalador 500* en intramusculaire.

Parmi ces 340 patientes, 338 ont expulsé spontanément et 2 femmes ont eu une rétention d'œuf mort. Sur les 338 femmes qui ont expulsé spontanément, 285 soit 83,8 % ont expulsé dans les 4 heures suivant l'injection de Nalador*, donc à l'hôpital. Seulement 55 femmes, soit 16,2 % ont expulsé chez elles.

Au moment de l'expulsion, aucune métrorragie abondante n'a été constatée, de plus aucun geste médical n'a été nécessaire à ce moment-là.

Notons que les métrorragies ont duré en moyenne 13,5 jours et que les règles sont revenues en général 5 semaines après l'I.V.G.

La Mifépristone a été extrêmement bien tolérée, n'entraînant aucun trouble. Des nausées ont été signalées mais il est difficile de les rattacher à la grossesse ou à la Mifépristone.

Le Nalador* pour sa part a entraîné des douleurs utérines à type de contractions, nécessitant des calmants chez 70 patientes soit dans 20,5 % des cas : 60 femmes ont reçu une injection de Baralgine* intramusculaire et 10 une demi-ampoule de Dolosal *. Il a également entraîné des troubles digestifs, 150 patientes se sont plaintes de nausées, mais 6 seulement ont reçu un traitement par Primpéran *, 3 femmes ont signalé une diarrhée qui a cédé spontanément et n'a nécessité aucun traitement.

En ce qui concerne l'évacuation par elle-même, contrairement à ce qui se passe lors de l'évacuation mécanique, aucune complication n'est survenue.

L'absence d'évacuation d'un œuf mort est arrivée 2 fois dans cette étude. Le diagnostic a été fait à l'échographie. Ces rétentions s'accompagnaient dans les deux cas de métrorragies minimes ; toutefois une aspiration a été réalisée. Dans 5 cas, des hémorragies sont survenues en moyenne autour de J_{12}, elles ont conduit à intervenir soit par curetage, soit pas aspiration. Elles n'ont jamais nécessité de transfusion.

Une patiente a fait une endométrite 3 jours après l'expulsion, une autre a fait une salpingite 15 jours après l'I.V.G, notons que cette dernière avait des antécédents de grossesse extra-utérine. Les deux patientes ont été traitées par antibiothérapie uniquement.

Au total, 9 femmes sur 340, soit 2,64 %, ont eu après cette technique une complication (tableau IV).

	Rétention de grossesse arrêtée	Hémorragies avec interventions	Infection	Total
Nombre de patientes : 340	2	5	2	9

Tableau IV : Caractéristiques des complications

2-5-1-3- Comparaison de cette méthode avec l'aspiration

Cette méthode médicamenteuse semble efficace et sûre, mais une comparaison doit être faite avec la technique d'aspiration.

Dans l'étude menée préalablement, le protocole qui associe la Mifépristone et le Nalador* obtient 100 % d'arrêt de grossesse et 99 % d'expulsion spontanée. Comparativement, l'aspiration au dessous de 42 jours d'aménorrhée, donne un taux de succès variant en moyenne de 93 à 96 %, ce qui nous amène à conclure que la méthode médicamenteuse semble plus efficace que la méthode chirurgicale à ce terme.

Les complications sont :

- au moment de l'évacuation :

- avec la technique médicamenteuse, elles sont nulles jusqu'ici ;

- avec l'aspiration, à ce stade de la grossesse, les complications moyennes sont des perforations, des dilacérations du col, des hémorragies importantes.

- dans le suivi immédiat :

- l'étude précédente a montré un taux de complication de 2,64 % ;

- une études réalisée sur 4700 I.V.G sous anesthésie locale obtint pour sa part les résultats suivants : un taux de curetage pour suspicion de rétention de 2 %, un taux d'infection de 1 %.

Au total, par rapport à l'aspiration, la technique associant la Mifépristone et le Nalador 500* IM apparaît plus efficace et plus sûre, aussi bien au moment de l'interruption volontaire de grossesse que dans son suivi.

2-5-1-4-Comparaison avec un protocole utilisant une dose moindre de Nalador* (250 mg IM)

Les travaux ont été menés par la même équipe que précédemment et ils ont porté sur 114 patientes. L'efficacité de ce protocole au vu des résultats est comparable au précédent. En effet, toutes les grossesses ont été arrêtées, 113 femmes ont expulsé spontanément. Concernant les complications, il y eu une rétention d'œuf mort qui fut aspiré, une hémorragie pour rétention utérine, mais surtout les douleurs, fait extrêmement important, ont été nettement diminuées (aucune injection de Dolosal* n'ayant été nécessaire).

Il apparaît donc souhaitable d'adopter préférentiellement cette dose de 250 mg de Nalador*.

2-5-2-ETUDE CLINIQUE MENEE DANS 73 CENTRES D'I.V.G.

2-5-2-1-Caractéristiques

Déjà près de 30 000 femmes ont reçu la Mifépristone (Mifégyne 200 mg*) et une étude récente menée dans soixante-treize centres décrit avec précision les résultats obtenus sur plus de 2000 femmes.

Toutes les patientes avaient été soigneusement informées et toutes avaient donné leur consentement écrit quant à leur participation à l'étude.

Les 2115 femmes incluses dans cette étude se sont vu administrer 600 mg de Mifépristone (soit trois comprimés de Mifégyne 200 mg*), puis 36 à 48 heures après, un analogue d'une prostaglandine soit 1 mg de géméprost par voie vaginale (c'est-à-dire un ovule de Cervagem*), soit une injection intramusculaire de sulprostone (Nalador* : la dose de sulprostone fut de 0,25 mg ou 0,375 mg ou 0,5 mg dans cette étude). Le médecin était libre de choisir l'analogue de prostaglandine ainsi que la dose. Après l'administration de l'analogue de prostaglandine, les patientes restaient au centre durant 4 heures, puis ce délai écoulé, pouvaient rentrer chez elles. Toutes étaient priées de revenir au centre dans les 8 à 12 jours suivant l'administration de la Mifépristone et ce afin d'évaluer l'efficacité du traitement par des techniques échographiques ainsi que par la mesure du taux de βHCG sérique.

2-5-2-2-Résultats

Sachant que 75 femmes ne sont pas revenues à la visite de contrôle, seules 2040 ont fait l'objet d'une évaluation. Le taux de succès a été de 96 % (tabl. V et VI).

Nombre de patientes	2040
Age (moyen) (ans)	29
Nombre de jours d'aménorrhées (moy.)	44,2
Taux de succès (moy.)	96,0 %

Tableau V : Caractéristiques des patientes et taux de succès

Analogue de prostaglandine	Nombre de femmes	Taux de succès (%)
Géméprost (Ovule à 1 mg)	187	96,3
Sulprostone (I.M)		
0,25 mg	1294	5,7
0,375 mg	105	96,2
0,5 mg	378	98,7

Tableau VI : Efficacité du traitement en fonction du type et de la dose d'analogue de prostaglandine

Les 4 % de femmes restantes ont dû subir un geste instrumental en raison de la persistance de la grossesse (1 % d'entre elles, soit 20 patientes), d'une expulsion incomplète (2,1 % soit 43 patientes), ou de métrorragies très abondantes (0,9 % soit 18 patientes).

Chez les patientes pour lesquelles la méthode a été un succès, l'expulsion a eu lieu dans les 24 heures suivant l'administration de la prostaglandine et ce dans 86 % des cas.

En ce qui concerne les effets secondaires, des saignements utérins furent observés dans 99,7 % des cas ; leur durée fut en moyenne de 8 jours ; des douleurs abdominales furent également notées, leur fréquence variant en fonction de l'analogue de prostaglandine utilisé (tabl. VII) ; des nausées furent signalées dans 33,8 % des cas, ainsi que des vomissements et des diarrhées dans respectivement 15,3 % et 7,5 % des cas.

Analogue de prostaglandine	Nombre de patientes	Douleurs observées (%)	Traitement par analgésique (%)
Géméprost	187	73,4	21,3
Sulprostone	1294	79,9	14,9
0,25 mg	105	93,3	33,3
0,375 mg	378	80,2	51,2
0,50 mg			

Tableau VII : Effets secondaires en fonction du type et de la dose d'analogue de prostaglandine

En conclusion, cette étude menée à grande échelle a permis de mettre en évidence l'efficacité de cette méthode thérapeutique et il semble que le Géméprost* soit, à la dose de 0,5 mg, le dérivé de prostaglandine le mieux adapté.

2-5-3-L'ACCEPTABILITE DE LA METHODE MEDICAMENTEUSE

Beaucoup de patientes souhaitent bénéficier de cette technique, mais cette méthode s'adresse à des femmes qui n'ont aucun doute sur leur décision et qui ne changeront pas d'avis entre la prise de Mifépristone et le jour de l'injection de la prostaglandine.

Elle s'adresse à des patientes qui sauront "gérer" leur I.V.G. En effet, dans les I.V.G chirurgicales, c'est le médecin qui prend toutes les responsabilités. Dans cette méthode, elles choisissent et de plus ce sont elles qui feront le geste qui déclenche l'I.V.G en prenant les comprimés, elles qui surveilleront les métrorragies, elles qui décideront si elles ont ou non besoin de calmants et enfin, elles qui constateront bien souvent l'expulsion de l'œuf. De ce fait, les antécédents psychiatriques lourds ainsi que les crises d'angoisse aiguës semblent des contre-indications psychologiques à la méthode.

De plus, cette méthode s'adresse à des femmes qui :

- acceptent une méthode plus longue que l'I.V.G mécanique ;
- rentrent dans le cadre légal du délai d'utilisation.

2-6-MECANISME D'INTERRUPTION DE GROSSESSE PAR LA MIFEPRISTONE (5,31)

Les récepteurs de la progestérone sont très nombreux au niveau de l'utérus gravide ; la fixation de la Mifépristone sur ces récepteurs est responsable de nombreux effets (fig. 21) :

- Au niveau de l'endomètre, on observe une séparation du chorion et du trophoblaste aboutissant à une baisse d'H.C.G avec lutéolyse secondaire.

- Au niveau du myomètre, on note une augmentation de sa contractilité par libération de prostaglandines et par une sensibilisation à leur action.

- Au niveau du col, on constate un ramollissement et une dilatation, ce par effet direct et par le biais des prostaglandines.

L'ensemble de ces phénomènes aboutit à l'interruption de la grossesse et à l'expulsion de l'œuf.

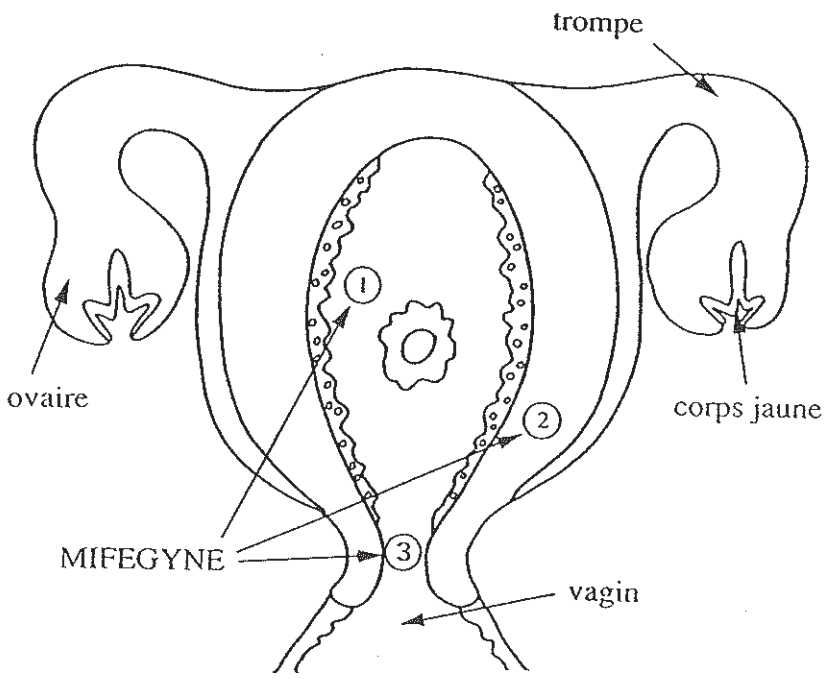


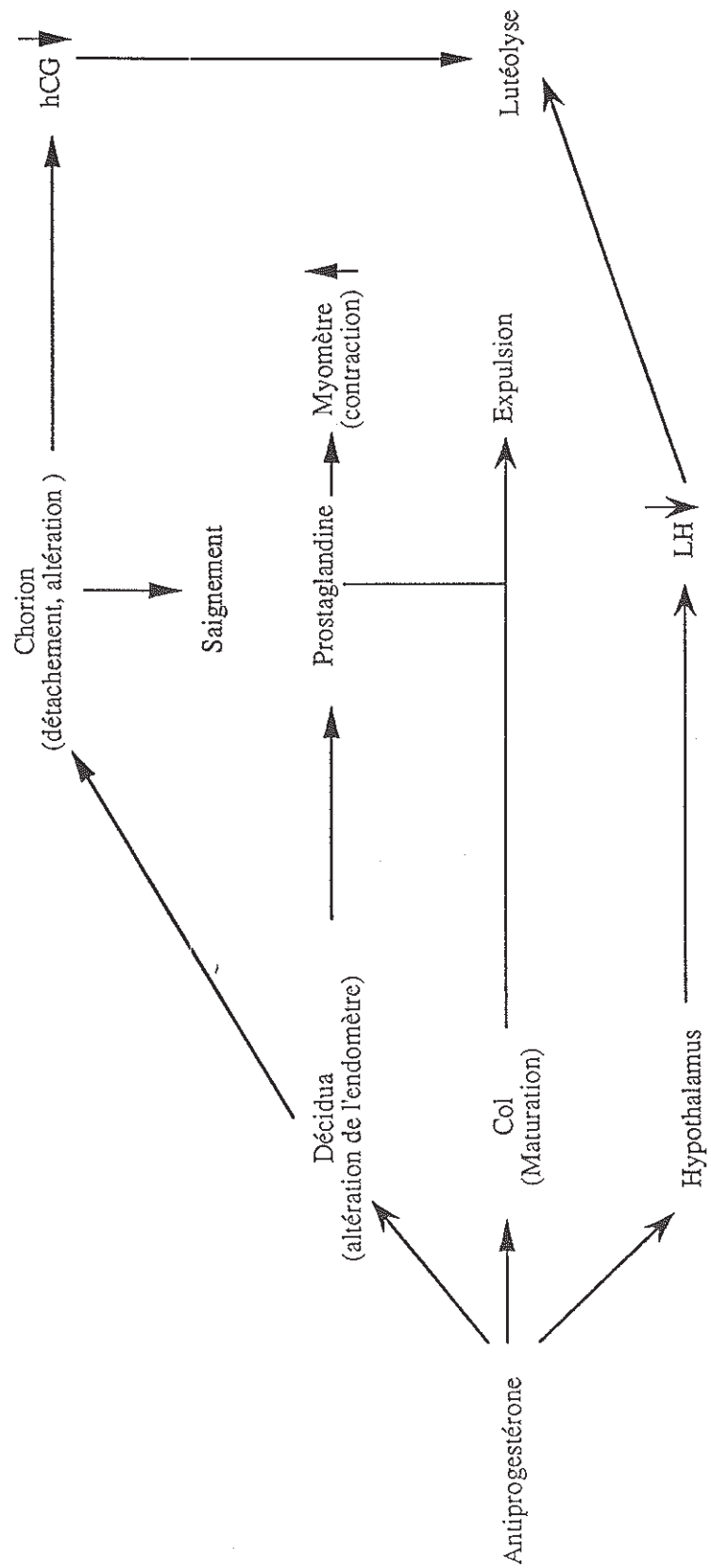
Figure 21 : Effets de la Mifépristone sur une grossesse débutante. d'après E.E. BAULIEU

Commentaire : 1- décollement de l'œuf, diminution des BHCG et lutéolyse secondaire.

2- augmentation de la contractilité du myomètre par effet propre de la Mifépristone (Mifégyne*) et par augmentation de la synthèse des prostaglandines.

3- ouverture et ramollissement du col.

2-6-1-SEQUENCE DES EVENEMENTS APRES ADMINISTRATION DU RU 186, EN DEBUT DE GROSSESSE



2-6-2-COMPARAISON DES TECHNIQUES MEDICAMENTEUSES ET DE L'ASPIRATION (10)

Une seule étude comparative randomisée est actuellement à notre disposition sur ce sujet. Elle compare quatre groupes : aspiration sous anesthésie générale, Géméprost seul, Mifépristone seule et association Mifépristone-Géméprost (tabl. VIII).

	Aspiration sous anesthésie générale	Géméprost seul	Mifépristone seule	Mifépristone + Géméprost
Nombre de patientes	28	30	20	19
Ages (moy.) (ans)	23	22	25	23
Poids (moy.) (kg)	59	55	64	61
Gestation (jours)	49	49	47	47

Tableau VIII : Caractéristiques des quatre groupes dans le cadre de l'étude comparative menée par CAMERON ET BAIRD.

Les taux de succès obtenus sont respectivement de 96 % en ce qui concerne l'aspiration sous anesthésie générale, de 97 % pour le Géméprost seul, de 60 % pour la Mifépristone seule et enfin de 95 % pour l'association Mifépristone-Géméprost.

En ce qui concerne les douleurs nécessitant un analgésique, le pourcentage d'apparition varie significativement entre les groupes : 87 % dans le groupe prostaglandines, 25 % dans le groupe Mifépristone et 47 % dans le groupe association.

Cette étude conclue donc en l'efficacité comparable de l'aspiration et du Géméprost seul ou associé à la Mifépristone. Toutefois, au vu des résultats préalablement énoncés, il apparaît que l'association présente moins d'effets secondaires rédhibitoires à titre de douleurs pelviennes, nausées et vomissements.

2-7-DEROULEMENT PRATIQUE DE LA METHODE (16,27,51,52)

2-7-1-JOUR 0 : JOUR DE LA PREMIERE CONSULTATION

La patiente demande une interruption volontaire de grossesse.

Le premier jour des dernières règles date de 42 jours au plus (moins de deux semaines de retard de règles si le cycle est de 28 jours).

A partir de ce jour 0 et conformément à la loi sur l'I.V.G, la patiente a une semaine de délai de réflexion.

2-7-2-JOUR 7 : UNE SEMAINE PLUS TARD, DEUXIEME ETAPE

La patiente confirme sa demande d'interruption volontaire de grossesse.

Elle ne doit pas avoir de contre-indications à l'emploi de la Mifégyne* et de la prostaglandine.

Elle doit avoir lu la notice d'information sur la Mifégyne*. Cette notice comporte :

- une explication du mécanisme d'action du médicament,

- des informations sur les modalités du traitement, sur le taux de réussite, ainsi que sur la législation concernant l'interruption volontaire de grossesse,

- de plus sont précisées les contre-indications au produit ainsi que les limites et les contraintes de cette méthode,

- et enfin des notions générales concernant les effets secondaires, les risques de cette pratique et l'attitude à tenir après l'interruption de grossesse.

Elle doit avoir obtenu toutes les précisions complémentaires qu'elle souhaitait et avoir signé le formulaire attestant qu'elle a été informée. Ce formulaire est libellé de la façon suivante:

" Je 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 Mifégyne 200 mg* comprimés.

Je reconnais avoir pris connaissance d'un document d'information qui m'a été remis et

expliqué.

J'ai compris : . que la prise de Mifégyne* doit impérativement être suivie, 36 à 48 heures plus tard de l'administration d'une prostaglandine, suivie d'un repos en milieu hospitalier ;

. que la visite de contrôle, 8 à 12 jours après la prise de Mifégyne* est obligatoire.

Je sais que cette méthode n'est pas efficace à 100 %, de sorte que, en cas d'échec, l'interruption volontaire ne pourrait 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 sommes susceptibles de courir les risques mentionnés par le fabriquant dans la notice d'information destinée aux patientes et que vous m'avez clairement exposés et notamment des malformations du fœtus ou de l'enfant."

Après cette signature, la patiente avale trois comprimés de Mifégyne 200 mg* en présence du médecin.

Ensuite, elle rentre chez elle avec un nouveau rendez vous 36 à 48 heures plus tard, en sachant où téléphoner et où se rendre en cas de nécessité.

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

2-7-3-JOUR 9 : ADMINISTRATION DE LA PROSTAGLANDINE

C'est le retour au centre prescripteur ; à ce moment la prostaglandine est administrée (par voie vaginale ou intramusculaire).

La patiente doit alors rester au repos pendant trois à cinq heures, puis rentrer chez elle avec, le cas échéant, une ordonnance de contraceptif oral.

L'expulsion de l'œuf se produit en général pendant qu'elle est dans le centre ou les jours qui suivent.

Il faut signaler que les saignements persistent habituellement jusqu'à la consultation de

contrôle.

2-7-4-JOUR 15-19 : CONSULTATION DE CONTROLE

La patiente revient au centre prescripteur pour la consultation de contrôle ; le médecin vérifie alors que l'expulsion est complète. En cas de grossesse persistante ou d'expulsion incomplète, le prescripteur recommandera alors une technique chirurgicale (aspiration).

2-7-5-ETUDE DU PRODUIT D'EXPULSION

Il doit être impérativement filtré pour être lavé des caillots et examiné macroscopiquement dans l'eau.

Dans ce produit de quelques centimètres cubes, on reconnaît la caduque et les villosités placentaires ; en l'absence de celles-ci, se méfier de l'échec ou d'une grossesse extra-utérine.

L'embryon, lui-même de la taille d'une lentille, n'est pas reconnaissable.

L'examen microscopique n'est pas indispensable, mais il présente un double intérêt : il permet de confirmer la présence de villosités placentaires et d'éliminer une môle.

2-8-CONTRE-INDICATIONS, MISE EN GARDE, PRECAUTIONS D'EMPLOI, EFFETS INDESIRABLES, INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES, POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION . (4,16,17,31,32,44,67)

2-8-1-CONTRE INDICATIONS

Les contre-indications à l'emploi de la Mifépristone (Mifégyne*) sont les suivantes :

- grossesse non confirmée biologiquement ou par échographie ;
- grossesse de 50 jours d'aménorrhée et plus ;
- suspicion de grossesse extra-utérine ;
- insuffisance surrénale ;
- corticothérapie au long cours ;
- contre-indications à l'emploi des analogues synthétiques des prostaglandines (en particulier géméprost ou sulprostone (cf. II 2 3 1 4 et II 2 3 2 4)) ;
- anomalie connue de la coagulation sanguine ;
- traitement anticoagulant en cours ;
- allergie connue à la Mifépristone.

Il est important, dans le cadre de la séquence Mifégyne*-analogue de prostaglandine, de respecter impérativement les contre-indications des prostaglandines et notamment les antécédents d'asthme et de bronchites spasmodiques ainsi que les contre-indications suivantes :

- antécédents cardiovasculaires et en particulier :
  . angine de poitrine ;
  . troubles du rythme ;
  . insuffisance cardiaque ;
  . hypertension artérielle.

2-8-2-MISE EN GARDE

La prescription et l'administration de la Mifépristone et des analogues synthétiques de prostaglandine associés ainsi que le suivi de la patiente ne peuvent se faire que dans le respect des règlements en vigueur concernant l'interruption volontaire de grossesse (loi "VEIL" relative à l'interruption volontaire de grossesse votée le 17 Janvier 1975 et confirmée par la loi du 31 Décembre 1979) (cf. annexe 1 et 2).

En conséquence, ils ne peuvent être effectués que par des médecins et dans des établissements d'hospitalisation publics ou dans des établissements d'hospitalisation privés satisfaisant aux dispositions de l'article L 176 du code de la santé publique.

La patiente devra être informée que des saignements utérins (métrorragies) surviennent dans la quasi-totalité des cas et ne sont donc nullement une preuve d'expulsion complète ; pour cette raison, une visite de contrôle est absolument nécessaire 8 à 12 jours après la prise de Mifégyne* car la méthode n'est efficace, comme nous l'avons vu, qu'à 96 %.

Ces saignements sont parfois très abondants et peuvent dans certains cas justifier un traitement d'urgence. Donc il faut absolument insister sur le fait que la patiente ne doit pas s'éloigner du centre prescripteur et ce, jusqu'à la visite de contrôle.

La persistance des métrorragies lors de la visite de contrôle (échographie) doit faire rechercher une rétention ovulaire ou doit faire redouter une grossesse extra-utérine passée inaperçue ce qui aurait pour effet de conduire à un traitement approprié.

Précisons à nouveau qu'en cas d'échec, le fœtus se trouve alors exposé à un risque de malformations ainsi que le suggèrent les études réalisées avec la Mifépristone chez la lapine (cf. II 1 3 3).

De même, en raison de l'effet prévisible de certains analogues synthétiques des prostaglandines sur le fœtus, il est impératif de proposer en cas d'échec une interruption de la grossesse par une autre méthode en particulier par des moyens chirurgicaux.

2-8-3-PRECAUTIONS D'EMPLOI

L'emploi de la Mifépristone ne dispense pas des mesures prises habituellement lors d'une interruption de grossesse, en particulier la prévention de l'immunisation rhésus.

En cas de grossesse sur dispositif intra-utérin (stérilet), celui-ci sera retiré avant la prise de Mifégyne*.

Il ne faut pas oublier que la prescription de Mifégyne* doit être absolument suivie, 36 à 48 heures plus tard, de celle d'un analogue de prostaglandine par voie vaginale ou parentérale (cf. II 2 4 3) ; en effet, en l'absence de prostaglandine, le risque d'échec de la méthode atteint au moins 20 % (cf. II 2 2).

Lorsque l'on suspecte une insuffisance surrénalienne aiguë, l'administration de dexaméthasone est indiquée.

On doit scrupuleusement respecter les précautions d'emploi des analogues synthétiques des prostaglandines (en particulier géméprost ou sulprostone) :

Les patientes doivent être en position allongée pendant l'administration et dans les heures qui suivent l'administration de l'analogue de la prostaglandine et sous surveillance médicale. Des mesures de la tension artérielle seront répétées toutes les demi-heures pendant les heures qui suivent l'administration de l'analogue de prostaglandine dans le centre prescripteur qui doit disposer des moyens de surveillance et de réanimation cardio-respiratoire appropriés. Ces moyens qui doivent toujours être à proximité immédiate du médecin sont tout d'abord de type diagnostique (électrocardiographe) et deuxièmement de type thérapeutique ; il s'agit notamment des médicaments injectables habituellement utilisés pour le traitement des spasmes coronariens (dérivés nitrés, antagonistes du calcium et défibrillateurs).

Compte-tenu de l'impossibilité de dépister les patientes à risque par un électrocardiogramme systématique, il apparaît inutile de préconiser cet examen en routine.

Néanmoins, un électrocardiogramme doit pouvoir être effectué en cas de douleur thoracique, de suspicion de troubles du rythme et en cas d'hypotension artérielle importante.

On demandera aux patientes de s'abstenir de tabac et d'alcool pendant les deux jours précédent l'administration de l'analogue de prostaglandine ainsi que le jour même.

Il est impératif que l'ensemble de l'équipe médicale et paramédicale reçoive une formation et une information aussi complètes que possible sur les propriétés et sur le mode d'utilisation des différents médicaments utilisés dans ces méthodes.

2-8-4-EFFETS INDESIRABLES

Des métrorragies abondantes s'observent, parfois précocement, après la prise de Mifégyne*.

Des douleurs abdominales ou pelviennes, habituellement minimes ou modérées, des sensations de malaises, des nausées ou des vomissements sont parfois observés sans qu'il soit possible de préciser s'ils sont dûs à la grossesse, à son interruption, ou à la prise de Mifégyne* (tabl. IX).

Des rash cutanés et des céphalées ont également été rapportés parmi les effets, mais ce rarement.

Dans l'heure suivant l'administration des analogues synthétiques des prostaglandines, des douleurs hypogastriques sont fréquemment ressenties, justifiant alors dans 50 % des cas la prescription d'un antalgique.

Les analogues de prostaglandines peuvent par eux-même être responsables de diarrhée, de nausées, de vomissements, de manifestations vagales (bouffées de chaleur, vertiges, frissons et céphalées) ; de plus, ils peuvent entraîner une hyperthermie dans certains cas (cf. II 2 3 1 5 et II 2 3 2 5).

Des accidents cardiovasculaires exceptionnels ont été notifiés, dûs probablement à des spasmes coronariens liés à l'analogue de prostaglandines.

EFFET SECONDAIRE	EFFECTIF
Asthénie	89
Nausées/Vomissements	57
Douleurs abdominales ou pelviennes	55
Céphalées	29
Lipothymies-malaises-hypotension	19
Fièvre	7
Spotting	5
Anémie	6
Double saignement	4
Anxiété	5
Aménorrhée en rapport avec une nouvelle grossesse	3
Rétention/expulsion ovulaire tardive	5
Rash cutané	4
Bouffées de chaleur	4
Dorsalgies sciatalgies	3
Syndrome viral	3
Jambes lourdes	3
Arthralgie	2
Diarrhée	2
Bouche sèche	2
Palpitations	2
Œdèmes périphériques	2

Tableau IX : Liste des effets secondaires rapportés en dehors des métrorragies (étude sur un effectif total de 1947 patientes).

2-8-5-INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Si la patiente suit un traitement incluant des médicaments inducteurs enzymatiques, il est déconseillé de prescrire la Mifégyne* ; en effet, par augmentation du métabolisme, on pourrait observer une diminution de son efficacité.

Il ne faut pas, lors du traitement par la méthode Mifégyne*-analogue de prostaglandine, utiliser simultanément des anti-inflammatoires non stéroïdiens car ces derniers pourraient diminuer l'efficacité des prostaglandines et ce du fait de leur activité inhibitrice de la synthèse des prostaglandines.

2-8-6-POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

*- Mifépristone = Mifégyne**

600 mg, soit trois comprimés à 200 mg per os en une seule prise et en présence du médecin.

- Analogue synthétique d'une prostaglandine

36 à 48 heures après la prise de Mifégyne* on administre :

. soit 1 mg de géméprost par voie vaginale ;

. soit 250 mg de sulprostone par voie intramusculaire.

- La Mifégyne* ne doit pas être administrée en cas de doute sur l'existence ou l'âge de la grossesse ou de grossesse extra-utérine.

-Le prescripteur effectuera dans tous les cas une échographie utérine avant la prescription et/ou une mesure des β HCG.

2-8-7-SURDOSAGE

En cas d'absorption massive accidentelle, des signes d'insuffisance surrénalienne pourraient apparaître.

Toute notion d'intoxication aiguë impose donc un traitement en milieu hospitalier.

2-9-MODALITES DE DISTRIBUTION, DE DISPENSATION ET DE PRISE EN CHARGE DE LA SPECIALITE MIFEGYNE 200 mg* comprimés (27,42)

Nous allons décrire le circuit de distribution et de dispensation ainsi que le mode de prise en charge qui a été prévu, en collaboration avec le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (Laboratoires ROUSSEL), afin d'éviter tout usage abusif de la spécialité Mifégyne 200 mg* (Mifépristone) comprimés.

L'autorisation de mise sur le marché reconnaît que cette spécialité constitue une alternative médicale à l'aspiration utérine pour l'interruption de grossesse intra-utérine (indication thérapeutique extraite de l'AMM) :

"Alternative médicale à l'aspiration utérine pour l'interruption de grossesse intra-utérine en association à un analogue des prostaglandines administré 36 à 48 heures après la prise de Mifépristone ; au plus tard au 49ème jour d'aménorrhée".

Ainsi l'utilisation de la Mifépristone et des analogues synthétiques de prostaglandine associés, ainsi que le suivi de la patiente doivent-ils respecter la loi 75-17 du 17 Janvier 1975 concernant l'interruption volontaire de grossesse (I.V.G) (cf. annexe 1).

Elle implique notamment le respect du délai légal d'une semaine de réflexion et l'établissement du bulletin statistique d'I.V.G.

Un arrêté en date du 28 décembre 1988 (paru au Journal Officiel du 12 Janvier 1989) précise, d'une part les obligations du fabricant et du distributeur en gros de la spécialité et d'autre part, le dispositif retenu pour les établissements pratiquant des interruptions volontaires de grossesse en ce qui concerne l'achat, la dispensation et l'administration de cette spécialité.

2-9-1-OBLIGATION DU FABRICANT ET DES DISTRIBUTEURS EN GROS DE LA SPECIALITE MIFEGYNE 200 mg* comprimés

Les établissements pharmaceutiques fabriquant ou distribuant la spécialité Mifégyne 200 mg* comprimés, doivent la conserver dans des armoires ou locaux fermés à clef.

Tout achat ou toute cession par un établissement pharmaceutique distributeur même à titre gratuit, de la spécialité Mifégyne*, doit être inscrit sur un registre spécial coté et paraphé par le maire ou le commissaire de police.

L'inscription sur le registre de chaque opération reçoit un numéro d'ordre. Elle doit être faite sans aucun blanc, rature ni surcharge, au moment même de la réception ou de la livraison.

Elle indique les nom, profession et adresse, soit de l'acheteur, soit du vendeur, ainsi que la quantité de produit achetée ou vendue.

Pour l'achat ou la réception, le numéro de référence donné par le vendeur au produit livré est en outre mentionnée sur le registre.

L'établissement pharmaceutique fabriquant la spécialité Mifégyne 200 mg* comprimés est tenu d'adresser au plus tard le 1er Février, le 1er Mai, le 1er Août et le 1er Novembre de chaque année à la direction de la pharmacie et du médicament, un état trimestriel de cette spécialité, indiquant les quantités fabriquées et vendues au cours du trimestre précédent.

Un état des stocks disponible au 31 Décembre de l'année précédente doit être joint à l'état trimestriel qui est adressé avant le 1er Février.

L'établissement dépositaire de cette spécialité est tenu d'adresser avant le 1er Février à la direction de la pharmacie et du médicament, un état comportant les quantités entrées et vendues pendant l'année précédente et les quantités restant en stock au 31 Décembre.

Le registre d'inscription doit être conservé pendant 10 années pour être présenté à toute réquisition de l'autorité compétente.

2-9-2-ACHAT-DISTRIBUTION

La délivrance de la Mifégyne 200 mg* comprimés est réservée aux établissements d'hospitalisation publics et aux établissements d'hospitalisation privés habilités à procéder aux interruptions volontaires de grossesse, en application de l'article L 176 (cf. annexe 3) du code de la santé publique et propriétaires d'une pharmacie ouverte dans les conditions fixées à l'article L 577 (cf.annexe 4) du même code et gérée par un pharmacien inscrit à la section D de l'ordre des Pharmaciens.

Le système retenu au niveau de l'hôpital s'inspire des dispositions règlementant les substances stupéfiantes.

La pharmacie de l'établissement où est situé le centre d'I.V.G agréé achète la Mifégyne* au dépositaire sur remise de deux volets foliotés extraits du carnet à souches prévu à l'article R 5199 (cf. annexe 5) du code de la santé publique, habituellement utilisé pour les substances du tableau B et selon les modalités fixées par le dit article.

La Mifégyne* doit être détenue à la pharmacie et dans les services pratiquant des I.V.G, dans une armoire fermée à clef.

La quantité maximale autorisée dans le centre d'I.V.G est fixée par le directeur de l'établissement sur proposition du médecin responsable du centre après avis du pharmacien. Cette réserve ne peut excéder la consommation hebdomadaire du centre.

Le renouvellement de cette réserve est effectué par le pharmacien sur présentation de deux documents émanant des médecins habilités à pratiquer les I.V.G et par conséquent à prescrire la Mifégyne* et dont les noms et signatures auront été déposés à la pharmacie.

Ces documents sont :

- Un bon extrait d'un carnet numéroté détenu par le médecin comportant :

. la date ;

. le nom de la spécialité et le nombre d'unités de conditionnement à renouveler ;

. la signature du médecin.

Ce carnet identique à celui utilisé par tout médecin pour le réapprovisionnement en médicament du tableau B doit être réservé aux commandes de Mifégyne*.

- Un feuillet détachable d'un document de deux pages attestant que la patiente confirme sa décision d'interrompre sa grossesse. Ce document pré-imprimé est inclus dans le conditionnement de la Mifégyne*.

Le feuillet destiné à la pharmacie est identique à celui conservé par le centre d'I.V.G mais il ne comporte pas le nom de la patiente afin de respecter les règles d'anonymat.

Ce bon et ce feuillet sont conservés par la pharmacie pendant une période de trois ans.

Tout achat et toute dispensation de Mifégyne* doit faire l'objet d'une inscription sur le registre spécial prévu à l'article L 5194 (cf. annexe 6) et selon les modalités prévues par le dit article.

De même chaque prescription doit être inscrite à l'ordonnancier en précisant :

. le nom du médecin responsable,

. le nom du centre d'I.V.G,

. et le numéro du dossier médical.

- Par ailleurs, il convient de préciser que cette spécialité se présente sous conditionnement scellé à l'aide de pastille d'inviolabilité et que chaque étui est identifié par un numéro figurant sur une étiquette à trois volets dont deux détachables.

Ces deux derniers volets sont destinés à être apposés sur chaque feuillet du document de consentement rempli par la patiente.

Chaque mois, le pharmacien effectuera en présence du directeur de l'établissement, la visite de l'armoire du centre détenant la Mifégyne* ; il s'assurera que la quantité contenue ne dépasse pas celle prévue, que les conditions de détention sont conformes aux dispositions du deuxième alinéa de l'article 9 section II de l'arrêté du 28 Décembre 1988 et que la conservation de la spécialité est satisfaisante.

2-9-3-MODALITES D'UTILISATION

L'utilisation du produit nécessite un mode d'emploi très strict, ce qui implique une sélection soigneuse et une information rigoureuse, par le médecin responsable, des patientes susceptibles de bénéficier en toute sécurité de cette méthode.

L'utilisation au plus tard au 49ème jour d'aménorrhée est la première condition, ensuite il faut souligner que l'absorption des comprimés se fait exclusivement dans les centres agréés en présence du médecin responsable du suivi de l'interruption volontaire de grossesse.

Le suivi et le contrôle du déroulement de l'I.V.G dans l'établissement doit satisfaire aux règles suivantes :

- La patiente devra être revue 48 heures après pour l'administration de prostaglandines et une semaine plus tard pour le contrôle de l'interruption de grossesse.

Les modalités d'hospitalisation pour la surveillance de la patiente, notamment après l'administration de prostaglandines, seront définies par le médecin responsable.

- La patiente devra être avertie du protocole employé, des limites, ainsi que des contraintes de cette méthode. Elle devra signer le document prévu attestant qu'elle a été complètement informée (cf. II 2 4 2).

- Compte tenu des conditions particulières élaborées pour Mifégyne 200 mg* comprimés tant en ce qui concerne sa détention, sa distribution, sa dispensation et son administration et compte tenu du fait qu'un usage abusif serait de nature à présenter un danger certain pour la santé publique, il est demandé qu'une surveillance conjointe soit exercée, dans le domaine de leur compétence, par les pharmaciens inspecteurs de la santé et les médecins inspecteurs de la santé.

2-9-4-PRISE EN CHARGE

La prise en charge du produit intervient dans le cadre du forfait relatif à l'interruption volontaire de grossesse par mode médicamenteux, fixé par arrêté ministériel.

Les modalités d'application de la loi n° 82-1172 du 31 Décembre 1982 relative à la couverture des frais afférents à l'interruption volontaire de grossesse non thérapeutique, précisées par la circulaire n° 4-4705 du 23 Février 1983, sont applicables à l'interruption volontaire de grossesse par mode médicamenteux.

TROISIEME PARTIE :

- **Perspectives d'utilisation du RU 486 : Mifépristone**
- **Stade expérimental**

1-PERSPECTIVES D'UTILISATION DU RU 486 : MIFEPRISTONE (STADE EXPERIMENTAL)

1-1-INDUCTION DU TRAVAIL PAR LA MIFEPRISTONE DANS LES MORTS FŒTALES IN-UTERO ET LES INTERRUPTIONS THERAPEUTIQUES DE GROSSESSE (2,8,9,28,33,36,62,66)

On considère le retrait progestéronique comme l'un des éléments essentiels du déterminisme hormonal de la parturition dans de nombreuses espèces animales. Dans l'espèce humaine, aucune étude n'a mis en évidence de chute des taux plasmatiques de progestérone associée à une augmentation des œstrogènes, néanmoins ces données ne peuvent constituer à elles seules un argument pour réfuter un rôle spécifique de la progestérone dans les mécanismes du déclenchement du travail chez la femme et ce d'autant plus que les facteurs locaux de régulation sont méconnus.

La Mifépristone, qui a un effet antagoniste sur ceux de la progestérone et des glucocorticoïdes au niveau du récepteur a été utilisée avec succès dans les interruptions de grossesse au premier trimestre, ceci ayant conduit à la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché reconnaissant cette molécule comme une alternative médicale à l'aspiration utérine dans le cadre des interruptions volontaires de grossesse.

Parallèlement à cela et avec l'approbation d'un comité d'éthique indépendant, des études ont été menées en utilisant la Mifépristone :

-pour déclencher le travail dans les grossesses arrêtées,

- dans les morts fœtales in-utéro et dans les interruptions thérapeutiques de grossesse du deuxième et troisième trimestre.

Jusqu'alors l'efficacité des analogues de prostaglandine comme la sulprostone, était bien démontrée ; l'expulsion est obtenue par cette méthode thérapeutique en moins de 24 heures dans 90 % des cas, mais au prix de contractions utérines douloureuses. La Mifépristone, stéroïde anti-progestérone, utilisée en prétraitement, pourrait faciliter le déroulement de ces avortements.

1-1-1-INDUCTION DU TRAVAIL PAR LA MIFEPRISTONE APRES MORT FŒTALE IN-UTERO

Lorsqu'il y a mort fœtale in-utéro au cours du troisième trimestre, et plus encore en cas de grossesse arrêtée au second trimestre de la gestation, le produit de conception peut être retenu in-utéro et ce, pendant plusieurs semaines. Le fait qu'il y ait rétention expose la mère à des troubles de la coagulation, troubles d'autant plus fréquents que la rétention est plus prolongée. Dès lors, l'évacuation de l'utérus est souhaitable dès qu'elle est possible en toute sécurité.

Des travaux ont été réalisés sur deux groupes de patientes ne présentant aucun signe d'entrée en travail imminent (contractions utérines, modifications cervicales) par D. Cabrol (hôpital Cochin, PARIS).

Le premier groupe rassemblait 11 femmes d'âge compris entre 24 et 38 ans et dont le nombre de semaines d'aménnorhée était en moyenne de 23,6. Les patientes de ce premier groupe reçurent 200 mg de Mifépristone, deux fois par jour (à 10 heures et à 22 heures) pendant deux jours.

Le deuxième groupe pour sa part rassemblait 7 femmes ayant entre 24 et 40 ans et en moyenne 24,5 semaines d'aménorrhée. Les patientes de ce groupe reçurent 100 mg de Mifépristone par jour en une prise (à 10 heures) pendant trois jours.

Le succès thérapeutique de l'étude fut défini comme l'expulsion ovulaire dans les 72 heures qui suivent la première prise de Mifépristone. Notons qu'en cas d'échec le travail fut systématiquement provoqué par les prostaglandines ou l'ocytocine, 72 heures après la première prise de Mifépristone.

Le traitement entrepris dans les conditions préalablement énoncées, a entraîné l'expulsion avant la 72ème heure, chez 9 femmes sur les 11 du premier groupe et chez 2 patientes sur les 7 du deuxième groupe (tabl. X).

	Groupe n°1 (400 mg/j x 2 j)	Groupe n°2 (100 mg/j x 3 j)
Nombre de patientes	11	7
Succès	9	2

Tableau X

Donc, le taux de succès est singulièrement plus élevé dans le premier groupe. Il est à noter qu'aucun effet secondaire dû au traitement n'a été observé chez les patientes des deux groupes.

Malgré les faibles effectifs des groupes étudiés, on peut constater que la Mifépristone induit le travail dans les morts fœtales in-utéro et qu'il existe un effet dose-réponse.

3-1-2-DECLENCHEMENT DU TRAVAIL PAR LA MIFEPRISTONE DANS LES INTERRUPTIONS DU TROISIEME TRIMESTRE DE LA GROSSESSE

La prudence étant de mise en ce domaine, rappelons donc dans un premier temps ce que la loi considère comme interruption thérapeutique de grossesse.

La loi envisage l'interruption volontaire de la grossesse pratiquée pour motif thérapeutique : cette interruption peut être faite à toute époque si deux praticiens attestent, après examen et discussion, que la poursuite de la grossesse met en péril grave la santé de la femme ou bien qu'il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic ; l'un des deux médecins doit exercer dans un établissement d'hospitalisation public ou dans un établissement d'hospitalisation privé satisfaisant aux conditions envisagées par la loi, l'autre doit être inscrit sur une liste d'experts près la cour de cassation ou près d'une cour d'appel (cf. annexe 1).

Considérant que la privation progestéronique est un des éléments du déclenchement du travail, des travaux ont été effectués pour tester l'efficacité de la Mifépristone dans les interruptions médicales du troisième trimestre de la grossesse.

Cette étude comprenait 12 grossesses ayant les caractéristiques suivantes : grossesse monofœtale, âge gestationnel supérieur ou égal à 30 semaines, fœtus vivant sans signe de souffrance fœtale au monitoring et enfin patientes sans aucun signe clinique du travail.

Le détail des grossesses se décomposait comme suit :

- 9 cas concernaient des fœtus porteurs de malformations incompatibles avec la vie ou avec une vie cognitive normale ;

- les 3 autres cas concernaient une pathologie maternelle et/ou fœtale sévère nécessitant une extraction de l'enfant, et pour lesquelles on ne pouvait avoir recours au déclenchement par les méthodes habituelles.

La Mifépristone a été administrée à ces 12 patientes à raison de 400 mg par jour pendant 2 jours en prise unique le matin.

Le succès était considéré complet lorsque la patiente entrait en travail spontanément sous le seul effet de la Mifépristone dans les 72 heures après la prise des deux premiers comprimés.

Le succès était considéré comme partiel lorsqu'il survenait une modification objective du col dans les 72 heures réalisant alors une pré-induction qui a permis un déclenchement par Syntocinon* (oxytocine) suivi de succès dans les 24 heures.

Par contre, l'échec était défini comme l'absence d'accouchement dans les 72 heures malgré une tentative de déclenchement par Syntocinon* le quatrième jour.

Les résultats de ces tentatives ont été les suivants :

- 6 succès complets sur 12,
- 4 succès partiels,
- et 2 échecs.

Le délai moyen d'expulsion fut de 48,6 heures pour les six patientes qui ont répondu à la seule administration de la Mifépristone. Toutefois chez toutes les patientes une modification du col a été constatée. Des contractions utérines, toutes non ressenties de façon douloureuse, sont survenues dans les 6 heures pour 3 patientes sur 12, pour 3 autres entre 6 et 24 heures et dans les 6 autres cas entre 24 et 48 heures. Il n'a jamais été constaté de signe de souffrance fœtale avant et après l'administration de Mifépristone lors de l'enregistrement du rythme cardiaque. Tous les enfants malformés sont décédés immédiatement après leur naissance de leur malformation.

Cette étude a montré l'efficacité de la Mifépristone tant sur le mûrissement cervical que sur le déclenchement du travail.

En conclusion, de part son mécanisme d'action original, la Mifépristone pourrait occuper une place de choix dans le déclenchement du travail, seule ou en association avec d'autres méthodes dont les séquences et les posologies resteraient à définir. Cette méthode apparaît être un recours très intéressant face à des fœtus malformés découverts tardivement et ce surtout en présence d'un utérus cicatriciel contre-indiquant un déclenchement par les méthodes classiques.

1-2-L'INTERCEPTION LUTEALE TARDIVE (18,21)

Actuellement la contraception post-coïtale ou contragestion, peut être réalisée chez des femmes susceptibles d'être enceintes par deux méthodes. La première consiste en l'administration de fortes doses d'œstrogènes en association avec un progestatif, la seconde en la pose d'un dispositif intra-utérin.

Toutefois, ces deux techniques sont limitées sur le plan pratique dans le temps. En effet, l'association d'œstroprogestatifs doit être administrée dans les 48 à 72 heures suivant le rapport supposé fécondant, quant au dispositif intra-utérin, sa pose doit se faire dans les sept jours suivant un rapport sans contraception.

Des travaux ont été réalisés afin d'évaluer l'efficacité potentielle de la Mifépristone dans

cette indication, notamment lorsque des femmes consultent trop tard pour bénéficier d'une contraception post-coïtale tardive et lorsqu'il est encore trop tôt pour avoir recours à la méthode d'aspiration utérine.

Des études ont été réalisées dans 11 centres sur 139 patientes. Toutes étaient informées et toutes donnèrent leur consentement écrit quant à leur participation ; de plus, elles acceptèrent d'avoir recours à une méthode chirurgicale en cas d'échec par cette technique.

La Mifépristone fut administrée aux doses de 400 ou 600 mg en une seule prise, la veille du jour supposé des règles.

Une première mesure du taux de β HCG fut réalisée avant l'administration de la Mifépristone puis une seconde 8 à 15 jours après.

La valeur des β HCG était positive chez 48 femmes sur les 139 participant, signant par là-même un état de grossesse.

Vingt-quatre patientes reçurent 400 mg de Mifépristone (sept d'entre elles étaient enceintes), les autres soit cent-quinze femmes, dont quarante et une étaient enceintes, reçurent pour leur part 600 mg de Mifépristone.

Les résultats obtenus furent les suivants :

-neuf femmes virent leur grossesse persister, nécessitant donc un recours à la technique chirurgicale (aspiration) (tabl. XI) ;

-le délai d'apparition des saignements fut sensiblement le même qu'il s'agisse de femmes enceintes ou non,

-la durée des métrorragies fut légèrement plus longue chez les femmes enceintes,

-les règles suivantes apparurent trente jours après l'administration de Mifépristone chez les patientes qui n'étaient pas enceintes et trente-deux jours après chez celles qui l'étaient (tabl. XII).

Dose de Mifépristone (mg)	Nombre de femmes traitées	Nombre de femmes enceintes	Nombre de grossesses persistantes
400	24	7	1
600	115	41	8

Tableau XI : Efficacité de la Mifépristone (doses de 400 à 600 mg).

	Femmes enceintes	Femmes non enceintes
Délai d'apparition des saignements (après la prise de Mifépristone) (jours)	2,5 (±1,4)	2,3 (±1,4)
Durée des saignements (jours)	4,6 (±2,9)	3,8 (±1,2)
Date d'apparition des nouvelles règles (jours)	32 (±6,2)	30 (±5,3)

Tableau XII : Résultats du traitement par Mifépristone.

Les effets secondaires observés furent les suivants :

- asthénie (2 patientes, une enceinte l'autre non),
- douleurs pelviennes (2 patientes enceintes),
- maux de tête (2 patientes une enceinte, l'autre non),
- malaises et étourdissements (2 patientes, une enceinte, l'autre non).

Aucune mesure spécifique ne fut nécessaire et aucun traitement particulier ne fut entrepris.

Les résultats obtenus au cours de ces études montrent que l'utilisation de la Mifépristone dans l'interception lutéale tardive (contraception post-coïtale) pourrait être une alternative à la méthode associant un œstrogène et un progestatif.

Cette technique présenterait de nombreux avantages, elle n'entraîne que peu d'effets secondaires et de plus elle ne trouble pas le cycle menstruel. Néanmoins, il ne pourrait s'agir que d'une méthode occasionnelle, car l'efficacité n'est pas de 100 pour cent.

Il est important d'insister sur le fait que l'administration de la Mifépristone doit avoir lieu le plus tard possible dans la phase lutéale du cycle, le jour ou la veille du jour supposé des règles, qu'il faut systématiquement vérifier l'absence de grossesse évolutive huit à douze jours après la prise du produit et ce par mesure des concentrations plasmatiques de β HCG.

Par ailleurs, il n'existe pas actuellement d'utilisation légalement reconnue en France pour ce type d'indication.

1-3-UTILISATION DE LA MIFEPRISTONE DANS LA PREPARATION CERVICALE AUX GESTES ENDO-UTERINS (15,18)

Du fait de l'avènement d'une législation libérale au cours de ces dernières décennies dans de nombreux pays, l'interruption volontaire de grossesse a été rendue accessible à la demande. Réalisée souvent par aspiration transcervicale du contenu utérin, cette technique requiert une dilatation préalable du canal cervical. Celle-ci est réalisée en utilisant une série de dilatateurs de Hégar dont le diamètre augmente par paliers réguliers. Le degré de cette dilatation instrumentale est proportionnel au volume intra-utérin à évacuer. Généralement aisé chez la femme ayant déjà accouché, cette dilatation chirurgicale peut s'avérer difficile chez la jeune primigeste dont le col est fréquemment long, étroit et dur. Dans ces conditions, la dilatation du canal cervical constitue une agression mécanique susceptible de se solder par des lésions traumatiques. Bien que difficile à démontrer, l'existence d'un lien de causalité entre d'éventuelles lésions cervicales survenues lors d'une dilatation instrumentale et l'apparition d'une insuffisance cervicale dans les grossesses ultérieures s'est avérée suffisamment vraisemblable pour stimuler la mise au point de techniques moins traumatiques.

L'une de ces approches a consisté à réaliser la dilatation plus lentement, c'est-à-dire non plus en quelques minutes mais en plusieurs heures. Cette technique fait appel aux laminaires qui ont cependant l'inconvénient d'être des corps étrangers et de limiter leur effet à un

élargissement du canal cervical sans ramollissement du tissu cervical. Agissant plus rapidement, les prostaglandines conduisent non seulement à une dilatation cervicale sous l'effet des contractions utérines qu'elles induisent, mais exercent en outre un effet spécifique sur la structure du tissu cervical dans le sens d'un ramollissement préparant le col à une dilatation instrumentale complémentaire éventuellement nécessaire. Alors que les effets secondaires systémiques des prostaglandines sont pratiquement supprimés du fait de leur application locale sous forme d'un gel intracervical, le principal inconvénient de cette méthode de préparation du col réside dans les douleurs liées aux contractions utérines.

Plus récemment, il est apparu que le processus d'avortement induit par un antagoniste spécifique de la progestérone tel que la Mifépristone présente de grandes similitudes avec le déroulement d'un avortement spontané, notamment en ce qui concerne les mécanismes de ramollissement et d'ouverture du col.

Le ramollissement physiologique du col au cours de la grossesse est un processus progressif qui s'installe dès le premier trimestre. Ainsi, à calibre égal, les dilatations cervicales sont plus aisées entre 10 et 12 semaines de gestation que dans les grossesses moins avancées.

Cette modification des propriétés mécaniques du verrou cervical résulte de changements biochimiques et structuraux intervenant dans le tissu collagène et dans la substance fondamentale du col sous l'effet de l'imprégnation hormonale particulière à la grossesse.

L'analyse de biopsies cervicales prélevées à la 10ème semaine de gestation a en effet, mis en évidence une intense activité collagénolytique se manifestant parallèlement à une diminution de la concentration en tissu collagène. Au plan pratique, le relatif avantage d'un ramollissement cervical favorisé par la progression de l'âge gestationnel est concurrencé et dépassé par la nécessité de réaliser, pour l'interruption de grossesse, une dilatation cervicale d'autant plus poussée que l'âge gestationnel est avancé.

Afin de compenser la nécessité d'une telle dilatation, il apparaît ainsi opportun de renforcer la tendance physiologique au ramollissement cervical par une intervention pharmacologique.

Les modifications observées au niveau du col utérin, à la fin de la grossesse, sont probablement liées à une diminution du taux de progestérone. Si cela est exact, l'administration d'un anti-progestérone à une femme enceinte peut entraîner une maturation cervicale à n'importe quel stade de la grossesse.

L'action de l'anti-progestérone au niveau cervical peut être direct ou indirect par induction de contractions utérines.

ULMAN ET DUBOIS menèrent une première étude en double aveugle afin de définir l'action et l'efficacité d'un anti-progestérone, en l'occurrence la Mifépristone, sur la maturation cervicale.

La Mifépristone et le placébo furent administrés en double aveugle à la dose de 200 mg par jour et ce pendant deux jours avant une aspiration endo-utérine, pour interrompre des grossesses de douze semaines d'aménorrhées. L'état du col fut vérifié avant et après le traitement puis immédiatement après l'aspiration. Comparativement au placébo, il fut observé une augmentation significative du diamètre du col chez les patientes ayant été traitées par la Mifépristone ; par ailleurs chez ce même groupe, l'aspiration fut réalisée plus facilement bien que les saignements aient été identiques dans les deux groupes.

Une étude fut réalisée en 1987 par LEFEBVRE, la Mifépristone fut administrée en prise unique à des doses variant de 50 à 600 mg, 48 heures avant l'aspiration et pour des grossesses de douze semaines. Parallèlement des patientes reçurent un traitement par placébo. La dilatation cervicale fut mesurée avant puis 24 et 48 heures après le traitement. Les résultats de cette étude montrèrent que 48 heures après l'administration du traitement, la dilatation la plus importante fut celle provoquée par une dose de 100 mg de Mifépristone et chez des femmes ayant une grossesse de plus de dix semaines.

Plus récemment, P. DE GRANDI et G. GIUDICI réalisèrent une étude portant sur quarante patientes.

Un premier groupe de vingt femmes reçut 400 mg de Mifépristone répartis en deux prises

orales de 100 mg à 8 heures et 20 heures durant les deux jours précédant l'intervention ; un second groupe reçu pour sa part un placebo conditionné de façon identique et administré selon les mêmes modalités. Aucun cas de dilatation difficile n'a été observé dans le groupe traité par la Mifépristone alors que dans le groupe placebo, la dilatation instrumentale s'est avérée laborieuse à difficile dans 50 % des cas.

Ainsi la réalisation de ce geste opératoire fut significativement facilitée par l'administration préalable de Mifépristone.

En conclusion à tous ces travaux, on peut noter que la Mifépristone a été très bien tolérée pour la préparation du col utérin en vue d'une dilatation instrumentale et cela sans entraîner de douleurs particulières. En comparaison aux prostaglandines, elle représente un avantage considérable ; bien que la dilatation cervicale soit moins importante, elle n'induit pas à la différence des prostaglandines, des contractions utérines douloureuses nécessitant une analgésie.

La Mifépristone, dont les performances abortives en association avec l'application locale de prostaglandines sont cliniquement utilisables dans les grossesses ne dépassant pas sept semaines, présente en outre l'avantage d'être efficace de façon fiable et sûre pour la préparation du col utérin de la primigeste à l'interruption de grossesses de 8 à 12 semaines.

1-4-UTILISATION DE LA MIFEPRISTONE EN PHASE LUTEALE AVANT LA CHIRURGIE ENDO-UTERINE (22,25,55)

La chirurgie endo-utérine est en pleine expansion depuis l'avènement de l'hystéroscopie opératoire. Celle-ci requiert une dilatation préalable du col utérin, dilatation qui est source de complications. Cette dilatation est réalisée le plus souvent à l'aide de bougies rigides dont la technique s'avère parfois difficile, surtout chez les nullipares.

En ce qui concerne les complications, elles sont surtout d'ordre traumatique et peuvent induire soit une déchirure du col, une rupture infraclinique de l'orifice interne, une hémorragie ou une perforation utérine. La fréquence de ces complication comprise entre 2 et 5 %, n'est

relevée que dans les accidents d'interruption volontaire de grossesse, alors qu'elle est ignorée tout en étant probablement aussi fréquente dans les manœuvres endo-utérines.

Des études préliminaires faites au premier et au deuxième trimestre de la grossesse ont montré une modification de la consistance cervicale après RU 486 (Mifépristone) (cf. II 3 3).

Afin d'étudier si cette modification cervicale est également observée en deuxième partie de cycle, un essai thérapeutique en double aveugle a été réalisé en 1990 par H. FERNANDEZ et COLL.

Cet essai thérapeutique en double aveugle a été conduit à l'hôpital ANTOINE BECLERE de CLAMART. Quarante-six femmes devant subir une hystéroscopie et une cœlioscopie sous anesthésie générale pour stérilité idiopathique ont été incluses. Toutes les femmes ont été informées et ont donné leur consentement à l'étude. Elles ont été réparties en deux groupes, le groupe I était constitué de patientes recevant le RU 486 à la dose de 200 mg, le groupe II de patientes recevant le placebo. Le traitement devait être pris 48 heures avant l'acte chirurgical. Celui-ci était réalisé en milieu de phase lutéale. Les modifications cervicales ont été évaluées par le calibrage du col utérin à l'aide de bougies de HEGAR (n°5 à 8), juste avant de pratiquer l'hystéroscopie. Le diamètre cervical a été défini par le diamètre de la bougie qui pourrait être insérée sans résistance dans l'orifice interne. Aucun effet secondaire indésirable n'a été enregistré. Toutes les patientes ont été revues à un mois et aucune complication traumatique ou infectieuse n'a été notée en per et post-opératoire. Le calibrage moyen à la bougie de HEGAR n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes.

Il n'a pu dont être mis en évidence de différence significative dans le calibrage du col, en vue d'une chirurgie endoscopique, en utilisant une dose unique de 200 mg 48 heures avant l'intervention. Même si les résultats montrent une tendance vers un calibrage légèrement supérieur après RU 486, son utilisation n'apparaît donc pas indiquée en deuxième partie du cycle, alors que cette action est nette avant 49 jours de gestation et qu'elle permet de faciliter la réalisation d'interruption volontaire de grossesse en ambulatoire sous anesthésie locale.

Une augmentation de la dose de RU 486 à 600 mg ne semble pas, par ailleurs, souhaitable car le risque de métrorragies par effet antagoniste sur la progestérone et libération des prostaglandines est trop élevé et rendrait l'hystéroscopie plus difficile.

Quelles que soient les études pratiquées, il n'existe pas de différence entre une prise unique et une dose répartie sur plusieurs jours. Il ne faut donc pas attendre d'amélioration de l'effet si cet élément était modifié. L'adjonction au RU 486 de prostaglandines pourrait peut-être améliorer l'efficacité sur la dilatation du col. Cependant les effets secondaires entraînés par les prostaglandines synthétiques et en particulier la douleur, ne rendent pas acceptable cette proposition en raison du désagrément important qui serait imposé aux patientes en pré-opératoire.

En conclusion, on ne retrouve pas dans cet essai l'expérience favorable de la Mifépristone sur la dilatation du col atraumatique et sans douleur au premier trimestre de la grossesse.

Il n'est cependant pas impossible que, sur un nombre plus important de patientes, une différence notable puisse apparaître. Une modification du moment de la prise du produit durant la phase lutéale et un raccourcissement de l'intervalle du temps séparant l'hystéroscopie pourraient être secondairement testés.

1-5-INDUCTION DU TRAVAIL PAR LA MIFEPRISTONE AU TERME DE LA GROSSESSE (18)

La Mifépristone pourrait être utilisée de par son activité anti-progestérone, pour induire le travail au terme de la grossesse. Actuellement aucune étude n'a été réalisée chez l'homme. Des travaux entrepris chez des guenons ont prouvé que l'association Mifépristone-Oxytocine permettait l'induction du travail à terme. Ces résultats attendent néanmoins une confirmation dans l'espèce humaine.

Sachant qu'il existe un passage trans-placentaire de la Mifépristone (cf. II 1 2 5), du fait de l'absence de données concernant une utilisation de cette molécule pour l'induction du travail en fin de grossesse dans l'espèce humaine et n'ayant aucune information sur d'éventuels effets secondaires sur le nouveau-né, nous ne pouvons conclure quant à cette indication.

1-6-UTILISATION DE LA MIFEPRISTONE DANS LE TRAITEMENT DES TUMEURS CONTENANT DES RECEPTEURS DE LA PROGESTERONE : ASPECT PARTICULIER AU TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN (18,40,62)

La croissance de tumeurs sous l'action de la progestérone a été mise en évidence dans de nombreux organes, en particulier au niveau du sein, de l'endomètre et de l'ovaire. Partant de cette base de données, on peut imaginer qu'un antiprogestérone tel que la Mifépristone puisse inhiber la croissance de telles tumeurs. Pour cela il est impératif que les cellules de l'organe atteint possèdent des récepteurs de la progestérone.

L'antiprogestérone RU 486 (Mifépristone) est capable de réprimer la croissance cellulaire selon un mode dose-dépendant, se comportant comme un agoniste des progestatifs, bien qu'il s'agisse d'une molécule initialement décrite comme antiglucocorticoïde et antiprogestérone et utilisée comme abortif chimique en raison de son action antiprogestérone. L'inhibition de la prolifération provoquée par le RU 486 ne requiert pas obligatoirement la présence d'œstradiol. Elle n'est pas modifiée par l'addition de glucocorticoïdes qui éliminent une action passant par le récepteur des glucocorticoïdes et indiquant un mécanisme d'action qui fait intervenir le récepteur de la progestérone.

Cependant son efficacité est moindre que celle de la promégestone (progestatif de synthèse, dérivé de la 19-norprogestérone a noyau prégnane) : il faut 50 à 100 fois plus de RU 486 pour obtenir un degré d'inhibition équivalent à celui de la promégestone, ceci malgré une affinité pour le récepteur de la progestérone du même ordre.

Cependant, la liaison d'un liguand à son récepteur n'est que l'événement initial d'une chaîne en plusieurs étapes aboutissant à l'effet biologique.

RAUCH et Coll. ont ainsi montré dans l'endomètre de lapin que le complexe Mifépristone-récepteur de la progestérone se liait un peu moins bien à l'ADN que le complexe promégestone-récepteur. Il est possible que la translocation du récepteur induite par la Mifépristone aboutisse à un complexe de forme différente, d'efficacité moindre. Ce type de phénomène est actuellement invoqué pour interpréter les différences d'activité biologique des

hormones et anti-hormones. La différence d'action peut être due à une forme modifiée du complexe hormone-récepteur responsable d'une affinité de liaison plus faible pour la chromatine, ou à des liaisons sur des sites variables de la chromatine au niveau de gènes contrôlant des activités biologiques différentes.

Il apparaît donc toujours nécessaire de caractériser les activités biologiques des anti-hormones au sein de chaque modèle. Les réponses peuvent varier : agonistes et/ou antagonistes selon les tissus, les espèces et dépendent aussi de la présence ou l'absence de liguand naturel. Ainsi dans les cellules normales comme dans les cellules cancéreuses, la Mifépristone et la promégestone seules inhibent la multiplication cellulaire alors que l'addition conjointe de ces produits annule presque complètement l'effet antiprolifératif.

En ce qui concerne la pratique expérimentale, en 1985, des travaux réalisés par BARDON sur des cellules cancéreuses de sein humain montrèrent que le RU 486 inhibait le développement de ces cellules cancéreuses par action sur le récepteur de la progestérone. A partir de ces résultats obtenus in-vitro, une étude fut conduite par RAULIEU en 1987 sur vingt-sept femmes, ménopausées ou castrées. Ces patientes présentaient toutes un cancer du sein à cellules renfermant des récepteurs de la progestérone et tous les traitements entrepris préalablement avaient échoués. Elles reçurent 50 mg de Mifépristone par jour durant un à trois mois. Cette thérapeutique anti-progestative fût bien supportée et aucun effet secondaire attribuable à l'activité anti-glucocorticoïde de la Mifépristone ne fut observé. Au terme de l'évaluation, six patientes assistèrent à une rémission transitoire de leur cancer.

Tout cela peut nous amener à conclure que la Mifépristone seule ou en association à une thérapeutique anti-œstrogène pourrait constituer dans les années à venir un des modes de traitement des cancers du sein, mais également des cancers contenant des cellules possédant des récepteurs de la progestérone.

1-7-UTILISATION DE LA MIFEPRISTONE DANS LE TRAITEMENT DU SYNDROME DE CUSHING (49)

1-7-1-SYNDROME DE CUSHING : CLINIQUE ET ETHIOLOGIE

1-7-1-1-Sur le plan clinique

Le syndrome de Cushing est un hypercortisolisme se traduisant sur le plan clinique par une modification de la distribution des masses graisseuses, avec une surcharge facio-tronculaire alors qu'il existe un amincissement des extrémités. Le cortisol stimulant l'appétit, diminuant l'utilisation du glucose et favorisant donc la synthèse des acides gras, on peut expliquer ainsi l'augmentation de la masse graisseuse. Ces mêmes perturbations métaboliques sont responsables du diabète ou des modifications de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée. L'hypertension est due à l'effet minéralotrope du cortisol, mais probablement aussi à la potentialisation de l'action des catécholamines. La fragilité des parois vasculaires entraîne l'apparition de "bleus" caractéristiques, à l'occasion du moindre traumatisme. La destruction de la trame protéique osseuse provoque l'ostéoporose, surtout apparente au niveau des vertèbres et pouvant entraîner des fractures spontanées. Le catabolisme musculaire est responsable de la faiblesse pouvant aller jusqu'à la myopathie cushingienne.

Le meilleur argument de diagnostic est la perte du rétro-contrôle physiologique. L'administration de dexamétasone à doses modérées supprime la sécrétion de cortisol chez l'individu normal, alors qu'elle ne la modifie pas du tout ou très peu chez le sujet atteint du syndrome de Cushing.

1-7-1-2-Sur le plan étiologique

Le diagnostic étiologique est extrêmement important pour définir le pronostic et l'attitude thérapeutique. L'hypercortisolisme peut être primaire, c'est-à-dire en rapport avec une hyperstimulation par l'ACTH. L'hypercortisolisme primaire est dû à une tumeur surrénalienne (25/oo des cas).

L'hypercortisolisme secondaire peut être dû à une hypersécrétion de l'ACTH, soit par l'hypophyse, soit par une tumeur ectopique. Dans le premier cas, il s'agit de la maladie de Cushing (59 % des cas d'hypercortisolisme), avec hyperplasie bilatérale des surrénales. Malgré cette étiologie, l'ACTH plasmatique est seulement légèrement élevée ou même normale. La surrénale répond de façon normale ou même explosive à l'administration d'ACTH.

1-7-2-SYNDROME DE CUSHING : TRAITEMENTS

Le traitement dans le cas de tumeurs surrénaliennes ou ectopiques consiste évidemment dans l'ablation de la tumeur. Dans l'hyperplasie bilatérale des surrénales, l'hypophysectomie ou l'irradiation de la selle turcique donne des résultats inconstants. La surrénalectomie bilatérale est une thérapeutique lourde. L'OP'-DDD et l'aminoglutéthimide sont des inhibiteurs de la fonction surrénalienne qui peuvent être utilisés pour préparer le malade à l'intervention et lui faire franchir une période critique. Il a été décrit la possibilité d'un traitement à visée étiologique, de la maladie de Cushing par la cyproheptadine, antagoniste de la sérotonine au niveau du système nerveux central, qui semble donner des rémissions prolongées.

Notons que la réduction de la tumeur par des techniques chirurgicales, quand elles sont réalisables, n'entraîne qu'une rémission partielle et temporaire de la maladie. Les traitements médicamenteux avec des agents adrénolytiques ou des inhibiteurs enzymatiques sont pour leur part responsables de nombreux effets secondaires nuisibles.

La découverte de la Mifépristone, molécule ayant une affinité pour les récepteurs des glucocorticoïdes et possédant une activité anti-glucocorticoïde mise en évidence in-vivo et in-vitro chez des modèles animaux et dans l'espèce humaine, pourrait constituer une alternative

intéressante dans le traitement de cette pathologie.

Des travaux ont été réalisés par NIEMAN et Coll., chez des personnes âgées de vingt-cinq ans et présentant un syndrome de Cushing dû à une sécrétion ectopique d'ACTH, ce afin d'évaluer la réelle efficacité de cette molécule dans le traitement de cette affection. La Mifépristone fut administrée à des doses croissantes de 5 à 20 mg/jour pendant neuf semaines, soit un traitement au long court et un suivi rigoureux quasi-permanent des facteurs cliniques, biologiques et biochimiques a été réalisé. Une attention toute particulière fut portée sur certains paramètres dont :

- le poids ;
- l'état psychique du patient ;
- la glycémie (à jeun ou après épreuve de charge);
- la tension artérielle ;
- les concentrations plasmatiques de CBG, de testostérone, de Te BG, de LH, de TSH et d'ACTH;
- les concentrations plasmatiques et urinaires de cortisol.

Les résultats obtenus ont montré une amélioration significative des signes cliniques et biologiques chez tous les patients traités par Mifépristone.

En effet, il fut observé une régression des dépressions, des hyperglycémies ainsi que des hypertensions, sans avoir besoin de recourir à une thérapeutique médicamenteuse spécifique, ce qui était le cas antérieurement. De même, les taux plasmatiques de TSH, LH, testostérone, CBG et Te BG, retrouvèrent des valeurs normales.

La Mifépristone pourrait donc être une thérapeutique efficace dans le syndrome de Cushing dû à une sécrétion ectopique d'ACTH.On obtient des résultats positifs encourageants tant sur les signes cliniques que biologiques et la tolérance au traitement est nettement supérieure à celle des thérapeutiques classiques.

Il faut tout de même un traitement prolongé à doses élevées pour voir apparaître cet effet. Le manque d'évaluations et de résultats dans cette indication, ne permet pas de conclure quant à l'utilisation prochaine de cette molécule.

1-8-MIFEPRISTONE ET GROSSESSES EXTRA-UTERINES (14,64)

Le traitement de la grossesse extra-utérine est traditionnellement chirurgical. Ces dernières années, des alternatives à la colioscopie ont été proposées, comme l'administration du méthotrexate.

Quelques études ont été réalisées avec l'antiprogestérone RU 486 (Mifépristone).

Il semble que les grossesses extra-utérines non rompues, avec des taux de β HCG ayant tendance à décroître, pourraient constituer une indication de cette molécule.

Dans les autres cas, son efficacité n'est pas suffisante et la nécessité du délai d'action de la Mifépristone représente un effet négatif par le retard entraîné.

CONCLUSION

Dans l'histoire de l'humanité, le vingtième siècle restera sans doute notamment celui de la maîtrise de la procréation. Dans de nombreux pays occidentaux, l'évolution des mentalités et des techniques médicales a conduit à légaliser l'avortement au cours du premier trimestre de la grossesse. Il faut donc bien convenir que l'interruption volontaire de grossesse médicalisée fait aujourd'hui officiellement partie du paysage médical et socio-culturel français.

La découverte de la Mifépristone et la mise en évidence de ses propriétés originales, en particulier celle d'être un antagoniste compétitif de la progestérone, a tout naturellement conduit à proposer son utilisation comme agent de contrôle de la fertilité chez la femme. L'association de cette molécule à un analogue des prostaglandines constitue aujourd'hui une alternative médicale à l'aspiration utérine pour l'interruption de grossesse intra-utérine.

La Mifépristone ne se prend pas comme "un cachet d'aspirine". Les modalités d'utilisation sont strictement définies et la marge de manœuvre bien établie.

Les patientes doivent être aptes à assumer les sacrifices moraux et physiques inhérents à cette technique. Le législateur a précisé de façon rigoureuse les limites d'utilisation de cette substance, privilégiant avec insistance l'information, pour que toutes les femmes sachent en connaissance de cause ce à quoi elles vont recourir.

La Mifépristone est encore à l'heure actuelle au centre d'une polémique basée principalement sur des problèmes d'éthique et les passions diverses soulevées par cette dernière sont loin d'être apaisées.

De par ses propriétés anti-progestatives, un large champ d'indications reste ouvert et de nombreuses évaluations en cours permettent de penser raisonnablement à son utilisation prochaine dans de nouveaux domaines thérapeutiques.

ANNEXES

ANNEXE 1

LOI N° 75-17 DU 17 JANVIER 1975 RELATIVE A L'INTERRUPTION VOLONTAIRE DE LA GROSSESSE (28)

Titre Ier

Art. 1 : La loi garantit le respect de tout être humain dès le commencement de la vie. Il ne saurait être porté atteinte à ce principe qu'en cas de nécessité et selon les conditions définies par la présente loi.

Art. 2 : Est suspendue pendant une période de cinq ans à compter de la promulgation de la présente loi, l'application des dispositions des quatre premiers alinéas de l'article 317 du code pénal lorsque l'interruption volontaire de la grossesse est pratiquée, avant la fin de la dixième semaine par un médecin dans un établissement d'hospitalisation public ou un établissement d'hospitalisation privé satisfaisant aux dispositions de l'article L. 176 du code de la santé publique.

Titre II

Art. 3 : Après le chapitre III du titre Ier du livre II du code de la santé publique, il est inséré un chapitre III bis "Interruption Volontaire de la grossesse".

Art. 4 : La section I du chapitre III bis du titre 1er du code de la santé publique est ainsi rédigé :

Section I

Interruption volontaire de la grossesse pratiquée avant la fin de la dixième semaine.

Art. L.162-1 : La femme enceinte que son état place en situation de détresse peut demander à un médecin l'interruption de sa grossesse. Cette interruption ne peut être pratiquée qu'avant la fin de la dixième semaine de grossesse.

Art. L.162-2 : L'interruption volontaire d'une grossesse ne peut être pratiquée que par un médecin. Elle ne peut avoir lieu que dans un établissement d'hospitalisation public ou dans un établissement d'hospitalistion privé satisfaisant aux dispositions de l'article L.176.

Art. L.162-3 : Le médecin sollicité par une femme en vue de l'interruption de sa grossesse doit, sous réserve de l'article L.162-8 :

1° : Informer celle-ci des risques médicaux qu'elle encourt pour elle-même et pour ses maternités futures ;

2° : Remettre à l'intéressée un dossier-guide comportant :

a) l'énumération des droits, aides et avantages garantis par la loi aux familles, aux mères, célibataires ou non, et à leurs enfants, ainsi que des possibilités offertes par l'adoption d'un enfant à naître ;

b) la liste et les adresses des organismes visés à l'article 162-4.

Un arrêté précisera dans quelles conditions les directions départementales d'action sanitaire et sociale assureront la réalisation des dossiers-guides destinés aux médecins.

Art. L.162-4 : Une femme s'estimant placée dans la situation visée à l'article L.162-1 doit, après la démarche prévue à l'article L.162-3, consulter un établissement d'information, de consultation ou de conseil familial, un centre de planification ou d'éducation familiale, un service social ou un autre organisme agréé qui devra lui délivrer une attestation de consultation.

Cette consultation comporte un entretien particulier au cours duquel une assistance et des conseils appropriés à la situation de l'intéressée lui sont apportés, ainsi que les moyens nécessaires pour résoudre les problèmes sociaux posés.

Les personnels des organismes visés au premier alinéa sont soumis aux dispositions de l'article 378 du code pénal.

Chaque fois que cela est possible, le couple participe à la consultation et à la décision à prendre.

Art. L.162-5 : Si la femme renouvelle, après les consultations prévues aux articles L.162-3 et L.162-4, sa demande d'interruption de grossesse, le médecin doit lui demander une confirmation écrite ; il ne peut accepter cette confirmation qu'après l'expiration d'un délai d'une semaine suivant la première demande de la femme.

Art. L.162-6 : En cas de confirmation, le médecin peut pratiquer lui-même l'interruption de grossesse dans les conditions fixées au deuxième alinéa de l'article L.162-2. S'il ne pratique pas lui-même l'intervention, il restitue à la femme sa demande pour que celle-ci soit remise au médecin choisi par elle et lui délivre en outre un certificat attestant qu'il s'est conformé aux dispositions des articles L.162-3 et L.162-5.

L'établissement dans lequel la femme demande son admission doit se faire remettre les attestations justifiant qu'elle a satisfait aux consultations prescrites aux articles L.162-3 et L.162-5.

Art. L.162-7 : Si la femme est mineure célibataire, le consentement de l'une des personnes qui exerce l'autorité parentale ou, le cas échéant, du représentant légal est requis.

Art. L.162-8 : Un médecin n'est jamais tenu de donner suite à une demande d'interruption de grossesse ni de pratiquer celle-ci mais il doit informer, dès la première visite, l'intéressée de son refus.

Sous la même réserve, aucune sage-femme, aucun infirmier ou infirmière, aucun auxilliaire médical, quel qu'il soit, n'est tenu de concourir à une interruption de grossesse.

Un établissement d'hospitalisation privé peut refuser que des interruptions volontaires de grossesse soient pratiquées dans ses locaux.

Toutefois, dans le cas où l'établissement a demandé à participer à l'éxécution du service public hospitalier ou conclu un contrat de concession, en application de la loi n° 70-1318 du 31 Décembre 1970 portant sur la réforme hospitalière, ce refus ne peut être opposé que si d'autres établissements sont en mesure de répondre aux besoins locaux.

Art. L.162-9 : Tout établissement dans lequel est pratiquée une interruption de grossesse doit assurer, après l'intervention, l'information de la femme en matière de régulation des naissances.

Art. L.162-10 : Toute interruption de grossesse doit faire l'objet d'une déclaration établie par le médecin et adressée par l'établissement où elle est pratiquée au médecin inspecteur régional de la santé ; cette déclaration ne fait aucune mention de l'identité de la femme.

Art. L.162-11 : L'interruption de grossesse n'est autorisée pour une femme étrangère que si celle-ci justifie de conditions de résidence fixées par voie réglementaire.

Les femmes célibataires étrangères âgées de moins de dix-huit ans doivent en outre se soumettre aux conditions prévues à l'article L.162-7.

Art. 5 : La section II du chapitre III bis du titre Ier du livre II du code de la santé publique est ainsi rédigée :

Section II

Interruption volontaire de la grossesse pratiquée pour motif thérapeutique

Art. L.162-12 : L'interruption volontaire d'une grossesse peut, à toute époque, être pratiquée si deux médecins attestent, après examen et discussion, que la poursuite de la grossesse met en péril grave la santé de la femme ou qu'il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic.

L'un des deux médecins doit exercer ses activités dans un établissement d'hospitalisation public ou dans un établissement d'hospitalisation privé satisfaisant aux conditions de l'article L.176 et l'autre être inscrit sur une liste d'experts près la cour de cassation ou près d'une cour d'appel.

Un des exemplaires de la consultation est remis à l'intéressée ; deux autres sont conservés par les médecins consultants.

Art. L.162-13 : Les dispositions des articles L.162-2 et L.162-8 à L.162-10 sont applicables à l'interruption volontaire de la grossesse pratiquée pour motif thérapeutique.

Art. 6 : La section III du chapitre III bis du titre Ier du livre II du code de la santé publique est ainsi rédigée :

Section III

Dispositions communes

Art. L.162-14 : Un décret en Conseil d'Etat fixera les conditions d'application du présent chapitre.

Titre III

Art. 7-I : L'intitulé de la section I du chapitre V du livre II du code de la santé publique est modifié comme suit :

Section I

Etablissements d'hospitalisation recevant des femmes enceintes.

II : A l'article L.176 du code de la santé publique les mots "une clinique, une maison d'accouchement ou un établissement privé" sont remplacés par les mots "un établissement d'hospitalisation privé".

III : L'article L.178 du code de la santé publique est modifié comme suit :

Art.L.178 : Le préfet peut, sur rapport du médecin inspecteur départemental de la santé, prononcer le retrait de l'autorisation prévue à l'article L.176 si l'établissement cesse de remplir les conditions fixées par le décret prévu au dit article ou s'il contrevient aux dispositions des articles L.162-6 (2ème alinéa) et L.162-9 à L.162-11.

IV : Il est introduit dans le code de la santé publique un article L.178-1 ainsi rédigé :

Art. L.178-1 :Dans les établissements visés à l'article L.176 le nombre d'interruptions volontaires de grossesse pratiquées chaque année ne pourra être supérieur au quart du total des actes chirurgicaux et obstétricaux.

Tout dépassement entraînera la fermeture de l'établissement pendant un an. En cas de récidive, la fermeture sera définitive.

Art. 8 : Les frais de soins et d'hospitalisation afférents à l'avortement volontaire effectué dans les conditions prévues au chapitre III bis du titre Ier du livre II du code de la santé publique, ne peuvent excéder les tarifs fixés en application de l'ordonnance n°45-1483 du 30 juin 1945 relative aux prix.

Art. 9 : Il est ajouté au titre III, chapitre VII du code de la famille et de l'aide sociale un article L.181-2 ainsi rédigé :

Art. L.181-2 : Les frais de soins et d'hospitalisation afférents à l'interruption volontaire de grossesse effectuée dans les conditions prévues au chapitre III bis du titre Ier du livre II du code de la santé publique sont pris en charge dans les conditions fixées par décret.

Art. 10 : L'article L.647 du code de la santé publique est remplacé par les dispositions suivantes :

Art. L.647 : Sans préjudice des dispositions de l'article 60 du code pénal, seront punis d'un emprisonnement de deux mois à deux ans et d'une amende de 2000 à 20000 F ou de l'une de ces deux peines seulement, ceux qui, par un moyen quelconque, auront provoqué l'interruption de grossesse, même licite, alors même que cette provocation n'aurait pas été suivie d'effet.

Seront punis des mêmes peines ceux qui, par un moyen queconque, sauf dans des publications réservées aux médecins et aux pharmaciens, auront fait de la propagande ou de la publicité directe ou indirecte concernant soit les établissements dans lesquels sont pratiqués les interruptions de grossesse, soit

les médicaments, produits et objets ou méthodes destinés à procurer ou présentés comme de nature à procurer une interruption de grossesse.

En cas de provocation, de propagande ou de publicité au moyen de l'écrit, même introduit de l'étranger, de la parole ou de l'image, même si celles-ci ont été émises de l'étranger, pourvu qu'elles aient été perçues en France, les poursuites prévues aux alinéas précédents seront exercées contre les personnes énumérées à l'article 285 du code pénal, dans les conditions fixées par cet article, si le délit a été commis par la voie de la presse, et contre les personnes reconnues responsables de l'émission ou, à leur défaut, les chefs d'établissements, directeurs ou gérants des entreprises ayant procédé à la diffusion ou en ayant tiré profit, si le délit a été commis par toute autre voie.

Art. 11 : Les dispositions du titre II de la présente loi seront applicables tant que le titre Ier restera en vigueur.

L'application des articles L.161-1, L.650 et L.759 du code de la santé publique est suspendue pour la même durée.

Art. 12 : Le début du deuxième alinéa de l'article 378 du code pénal est ainsi rédigé :

Toutefois, les personnes ci-dessus énumérées, sans être tenues de dénoncer les avortements pratiqués dans des conditions autres que celles qui sont prévues par la loi, dont elles ont eu connaissance ... (le reste est sans changement).

Art. 13 : En aucun cas l'interruption volontaire de la grossesse ne doit constituer un moyen de régulation des naissances. A cet effet, le Gouvernement prendra toutes les mesures nécessaires pour développer l'information la plus large possible sur la régulation des naissances, notamment par la création généralisée, dans les centres de protection maternelle et infantile, de centres de planification ou d'éducation familiale ou par l'utilisation de tous les moyens d'information.

Art. 14 : Chaque centre de planification ou d'éducation familiale constitué dans les centres de protection maternelle et infantile sera doté des moyens nécessaires pour informer, conseiller et aider la femme qui demande une interruption volontaire de grossesse.

Art. 15 : Les décrets pris pour l'application de la présente loi seront publiés dans un délai de six mois à compter de la date de sa promulgation.

Art. 16 : Le rapport sur la situation démographique de la France présenté chaque année au Parlement par le ministre chargé de la population, en application de la loi n° 67-1176 du 28 Décembre 1967, comportera des développements sur les aspects socio-démographiques de l'avortement.

En outre, l'institut national d'études démographiques analysera et publiera, en liaison avec l'institut national de la santé et de la recherche médicale, les statistiques établies à partir des déclarations prévues à l'article L.162-10 du code de la santé publique.

ANNEXE 2

LOI N° 79-1204 DU 31 DECEMBRE 1979 RELATIVE A L'INTERRUPTION VOLONTAIRE DE LA GROSSESSE (29)

Art. 1er : L'article 1er de la loi n° 75-17 du 17 Janvier 1975 relative à l'interruption volontaire de la grossesse, est complété par le nouvel alinéa suivant :

L'enseignement de ce principe et de ses conséquences, l'information sur les problèmes de la vie et de la démographie nationale et internationale, l'éducation à la responsabilité, l'accueil de l'enfant dans la société et la politique familiale sont des obligations nationales. L'Etat, avec le concours des collectivités territoriales, exécute ces obligations et soutient les initiatives y contribuant.

Art. 2 : Il est ajouté à l'article 13 de la loi n° 75-17 du 17 Janvier 1975 un deuxième alinéa ainsi rédigé :

La formation initiale et la formation permanente des médecins et des sages-femmes, ainsi que des infirmiers et infirmières, comprennent un enseignement sur la contraception.

Art. 3-I : Dans le 1er et le 5ème alinéa de l'article 317 du code pénal, le chiffre "60000 F" est remplacé par le chiffre "100000 F".

Art. 3-II : Dans le deuxième alinéa de l'article 317 du code pénal le chiffre "120000 F" est remplacé par le chiffre "250000 F".

Art. 3-III : Dans le cinquième alinéa de l'article 317 du code pénal, les mots "de deux ans" sont remplacés par les mots "de cinq ans".

Art. 3-IV : L'article 317 du code pénal est complété par un sixième alinéa rédigé ainsi qu'il suit :

Les dispositions des quatre premiers alinéas du présent article ne sont pas applicables lorsque l'interruption volontaire de la grossesse est pratiquée soit dans les conditions fixées par l'article L.162-12 du code de la santé publique,

soit avant la fin de la dixième semaine, par un médecin, dans un établissement d'hospitalisation public ou un établissement d'hospitalisation privé satisfaisant aux dispositions de l'article L.176 du code de la santé publique.

Art. 4 : L'article L.162-3 du code de la santé publique est remplacé par les dispositions suivantes :

Art. L.162-3 : Le médecin sollicité par une femme en vue de l'interruption de sa grossesse doit, dès la première visite :

1° : Informer celle-ci des risques médicaux qu'elle encourt pour elle-même et pour ses maternités futures, et de la gravité biologique de l'intervention qu'elle sollicite ;

2° : Lui remettre un dossier-guide, mis à jour au moins une fois par an, comportant notamment :

a) Le rappel des dispositions de l'article 1er de la loi 75-17 du 17 Janvier 1975, ainsi que des dispositions de l'article L.162-1 du présent code qui limite l'interruption de la grossesse au cas où la femme enceinte se trouve placée par son état dans une situation de détresse ;

b) L'énumération des droits, aides et avantages garantis par la loi aux familles, aux mères, célibataires ou non, et à leurs enfants, ainsi que des possibilités offertes par l'adoption d'un enfant à naître ;

c) La liste et les adresses des organismes visés à l'article L.162-4, ainsi que des associations et organismes susceptibles d'apporter une aide morale ou matérielle aux intéressées ;

d) La liste et les adresses des établissements où sont effectuées des interruptions volontaires de grossesse.

Un arrêté précise dans quelles conditions les directions départementales des affaires sanitaires et sociales assurent la réalisation et la diffusion des dossiers-guides destinés aux médecins".

Art. 5-I : Le deuxième alinéa de l'article L.162-4 du code de la santé publique est

complété par les dispositions suivantes :

"... en vue notamment de permettre à celle-ci de garder son enfant. A cette occasion, lui sont communiqués les noms et adresses des personnes qui, soit à titre individuel, soit au nom d'un organisme, d'un service ou d'une association, seraient susceptibles d'apporter une aide morale ou matérielle aux femmes et aux couples confrontés aux problèmes de l'accueil de l'enfant".

Art. 5-II : Il est inséré, dans le même article, après le deuxième alinéa, un alinéa ainsi rédigé :

"Sauf en ce qui concerne les établissements hospitaliers publics, ces consultations ne peuvent se dérouler à l'intérieur des établissements dans lesquels sont pratiquées des interruptions volontaires de la grossesse".

Art. 6 : L'article L.162-5 du code de la santé publique est complété par la disposition suivante :

"... sauf au cas où le terme des dix semaines risquerait d'être dépassé, le médecin étant seul juge de l'opportunité de sa décision. En outre, cette confirmation ne peut intervenir qu'après l'expiration d'un délai de deux jours suivant l'entretien prévu à l'article L.162-4, ce délai pouvant être inclus dans celui d'une semaine prévu ci-dessus".

Art. 7 : Le deuxième alinéa de l'article L.162-6 du code de la santé publique est remplacé par un nouvel alinéa ainsi rédigé :

"Le directeur de l'établissement d'hospitalisation dans lequel une femme demande son admission en vue d'une interruption volontaire de grossesse doit se faire remettre et conserver pendant au moins un an les attestations justifiant qu'elle a satisfait aux consultations prescrites aux articles L.162-3 à L.162-5".

Art. 8 : L'article L.162-7 du code de la santé publique est complété par la phrase suivante :

"Ce consentement devra être accompagné de celui de la mineure célibataire

enceinte, ce dernier étant donné en dehors de la présence des parents ou du représentant légal".

Art. 9-I : Le premier alinéa de l'article L.162-8 du code de la santé publique est remplacé par les dispositions suivantes :

"Un médecin n'est jamais tenu de pratiquer une interruption volontaire de la grossesse mais il doit informer, au plus tard lors de la première visite, l'intéressée de son refus. Il est, en outre, tenu de se conformer aux obligations mentionnées aux articles L.132-3 et L.162-5".

Art. 9-II : Au début du deuxième alinéa de l'article L.162-8 les mots : "Sous la même réserve" sont supprimés.

Art. 9-III : L'article L.162-8 du code de la santé publique est complété par les trois nouveaux alinéas ainsi rédigés :

"Les catégories d'établissements publics qui sont tenus de disposer des moyens permettant la pratique des interruptions volontaires de la grossesse sont fixées par décret.

Dans les établissements hospitaliers appartenant aux catégories mentionnées à l'alinéa précédent, le conseil d'administration désigne le service dans lequel les interruptions volontaires de la grossesse sont pratiquées.

Lorsque le chef de service concerné refuse d'en assumer la responsabilité, le conseil d'administration doit créer une unité dotée des moyens permettant la pratique des interruptions volontaires de la grossesse".

Art. 10 : Les articles 2 et 11 de la loi n° 75-17 du 17 Janvier 1975 ainsi que les articles L.161-1 et L.650 du code de la santé publique sont abrogés.

Art. 11-I: Dans la première phrase du premier alinéa de l'article 43 du code de la famille et de l'aide sociale, les mots :"pendant les six semaines qui précèdent la date présumée de la naissance" sont supprimés.

Art. 11-II : Le premier alinéa du même article est complété par la phrase suivante :

"Il en est de même des secours en espèces prévus à l'article 52".

Art. 12 : La section II (Prévention de l'avortement) du chapitre Ier du titre II du code de la famille et de l'aide sociale est complétée par un article additionnel 44-1 ainsi rédigé :

"Article. 44-1 : Des commissions d'aide à la maternité sont mises en place sur l'ensemble du territoire, notamment auprès des centres médico-sociaux ou des bureaux d'aide sociale des grandes villes. Leur composition et leur fonctionnement sont fixés par décret en Conseil d'Etat ; elles doivent comprendre des personnes qualifiées dans le domaine social et familial, des volontaires et des représentants d'associations d'aide à la famille et à l'enfance".

Art. 13-I : Il est constitué une délégation parlementaire pour les problèmes démographiques. Cette délégation compte vingt-cinq membres : quinze députés et dix sénateurs.

Art. 13-II : Les membres de la délégation sont désignés en leur sein par chacune des deux assemblées du Parlement de manière à assurer une représentation proportionnelle des groupes politiques.

Les députés membres de la délégation sont désignés au début de la législature pour la durée de celle-ci.

Les sénateurs membres de la délégation sont désignés après chaque renouvellement partiel du sénat.

Le mandat des délégués prend fin avec le mandat parlementaire.

Art. 13-III : La délégation parlementaire pour les problèmes démographiques a pour mission d'informer les assemblées :

a) Des résultats de la politique menée en faveur de la natalité ;

b) De l'application des lois relatives à la régulation des naissances et à la contraception ;

c) De l'application et des conséquences de la loi relative à l'interruption volontaire de la grossesse.

Art. 13-IV : Le Gouvernement présente chaque année à la délégation un rapport sur les actions mentionnées au paragraphe III ci-dessus ; la délégation formule sur celui-ci des observations et les soumet aux commissions parlementaires compétentes.

Art. 13-V : La délégation définit son règlement intérieur.

ANNEXE 3

CODES DE LA SANTE PUBLIQUE, DE LA FAMILLE ET DE L'AIDE SOCIALE

LIVRE II, TITRE Ier, CHAPITRE V, SECTION I (11)

Art. L.176 : "Nul ne peut ouvrir ou diriger un établissement d'hospitalisation privé" recevant habituellement à titre onéreux ou gratuit, et en nombre quelconque, des femmes en état réel, apparent ou présumé de grossesse, sans avoir obtenu l'autorisation préalable du préfet.

Un règlement d'administration publique fixe les conditions d'ouverture et de fonctionnement que devront remplir les établissements visés à l'alinéa précédent.

Toute personne qui ouvre ou dirige sans autorisation un des établissements visés au présent article ou qui néglige de se conformer aux conditions de l'autorisation est punie d'une amende de 3600 F à 30000 F ; l'établissement pourra, en outre être fermé ; en cas de récidive dans les trois ans, le coupable sera puni, en outre d'un emprisonnement de six jours à deux ans, le tout sans préjudice des peines plus fortes encourues notamment du fait des crimes et délits par les articles 317,345 à 351 du Code pénal et par les articles L.647 et suivants du présent code.

ANNEXE 4

CODES DE LA SANTE PUBLIQUE, DE LA FAMILLE ET DE L'AIDE SOCIALE

LIVRE V, TITRE II, CHAPITRE Ier, SECTION I

Art. L.577 : Par dérogation à l'alinéa 1er de l'article L.575 du présent code, tous les organismes publics ou privés où sont traités les malades peuvent être propriétaires d'une pharmacie.

L'ouverture de celle-ci est subordonnée à l'octroi d'une licence délivrée par le préfet suivant la procédure prévue à l'alinéa 1er de l'article L.570. La gérance en est assurée par un pharmacien sous la surveillance et la responsabilité duquel se fait la distribution des médicaments.

Un décret en Conseil d'Etat détermine les règles applicables à la gérance des dites pharmacies ainsi qu'à la distribution directe des médicaments par le corps médical des organismes mentionnés au premier alinéa, dans certains cas, aux malades relevant de l'aide sociale.

ANNEXE 5

CODES DE LA SANTE PUBLIQUE, DE LA FAMILLE ET DE L'AIDE SOCIALE (11)

LIVRE V, TITRE III, CHAPITRE Ier, SECTION III

Art. R.5199 : Le dépôt pour visa de son diplôme tient lieu d'autorisation pour le pharmacien d'officine, mais seulement pour la préparation et la délivrance dans son officine des médicaments contenant les dites substances.

Les achats de substances du tableau B par un pharmacien d'officine ne peuvent être effectués que dans un établissement métropolitain détenteur de l'autorisation prévue à l'article R.5190 sur remise par le pharmacien de deux volets foliotés, extraits d'un carnet à souches d'un modèle déterminé pour tout le territoire par le ministre de la santé publique et de la population. La charge de l'impression et de la répartition de ces carnets incombe à l'Ordre national des pharmaciens. L'un des volets porte le nom, l'adresse de l'acheteur, sa signature, la date de la demande et le timbre de l'établissement et mentionne en toutes lettres le nom du produit et la quantité demandée.

Le second ne porte mention que des noms et adresse de l'acheteur et de la nature du médicament.

Il est renvoyé par le vendeur à l'acheteur en indiquant :

a) le numéro de sortie à son registre ;

b) les quantités réellement livrées ;

c) la date de la livraison, le timbre et la signature du vendeur.

Les pièces sont conservées par les intéressés pendant trois ans, pour être présentées à toute réquisition de l'autorité compétente.

Les produits livrés portent le numéro d'inscription au registre du vendeur.

ANNEXE 6

CODES DE LA SANTE PUBLIQUE, DE LA FAMILLE ET DE L'AIDE SOCIALE (11)

LIVRE V, TITRE III, CHAPITRE Ier, SECTION III

Art. R.5194 : Tout achat ou toute cession, même à titre gratuit, des substances du tableau B doit être inscrit sur un registre spécial coté et paraphé par le maire ou le commissaire de police.

L'autorité qui vise ce registre spécial doit se faire présenter l'autorisation délivrée à l'intéressé. Elle mentionne, sur la première page du dit registre, la date à laquelle cette autorisation a été donnée.

L'inscription sur le registre de chacune de ces opérations reçoit un numéro d'ordre qui peut s'appliquer à tous les produits contenus dans une même réception ou livraison. Elle doit être faite sans aucun blanc, rature, ni surcharge, au moment même de la réception ou de la livraison.

Elle indique les noms, profession et adresse soit de l'acheteur, soit du vendeur, ainsi que la quantité du produit avec le nom sous lequel il est inscrit au tableau B et le numéro de référence prévu à l'article R.5192.

Pour les préparations, les mêmes indications sont inscrites ainsi que la quantité de la ou des drogues simples du tableau B qui y sont contenues.

Pour l'achat ou la réception, le numéro de référence donné par le vendeur au produit livré est en outre mentionné sur le registre.

Dans le cas de revente d'un produit ou d'une préparation dans un emballage revêtu d'un cachet d'origine, le ou les numéros de référence portés sur l'étiquette d'origine sont mentionnés sur le registre.

ANNEXE 7

AVIS DU COMITE CONSULTATIF NATIONAL D'ETHIQUE SUR L'UTILISATION DE LA MIFEPRISTONE

(Rendu public le 16 Décembre 1987) (31)

"le Comité Consultatif National d'Ethique 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 antiprogestérone. Elle peut donc être utilisée comme 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, quelles 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 intéressées 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 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 des I.V.G.

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".

RU 486 Mifépristone
Mifégyne 200 mg comprimés*

BIBLIOGRAPHIE

1- 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 RU 486 buccale + Sulprostone 500 mg IM (Nalador*).

Contraception fertilité sexualité., 1989, Vol. 17, n°4, pp 307-314

2- BARRAT J., CABROL D., CHOURAQUI A.et Coll.

Interrompre la grossesse et évacuer le contenu utérin au cours du deuxième trimestre.

J. Gynécol. Obstet. Biol. Reprod., 1987, 16, pp 93-99

3- BAULIEU E.E.

Anti-hormone stéroïd hormonal activity, heat shock protein hsp 90 and receptors.

Hormone Res., 1987, 28, pp 181-195

4- BAULIEU E.E.

Contragestion with RU 486 : a new approach to postovulary fertility control.

Acta. Obstet. Gynecol. Scand. Suppl., 1989, 149, pp 5-8

5- BAULIEU E.E.

RU 486, an antiprogestin steroïd with contragestive activity in women.

In BAULIEU E.E., SEGAL S.J.

The antiprogestin steroïd RU 486 and human fertility control.

New York, Plenum Press., 1985, pp 1-25

6- BUVAT J., BRINGER J.

Induction et stimulation de l'ovulation.

Paris, Doin, 1986

7- BYGDEMAN M., SWAHN M.L.

Progesterone receptor blockage, effect on uterine contracility and early pregnancy.

Contraception, 1985, 32, pp 45-51

8- CABROL D., BOUVIER D'YVOIRE M., MERMET E., CEDART L., SUREAU C., BAULIEU E.E.

Induction du travail par la Mifépristone (RU 486) dans les morts fœtales in utéro et les interruptions thérapeutiques de grossesse. Résultats d'une étude clinique préliminaire.

Control and management of Parturition, 1986, Vol. 151, pp 259-264

9- CABROL D., BOUVIER D'YVOIRE M., MERMET E., CEDART L., SUREAU C., BAULIEU E.E.

Induction of labour with mifepristone after intra uterine fœtal death.

The Lancet, 1985, November 2, p 1019

10- CAMERON I.T., BAIRD D.T.

Early pregnancy terminaition : a comparison between vacuum aspiration and médical abortion using prostaglandin (16,16 dimethyl-trans-Δ2-PGE1 methyl ester) or the antiprogestogen RU 486.

British Journal of Obstetrics and Gynecology, 1988, Vol. 95, pp 271-276

11- CODES DE LA SANTE PUBLIQUE, DE LA FAMILLE ET DE L'AIDE SOCIALE PARIS, DALLOZ, 1985 et 1989

12- COMBARNOUS Y.

Relation structure activité des gonadotrophines.

Coll. Soc. Fr. Etudes Fertil., 1988, 26, pp 5-24

13- COUZINET B. and coll.

Terminaison of early pregnancy by the progesterone antagonist RU 486 (Miſépristone).

The New England Journal of Medicine, 1986, 315, pp 1565-1569

14- DAURELLE P.

RU 486 utilisation réelle et potentielle dans un centre d'I.V.G en FRANCE.

Thèse Pharm, Limoges, 1990

15- DE GRANDI P., GIUDICI G.

Administration orale d'un antiprogestérone (Miſépristone, RU 486) pour la préparation du col utérin à l'interruption de grossesse au cours du premier trimestre.

J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod., 1989, 18, pp 801-808

16- DELUCHE P-Y

RU 486 : La détention.

Le Moniteur Hospitalier, 4, n°29, pp 4-6

17- DOROSZ Ph.

Guide pratique des médicaments, Paris, Maloine, 10ème édition 1990

18- DUBOIS C., SILVESTRE L., ULMANN A.

La Miſépristone (RU 486) Faits et perspectives d'utilisation.

Le Concours Médical, 1989, 111, 18, pp 1021-1023

19- DUBOIS C., SILVESTRE L., ULMANN A.

Utilisation de la Miſépristone dans l'interruption volontaire de grossesse.

Press. Med., 1989, 18, pp 757-760

20- DUBOIS C., ULMANN A., AUBENY E., ELIA D., JOURDAN M.C., VAN DEN BOSCH M.C., LETON M., BAULIEU E.E.
Contragestion par le RU 486 : intérêt de l'association à un dérivé prostaglandine.
C.R. Acad. Sci. PARIS, 1988, t 306, Série III, pp 57-61

21- DUBOIS C., ULMANN A., BAULIEU E.E.
Contragestion with late luteal administration of RU 486 (Mifépristone).
Fertility and Sexuality, 1988, vol. 50, n°4, pp 593-596

22- FERNANDEZ H., DURLOT F., DUBOIS C., ULMANN A., FRYDMAN R.
Place d'un antagoniste de la progestérone RU 486 (Mifépristone) en phase lutéale avant la chirurgie endo-utérine. Résultats d'un essai thérapeutique en double aveugle.
Contracept. fertil. sexual., 1990, Vol. 18, n°1, pp. 41-43

23- FRYDMAN R., TAYLOR S., ULMAN A.
Transplacental passage of Mifépristone.
The Lancet., 1985, November 30, p. 1252

24- GARFIELD R.E., BAULIEU E.E.
The antiprogestérone stéroïd RU 486, a short pharmacological and clinical review, with emphasis on the interruption of pregnancy.
Baillière's Clinical. endocrinology and Métabolism, 1987, Vol. 1, n°1, pp. 209-213

25- GARZP V.G., LIU J., ULMANN A., BAULIEU E.E.
Effects of an antiprogesterone (RU 486) on the Hypothalamic-Hypophyseal-Ovarian-Endometrial Axis during the luteal phase of the menstrual cycle.
J. Clin. Endocr. and Metabol., 1988, Vol. 66, n°3, pp. 508-516

26- 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.

C.R. Sciences. Acad. Sci. [III], 1982, 294, p.933

27- JOURNAL OFFICIEL.

Arrêté du 28 Décembre 1988 relatif à la détention, la distribution, la dispensation et l'administration de la spécialité Mifégyne 200 mg, comprimés.

12 Janvier 1989, p. 465

28- JOURNAL OFFICIEL.

Loi n° 75-17 du 17 Janvier 1975 relative à l'interruption volontaire de la grossesse.

18 Janvier 1975, pp. 739-741

29- JOURNAL OFFICIEL.

Loi n° 79-1204 du 31 Décembre 1979 relative à l'interruption volontaire de la grossesse.

1er Janvier 1980, pp. 3-4

30- KERN G.

Précis de gynécologie.

1975, Paris, Doin, pp. 76-77

31- LABORATOIRE ROUSSEL

Mifégyne* (Mifépristone), brochure d'information scientifique.

32- LABORATOIRE ROUSSEL

Mifépristone. Brochure destinée aux expérimentateurs.

33- LAFFARGUE F., BOULOT P., LAFONT L., BADOC E., HUET J.M., HEDON B., VIALA J.L.

RU 486 et déclenchement du travail dans les interruptions du troisième trimestre de la grossesse. Etude clinique préliminaire.

J. Gynécol. Obstét. Biol. Reprod., 1988, 17, pp. 1095-1098

34- LIU J.H., GARZO G., MORRIS S., STUENKEL C., ULMANN A.

Disruption of follicular maturation and delay of ovulation after administration of the antiprogesterone RU 486.

Journal of Clinical, Endocrinology and Metabolism, 1987, Vol. 65, n°6, pp. 1135-1139

35- MARIA B.

L'antiprogestérone, les analogues de prostaglandines et l'interruption précoce de la grossesse.

Rev. Fr. Gynécol. Obstét., 1990, 85, 4, pp. 238-242

36- MARIA B.

Utilisation de la Mifépristone en prétraitement de l'interruption de grossesse du 2ème trimestre.

La Presse Médicale, 1989, 18, p. 1933

37- MARIA B., CHANEAC M., STAMPF F., ULMANN A.

Interruption précoce de la grossesse par un stéroïde antiprogestérone : la Mifépristone (RU 486).

J. Gynécol. Obstet. Biol. Reprod., 1988, 17, pp. 1089-1094

38- MARIA B., STAMPF F.

Interruption de la grossesse par l'association Mifépristone-Sulprostone.

La Presse Médicale, 1987, 16, n° 42, pp. 2128-2129

39- MAUVAIS JARVIS P.
Médecine de la reproduction.
Gynécologie endocrinienne, Paris, 19, Flammarion Médecine Sciences

40- MAUVAIS JARVIS P., COMPEL A.
Hormones et sein.
Paris, Flammarion, 1989, pp. 41-45

41- MILGROM E.
Les hormones stéroïdes : hormones aspects fondamentaux et physio-pathologiques.
1978, Hermann, pp. 222-225, 259-262, 218-219

42- MINISTERE DE LA SOLIDARITE, DE LA SANTE ET DE LA PROTECTION SOCIALE, Circulaire du 22 Février 1990, Paris.
Modalités de distribution, de dispensation et de prise en charge de la spécialité Mifégyne 200 mg, comprimés.

43- MINISTERE DE LA SOLIDARITE, DE LA SANTE ET DE LA PROTECTION SOCIALE, Circulaire du 12 Avril 1990, Paris.
Conditions de sécurité lors des interruptions de grossesse utilisant des analogues de prostaglandines.

44- MINISTERE DE LA SOLIDARITE, DE LA SANTE ET DE LA PROTECTION SOCIALE, Circulaire du 13 Avril 1990, Paris.
Autorisation de mise sur le marché rectificatif spécialité Mifégyne 200 mg*, comprimés.

45- MINISTERE DE LA SOLIDARITE, DE LA SANTE ET DE LA PROTECTION SOCIALE, Circulaire du 13 Avril 1990, Paris.
Conditions de sécurité lors des interruptions de grossesse utilisant des analogues de prostaglandines. Annexes.

46- MINISTERE DE LA SOLIDARITE, DE LA SANTE ET DE LA PROTECTION SOCIALE, Circulaire du 13 Avril 1990, Paris.
Modification de l'autorisation de mise sur le marché octroyée le 17 Juillet 1984 à la spécialité CERVAGEME 1 mg*, ovules.

47- MINISTERE DE LA SOLIDARITE, DE LA SANTE ET DE LA PROTECTION SOCIALE, Circulaire du 13 Avril 1990, Paris.
Modification de l'autorisation de mise sur le marché octroyée le 26 Novembre 1985 à la spécialité : NALADOR 500 microgrammes*, lyophilisat pour usage parentéral.

48- NEDELEC L.
Des progestatifs aux antiprogestérones.
Coll., Soc. Fr. Etudes Fertil., 1988, 26, pp. 125-143

49- NIEMAN L.K., CHROUSOS G.P., KELLNER C., SPITZ I.M., NISULA B.C., CULTER G.B., MERRIAM G.R., BARDIN C.W., LORIAUX D.
Successful treatment of Cushing's Syndrome with the glucorcorticoïd antagonist RU 486.
Journal of Clinical Endocrinology and Métabolism, 1985, vol. 21, n°3, pp. 536-540

50- NOIRY J.P.
La demande d'avortement en 1990. Comment y répondre ... et comment l'éviter ?
La Revue Prescrire, Juil. Août 1990, 10, n°98, pp. 298-303

51- Notice d'Information destinée aux PATIENTES.

52- PAPIERNIK E., ROZENBAUM H., BELAISCH-ALLART J.
Gynécologie.
1990, Paris, Flammarion, pp. 653, pp. 656, pp. 660

53- ROBERT H.G., PALMER R., BOUVY-HEYLER C., COHEN J.
Précis de Gynécologie, 2ème édition, Paris, Masson, 1979, pp. 85-90, 94-96, 247-254

54- RODGER M.W., BAIRD D.T.
Induction of thérapeutic abortion in early pregnancy with Mifépristone in combination with prostaglandin pessary.
The LANCET, Déc. 19, 1987, pp. 1415-1418

55- SCHAISON G., GEORGE M., LESTRAT N., REINBERG A., BAULIEU E.E.
Effects of the antiprogesteron stéroïd RU 486 during midluteal phase in normal women.
Journal of clinical endocrinology and métabolism, 1985, vol. 61, n°3, pp. 484-489

56- SCHORDERET M. and Coll.
PHARMACOLOGIE. Des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques.
Paris, Frisson-Roche, 1989, pp. 918

57- SEDAOUN M.
La contragestion en phase lutéale par le RU 486.
Thèse Méd., Paris, 1986, n°124

58- SHELDON J., SEGAL Ph. D.
Mifépristone (RU 486).
N. Engl. J. Méd. 1990, 322, pp. 691-692

59- SILVESTRE et Coll.
Voluntary interruption of pregnancy with Mifépristone (RU 486) and a prostaglandin analogue. A large scale french experience.
N. Engl. J. Méd. 1990, 322, pp. 645-648

60- SITRUK-WARE R. and Coll.

The use of the antiprogestin RU 486 (Miférpristone).

Contraception, 1990, Vol. 41, n°3, pp. 221-241

61- STROPPA S.

Œstrogènes et Antiœstrogènes : aspects chimiques et synthétiques.

Thèse Pharm., Reims, 1984, n°528

62- TREISSER A.

Physiologie de la grossesse normale.

La Revue du Praticien, 1990, 40, n°1, pp. 60-64

63- ULMANN A., DUBOIS C.

Antiprogesterones in obstetrics, ectopic pregnancies and gynaecological malignancy.

Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynaccology, 1988, Vol. 2, n°3, pp. 631-638

64- ULMANN A., DUBOIS C.

Clinical trials with RU 486 (Miférpristone) : An update.

Acta Obstet. Gynecol. Scand Suppl, 1989, 149, pp. 9-11

65- ULMANN A., TEUTSCH G., PHILIBERT D.

La pilule de demain une anti-hormone.

Pour la Science, 1986, ,n°100, pp. 64-73

66- URQUHART D.R., BAHZAD C., TEMPLETON A.A.

Efficacy of antiprogestin miférpistone (RU 486) prior to prostaglandin termination of pregnancy.

Human Reproduction, 1989, vol. 4, n°2, pp. 202-203

67- Dictionnaire VIDAL, Paris, Edition 1990.

68- VUILLARD E., TABOURY J.

Guide pratique d'échographie gynécologique et obstétricale.

1983, Paris, Masson, pp. 41-42

69- YEN S.C., GARZOG., LIU J.

Lutéal contraception.

Contraception, 1987, Suppl. Vol. 36, pp. 13-25

70- Absence d'auteur

Mifégyne 200 mg.

La Revue Prescrire, Juil. Août 1990, 10, n°98, pp. 286-287

TABLE DES MATIERES

PLAN p.11

INTRODUCTION p.22

PREMIERE PARTIE p.24

1-PHYSIOLOGIE DU CYCLE MENSTRUEL NORMAL ET DEBUT DE GROSSESSE p.25

1-1-LE CYCLE MENSTRUEL p.25

1-1-1- PHASE FOLLICULAIRE p.26

1-1-2-MECANISMES DE L'OVULATION p.26

1-1-3-PHASE LUTEALE p.27

1-2-LE DEBUT DE GROSSESSE p.29

1-2-1-FECONDATION ET NIDATION p.29

1-2-1-1-La fécondation p.29

1-2-1-2-La nidation p.29

1-2-2-MECANISMES HORMONAUX p.30

2-STRUCTURE, MECANISME D'ACTION ET ROLE DES HORMONES .. p.34

2-1-L'AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSO-GONADIQUE p.34

2-1-1-LA LHRH p.34

2-1-1-1-Structure p.34

2-1-1-2-Mécanisme d'action p.34

2-1-1-3-Rôle de la LHRH p.35

2-1-2-LES GONADOTROPHINES OU GONADOSTIMULINES..... p.35

2-1-2-1-Structure..... p.36

2-1-2-2-Mécanisme d'action et rôle des gonadotrophines ... p.36

2-2-LES HORMONES STEROÏDES SEXUELLES p.37

2-2-1-BIOSYNTHESE p.37

2-2-1-1-Synthèse de la prégnénolone..... p.38

2-2-1-2-Synthèse de la progestérone p.38

2-2-1-3-Synthèse des œstrogènes..... p.39

2-2-2-TRANSPORT ET METABOLISME p.41

2-2-3-MECANISME D'ACTION..... p.41

2-2-4-ACTION DES ŒSTROGENES p.44

2-2-4-1-Au niveau de l'utérus en général et de l'endomètre en particulier..... p.44

2-2-4-2-Au niveau du myomètre p.44

2-2-4-3-Au niveau du col utérin p.44

2-2-4-4-Au niveau du vagin..... p.45

2-2-4-5-Au niveau des trompes p.45

2-2-4-6-Au niveau des glandes mammaires p.45

2-2-4-7-Sur la sphère extra-génitale..... p.45

a -Au niveau de l'hypophyse..... p.45

b-Autres actions..... p.46

2-2-5-ACTIONS DE LA PROGESTERONE p.46

2-2-5-1-Dans le contrôle de l'ovulation p.46

2-2-5-2-Dans la nidation et le maintien de la gestation p.47

2-2-5-3-Au niveau de l'endomètre p.48

2-2-5-4-Au niveau du myomètre p.48

2-2-5-5-Au niveau du col utérin et du vagin p.49

a-Au niveau du col utérin p.49

b-Au niveau du vagin p.49

2-2-5-6-Au niveau des glandes mammaires p.49

2-2-5-7-Actions générales de la progestérone p.49

a-Au niveau du système nerveux central p.49

b-Activité anti-minéralocorticoïde p.50

c-Autres activités p.50

3-L'INTERRUPTION VOLONTAIRE DE GROSSESSE (I.V.G) : LES TECHNIQUES DISPONIBLES ET L'ASPECT LEGISLATIF p.51

3-1-LA CONTRACEPTION DU LENDEMAIN OU CONTRACEPTION HORMONALE POST-COITALE p.51

3-1-1-PRINCIPE p.51

3-1-2-RESULTATS p.52

3-2-LE DISPOSITIF INTRA-UTERIN (D.I.U) p.52

3-2-1-PRINCIPE p.52

3-2-2-RESULTATS p.52

3-3-L'ASPIRATION ENDO-UTERINE PRECOCE OU MINI ASPIRATION p.53

3-3-1-PRINCIPE..... p.53

3-3-2-RESULTATS..... p.53

3-4-L'ASPIRATION PAR LA METHODE KARMAN..... p.54

3-4-1-PRINCIPE..... p.54

3-4-2-REALISATION TECHNIQUE DE LA METHODE..... p.54

3-4-3-RESULTATS..... p.55

3-5-ASPECT LEGISLATIF..... p.57

DEUXIEME PARTIE..... p.58

1 - STRUCTURE CHIMIQUE, PHARMACOCINETIQUE, TOXICOLOGIE, PHARMACOLOGIE ET MECANISME D'ACTION CELLULAIRE DE LA MIFEPRISTONE (RU 486 ou Mifégyne*)..... p.59

1-1-CHIMIE STRUCTURALE ET GALENIQUE..... p.59

1-1-1-CHIMIE STRUCTURALE..... p.59

1-1-2-GALENIQUE..... p.60

1-2-PHARMACOCINETIQUE HUMAINE..... p.60

1-2-1-BIODISPONIBILITE ET CONCENTRATION PLASMATIQUE..... p.61

1-2-2-FIXATION PROTEIQUE. DISTRIBUTION..... p.62

1-2-3-METABOLISME..... p.62

1-2-4-ELIMINATION..... p.62

1-2-5-ETUDE DU PASSAGE TRANSPLACENTAIRE..... p.64

1-3-ETUDE TOXICOLOGIQUE..... p.64

1-3-1-TOXICITE AIGUE..... p.64

1-3-2-TOXICITE CHRONIQUE..... p.65

1-3-2-1-Etude chez le rat..... p.65

1-3-2-2-Etude chez le singe..... p.65

1-3-3-ETUDE DU POTENTIEL TERATOGENE..... p.65

1-3-4-TOXICOLOGIE GENETIQUE ET MUTAGENICITE..... p.66

1-3-5-CONCLUSION DE L'ETUDE TOXICOLOGIQUE..... p.66

1-4-ETUDE PHARMACOLOGIQUE..... p.66

1-4-1-ETUDE PHARMACOLOGIQUE CHEZ L'ANIMAL..... p.66

1-4-1-1-Intéraction avec les récepteurs stéroïdiens : affinités relatives de liaison (ARL)..... p.66

1-4-1-2-Activité anti-progestérone..... p.67

1-4-1-3-Activité anti-glucocorticoïde..... p.67

1-4-1-4-Activité anti-androgène..... p.68

1-4-1-5-Autres activités..... p.68

1-4-2-ETUDE PHARMACOLOGIQUE HUMAINE..... p.68

1-4-2-1-Activité anti-progestérone..... p.68

a-Au niveau de l'endomètre..... p.68

b-Au niveau du muscle utérin..... p.69

1-4-2-2-Effet lutéolytique de la Mifépristone..... p.69

a-Administration en phase lutéale précoce ou moyenne..... p.69

b-Administration lutéale tardive..... p.69

c-Mécanisme de l'effet lutéolytique..... p.71

1-4-2-3-Effet agoniste de type progestomimétique..... p.71

1-4-2-4-Activité anti-glucocorticoïde..... p.71

Conclusion..... p.72

1-5-MECANISME D'ACTION DE LA MIFEPRISTONE AU NIVEAU CELLULAIRE p.73

2-UTILISATION DE LA MIFEPRISTONE (MIFEGYNE*) ALIAS RU 486 DANS L'INTERRUPTION VOLONTAIRE DE GROSSESSE..... p.75

2-1-INTRODUCTION..... p.75

2-2-NOTIONS DE DIAGNOSTIC PRECOCE DE LA GROSSESSE p.76

2-2-1-DIAGNOSTIC CLINIQUE p.76

2-2-2-DIAGNOSTIC ECHOGRAPHIQUE p.77

2-2-2-1-avant 5 semaines d'aménorrhée..... p.77

2-2-2-2-de 5 à 6 semaines d'aménorrhée..... p.78

2-3-UTILISATION DE LA MIFEPRISTONE SEULE..... p.79

2-4-UTILISATION DE LA MIFEPRISTONE ASSOCIEE A UN ANALOGUE DE PROSTAGLANDINE p.81

2-4-1-LE GEMEPROST (CERVAGEME 1 MG*)..... p.81

2-4-1-1-Pharmacologie p.81

2-4-1-2-Eléments de pharmacocinétique humaine p.82

2-4-1-3-Indications thérapeutiques..... p.82

a-En gynécologie..... p.82

b-En obstétrique p.82

2-4-1-4-Contre-indications et précautions d'emploi..... p.83

a-Contre-indications..... p.83

b-Précautions d'emploi..... p.83

2-4-1-5-Effets indésirables..... p.83

2-4-1-6-Interactions médicamenteuses p.84

2-4-2-LA SULPROSTONE (Nalactor 500*) p.84

2-4-2-1-Pharmacologie p.84

2-4-2-2-Eléments de pharmacocinétique..... p.84

2-4-2-3-Indications thérapeutiques p.85

2-4-2-4-Contre-indications et précautions d'emploi..... p.85

a-Contre-indications..... p.85

b-Précautions d'emploi..... p.86

2-4-2-5-Effets indésirables..... p.86

2-4-2-6-Intéractions médicamenteuses p.86

2-4-3-INTERET DE L'ASSOCIATION RU 486 ET PROSTAGLANDINES..p.87

2-5-ASSOCIATION MIFEPRISTONE-ANALOGUE DE PROSTAGLANDINE. ETUDES ET RESULTATS..... p.88

2-5-1-ETUDE CLINIQUE A PROPOS DE 353 CAS D'I.V.G..... p.88

2-5-1-1-Présentation de l'étude..... p.88

2-5-1-2-Résultats..... p.88

2-5-1-3-Comparaison de cette méthode avec l'aspiration.... p.90

2-5-1-4-Comparaison avec un protocole utilisant une dose moindre de Nalador* (250 mg IM)..... p.91

2-5-2-ETUDE CLINIQUE MENEE DANS 73 CENTRES D'I.V.G..... p.91

2-5-2-1-Caractéristiques..... p.91

2-5-2-2-Résultats..... p.92

2-5-3-L'ACCEPTABILITE DE LA METHODE MEDICAMENTEUSE..... p.95

2-6-MECANISME D'INTERRUPTION DE GROSSESSE PAR LA MIFEPRISTONE..... p.95

2-6-1-SEQUENCE DES EVENEMENTS APRES ADMINISTRATION DU RU 486 EN DEBUT DE GROSSESSE..... p.97

2-6-2-COMPARAISON DES TECHNIQUES MEDICAMENTEUSES ET DE L'ASPIRATION..... p.98

2-7-DEROULEMENT PRATIQUE DE LA METHODE..... p.99

2-7-1-JOUR 0=JOUR DE LA PREMIERE CONSULTATION..... p.99

2-7-2-JOUR 7=UNE SEMAINE PLUS TARD, DEUXIEME ETAPE..... p.99

2-7-3-JOUR 9=ADMINISTRATION DE LA PROSTAGLANDINE..... p.100

2-7-4-JOUR 15-19=CONSULTATION DE CONTROLE..... p.101

2-7-5-ETUDE DU PRODUIT D'EXPULSION..... p.101

2-8-CONTRE-INDICATIONS, MISE EN GARDE, PRECAUTIONS D'EMPLOI, EFFETS INDESIRABLES, INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES, POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION..... p.102

2-8-1-CONTRE INDICATIONS..... p.102

2-8-2-MISE EN GARDE..... p.103

2-8-3-PRECAUTIONS D'EMPLOI..... p.104

2-8-4-EFFETS INDESIRABLES..... p.105

2-8-5-INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES..... p.107

2-8-6-POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION..... p.107

2-8-7-SURDOSAGE p.107

2-9-MODALITES DE DISTRIBUTION, DE DISPENSATION ET DE PRISE EN CHARGE DE LA SPECIALITE MIFEGYNE 200 mg* comprimés p.108

2-9-1-OBLIGATION DU FABRICANT ET DES DISTRIBUTEURS EN GROS DE LA SPECIALITE MIFEGYNE 200 mg* comprimés p.109

2-9-2-ACHAT-DISTRIBUTION p.110

2-9-3-MODALITES D'UTILISATION p.112

2-9-4-PRISE EN CHARGE..... p.113

TROISIEME PARTIE..... p.114

1-PERSPECTIVES D'UTILISATION DU RU 486 : MIFEPRISTONE (STADE EXPERIMENTAL) p.115

1-1-INDUCTION DU TRAVAIL PAR LA MIFEPRISTONE DANS LES MORTS FŒTALES IN-UTERO ET LES INTERRUPTIONS THERAPEUTIQUES DE GROSSESSE p.115

1-1-1-INDUCTION DU TRAVAIL PAR LA MIFEPRISTONE APRES MORT FŒTALE IN-UTERO..... p.116

1-1-2-DECLENCHEMENT DU TRAVAIL PAR LA MIFEPRISTONE DANS LES INTERRUPTIONS DU TROISIEME TRIMESTRE DE LA GROSSESSE..... p.117

1-2-L'INTERCEPTION LUTEALE TARDIVE..... p.119

1-3-UTILISATION DE LA MIFEPRISTONE DANS LA PREPARATION CERVICALE AUX GESTES ENDO-UTERINS..... p.122

1-4-UTILISATION DE LA MIFEPRISTONE EN PHASE LUTEALE AVANT LA CHIRURGIE ENDO-UTERINE.....p.125

1-5-INDUCTION DU TRAVAIL PAR LA MIFEPRISTONE AU TERME DE LA GROSSESSE.....p.127

1-6-UTILISATION DE LA MIFEPRISTONE DANS LE TRAITEMENT DES TUMEURS CONTENANT DES RECEPTEURS DE LA PROGESTERONE : ASPECT PARTICULIER AU TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN.....p.128

1-7-UTILISATION DE LA MIFEPRISTONE DANS LE TRAITEMENT DU SYNDROME DE CUSHING.....p.130

1-7-1-SYNDROME DE CUSHING : CLINIQUE ET ETHIOLOGIE.....p.130

1-7-1-1-Sur le plan clinique.....p.130

1-7-1-2-Sur le plan étiologique.....p.131

1-7-2-SYNDROME DE CUSHING : TRAITEMENTS.....p.131

1-8-MIFEPRISTONE ET GROSSESSES EXTRA-UTERINES.....p.133

CONCLUSION.....p.134

ANNEXES.....p.136

ANNEXE 1 : Loi n°75-17 du 17 Janvier 1975 relative à l'interruption volontaire de la grossesse.....p.137

ANNEXE 2 : Loi n°79-1204 du 31 Décembre 1989 relative à l'interruption volontaire de la grossesse.....p.145

ANNEXE 3 : Code de la santé publique. Art. L.176.....p.151

ANNEXE 4 : Code de la santé publique. Art. L.577.....p.152

ANNEXE 5 : Code de la santé publique. Art. R.5199.....p.153

ANNEXE 6: Code de la santé publique. Art. R.5194.....p.154

ANNEXE 7 : avis du Comité Consultatif National d'éthique sur l'utilisation de la Mifépristone.....p.155

BIBLIOGRAPHIE.....p.156

TABLE DES MATIERES.....p.167

DELUCHE (Pierre-Yves). — La mifépristone : utilisation thérapeutique en 1991 et perspectives d'avenir. — 179 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Pharm. ; Limoges ; 1991).

RESUME :

En 1980, dans le cadre de recherches sur les stéroïdes à activité anti-hormonale, le Professeur Baulieu et les chimistes du groupe Roussel-Uclaf ont découvert le RU 486 (MIFEPRISTONE;MIFEGYNE 200 mg ®). La mise en évidence de ses propriétés, notamment celle d'être un antagonisme compétitif de la progestérone, a conduit à proposer son utilisation comme agent de contrôle de la fertilité chez la femme.

Légalisée depuis 1975, l'I.V.G. fait aujourd'hui officiellement partie du paysage médical et socio-culturel français.

L'association de la MIFEPRISTONE à un analogue des prostaglandines constitue une alternative médicale à l'aspiration utérine pour l'interruption de grossesse intra-utérine. La rançon de cette technique est essentiellement jusqu'ici l'allongement du temps d'expulsion et parfois des douleurs pelviennes.

Les femmes doivent être informées de ces différents aspects afin de choisir en toute liberté la méthode qui leur convient le mieux dans un acte qui, moralement, est toujours douloureux. En effet, quelle que soit la technique, aussi sophistiquée soit-elle, elle ne résout pas le grave problème éthique posé par l'I.V.G. à la femme, au médecin et à la société. Actuellement, de nombreuses études expérimentales tendent à prouver que la MIFEPRISTONE, grâce à ses propriétés pharmacologiques, peut dans un avenir proche être une thérapeutique viable dans divers domaines.

MOTS CLES :

— Mifépristone.
— RU 486.
— Interruption volontaire de grossesse.

JURY : Président : Monsieur le Professeur J. BUXERAUD.
Juges : Monsieur le Professeur J.-L. BENEYTOUT.
Monsieur le Docteur P. GAILLARD.
Madame C. CAZALS, Pharmacien.
Membre Invité : Monsieur le Docteur G. AUBARD.