

■ L E S A M I S D E ■
l'École de Paris

<http://www.ecole.org>

**Séminaire
Vie des Affaires**

*organisé grâce aux parrains
de l'École de Paris :*

Accenture
Air Liquide*
ANRT
AtoFina
Caisse Nationale des Caisses
d'Épargne et de Prévoyance
CEA
Chambre de Commerce
et d'Industrie de Paris
CNRS
Cogema
Conseil Supérieur de l'Ordre
des Experts Comptables
CRG de l'École polytechnique
Danone
Deloitte & Touche
DiGITIP
École des mines de Paris
EDF & GDF
Entreprise et Personnel
Fondation Charles Léopold Mayer
pour le Progrès de l'Homme
France Télécom
FVA Management
Hermès
IBM
IDRH
IdVectoR*
Lafarge
Lagardère
Mathématiques Appliquées
PSA Peugeot Citroën
Renault
Saint-Gobain
SNCF
Socomine*
THALES
TotalFina Elf
Usinor

*Uniquement pour le séminaire
Ressources Technologiques et Innovation

(liste au 1^{er} janvier 2001)

*L'Association des Amis de l'École de Paris du management organise des débats et en diffuse
des comptes rendus ; les idées restant de la seule responsabilité de leurs auteurs.
Elle peut également diffuser les commentaires que suscitent ces documents.*

**SCIENCE, ÉTHIQUE ET INDUSTRIE
L'affaire du RU 486**

par le

Docteur Édouard SAKIZ
Président du conseil de surveillance de Roussel Uclaf

Séance du 4 Avril 1997
Compte rendu rédigé par Lucien Claes

Bref aperçu de la réunion

La découverte du RU 486, molécule permettant d'interrompre le processus de la grossesse, fut d'abord saluée comme un événement exceptionnel par le monde scientifique et médical, mais devint ensuite l'enjeu d'un phénoménal débat éthique, au point de relancer la guerre de l'avortement. Roussel Uclaf et Hoechst, son principal actionnaire, n'ont jamais pu trouver la bonne méthode pour commercialiser ce médicament. Impliqué dans ce projet dès son origine, et en ayant toujours assuré l'entière responsabilité, Édouard Sakiz continue, contre vents et marées, à songer aux deux cent mille femmes qui meurent chaque année dans le monde, des suites catastrophiques d'un avortement "chirurgical" plus ou moins clandestin.

EXPOSÉ

Un médicament répond essentiellement à deux exigences : l'efficacité et l'innocuité. Dans le cas du RU 486 une troisième dimension, éthique celle-là, a occupé le devant de la scène. Elle a occulté en grande partie la véritable innovation scientifique que ce produit représente. Il est extrêmement rare de voir une découverte scientifique de cette importance interférer à ce point avec les convictions sociales, idéologiques, politiques, et religieuses de tant de personnes, d'associations, d'administrations ou de gouvernements.

Dans le domaine de la fertilité, le RU 486 est pour le monde scientifique et médical la plus grande découverte depuis la création de la pilule contraceptive. Ses multiples applications dépassent largement le cadre du contrôle des naissances. Son chiffre d'affaires prévisionnel s'exprime en milliards de francs. Et pourtant, depuis dix-sept ans que cette molécule a été découverte, nous n'avons jamais pu trouver la bonne méthode pour la commercialiser et la mettre à la disposition des femmes.

La synthèse des stéroïdes

Un stéroïde est une molécule constituée de trois cycles hexagonaux et d'un cycle pentagonal. Aux différents angles, qui sont des atomes de carbone, se branchent des chaînes latérales qui modifient très profondément l'activité de la molécule. Les hormones de l'ovaire, des testicules, de la surrénale, sont toutes des stéroïdes. C'est dire combien cette famille chimique joue un rôle important dans l'organisme.

La synthèse de la cortisone est une illustration du grand savoir-faire des chimistes de Roussel Uclaf dans ce domaine. Identifiée en 1936, cette molécule sécrétée par nos glandes surrénales, est une hormone vitale pour l'organisme et un médicament d'une stupéfiante activité thérapeutique. Avec les antibiotiques, c'est en médecine la plus grande découverte de tous les temps, mais comme c'est toujours le cas, son application pratique exigera plusieurs années.

En 1948, dès l'annonce des premiers résultats cliniques - d'ailleurs spectaculaires - de la cortisone, et pour pouvoir la commercialiser, tous les chimistes pharmaceutiques du monde ont essayé de l'obtenir industriellement par hémisynthèse, c'est-à-dire en modifiant une structure moléculaire déjà existante et assez proche du produit recherché. La première hémisynthèse de la cortisone fut réalisée par le professeur Sarret en partant de l'extrait d'une plante mexicaine dont la structure est proche de celle des stéroïdes, et en y ajoutant et soustrayant ensuite certains éléments.

Mais les chimistes de Roussel Uclaf, en partant de bile de bœuf, ont réalisé une hémisynthèse beaucoup plus rentable industriellement par une voie tout à fait originale et unique. Ils ont ensuite réalisé une deuxième prouesse en parvenant à synthétiser *totalem*ent des stéroïdes, c'est-à-dire en partant de zéro et en assemblant les uns aux autres les constituants du produit, comme on assemble les pièces d'un jeu de mécano. Aujourd'hui Roussel Uclaf est la seule firme au monde capable de produire et de commercialiser des stéroïdes résultants d'une synthèse totale.

Quand l'éthique entre en scène

L'éthique a interféré pour la première fois dans la vie scientifique et industrielle du groupe à l'occasion de la création de la pilule contraceptive. C'est Gregory Pincus qui a eu la première fois l'idée d'empêcher l'ovulation en bloquant les hormones hypophysaires. Ce blocage était obtenu en administrant un œstrogène avec une progestérone. Mais alors que l'œstrogène

passait par voie orale, la progestérone devait être injectée. Il était évidemment utopique d'imaginer une méthode contraceptive avec des injections quotidiennes et ce, pendant des années. Il fallait donc trouver le moyen de faire aussi passer la progestérone par voie orale. Grâce à l'aide de chimistes, en particulier de Carl Djerassi, Pincus a fait une grande découverte en 1958 : il a montré que si on enlevait la chaîne latérale qui se trouve sur le carbone numéro 19 d'une molécule progestéronique, on obtenait des molécules qui étaient résorbées parfaitement par la voie orale. Les chimistes les appelèrent des *norstéroïdes*. La compétition pouvait commencer, et tous les chimistes du monde se sont mis à faire des molécules pour obtenir des contraceptifs. Roussel Uclaf dominait déjà le marché par ses ventes de stéroïdes et avait en plus des chimistes capables de rivaliser avec les meilleurs dans le monde. On pensait que le groupe détenait tous les atouts pour réaliser les molécules les plus efficaces et maintenir sa position dominante.

Il a fallu vite déchanter. Le directeur des recherches de l'époque, le professeur Léon Velluz, un catholique intégriste, a interdit aux chercheurs de Roussel Uclaf tous travaux chimiques et toutes expérimentations biologiques dans le domaine de la contraception. Les milliards de francs tout à fait accessibles à Roussel Uclaf s'envolaient, la conception éthique d'un seul homme privait le groupe d'une très grande renommée mondiale et d'un marché étendu.

L'hormone de la grossesse

Quand je suis arrivé dans le groupe en 1966, le professeur Étienne Baulieu était déjà conseiller du président Jean-Claude Roussel ; nous avons eu des carrières parallèles et nous étions absolument d'accord pour intensifier chez Roussel Uclaf l'endocrinologie, la science des hormones. Mais il fallait trouver une méthode originale pour le contrôle de la fertilité. Nous avons alors commencé à mettre en place une collaboration étroite entre Gregory Pincus à la Worcester Foundation, près de Boston, Étienne Baulieu et son laboratoire de l'INSERM à Bicêtre, et les équipes de Roussel Uclaf.

Le cycle menstruel de la femme dure environ vingt-huit jours. C'est dès le quatorzième ou le quinzième jour après l'apparition des règles qu'un ovule, libéré par l'ovaire, s'achemine à travers la trompe vers l'utérus. Si au cours de ce trajet, l'ovule est pénétré par un spermatozoïde, il y a fécondation ; l'œuf fécondé arrive dans l'utérus et s'implante dans sa paroi : c'est la nidation. Toute modification, même légère, de ce processus extrêmement précis rend l'œuf non viable. Il fallait donc trouver le moyen d'interférer avec cet enchaînement marquant le début de la grossesse sans être obligé d'administrer tous les jours des hormones aux femmes.

La progestérone est l'hormone de la grossesse. Elle prépare la muqueuse utérine pour la nidation ainsi que la nidation elle-même, elle prépare le placenta, elle empêche les contractions précoces du muscle de l'utérus qui éjecteraient l'embryon, elle empêche enfin une dilatation prématurée du col. Sans progestérone, il n'y a pas de grossesse.

L'hormone - sécrétée par une glande - est un messenger qui va transmettre une information à une cellule spécifique en s'y accrochant à un emplacement que les biologistes appellent *récepteur*. Chaque hormone a son récepteur spécifique. Plus l'hormone a un degré d'affinité élevé pour son récepteur, plus elle est active sur l'organisme. Si nous savions créer une molécule chimique, dont la configuration spatiale soit suffisamment identique à la progestérone pour qu'elle se fixe sur son récepteur spécifique, mais assez différente pour qu'aucun message ne soit transmis, alors nous disposerions d'une *anti-hormone* capable d'empêcher l'action de la progestérone, tout simplement en occupant ses récepteurs.

Une découverte extraordinaire

Nous avons donc cherché cette anti-hormone. Parmi les milliers de molécules que nous avons étudiées, celle qui portait les numéros 38 486 a été la bonne ! Nous l'avons nommée RU 486.

C'est un norstéroïde dont le degré d'affinité pour son récepteur est plus élevé que celui de la progestérone elle-même, mais qui ne joue strictement aucun autre rôle dans l'organisme. Si donc nous administrons du RU 486, tous les récepteurs de la progestérone sont envahis par cette molécule, ne permettant à aucune molécule de progestérone de s'y fixer : cela signifie que le RU 486 va interférer dans tous les processus où la progestérone joue un rôle, et notamment dans la gestation.

Nombre d'endocrinologistes considéraient utopique cette idée d'une molécule se fixant à la place de la progestérone et qui n'aurait pas d'effet du tout. C'est pourquoi la découverte de cette première véritable anti-hormone a fait un bruit extraordinaire dans le monde scientifique et médical. Mais, quelques années plus tard, elle devait être l'enjeu d'un débat éthique encore plus mondial et encore plus phénoménal.

Après le calme...

Au cours des premières années de l'expérimentation, nous avons pu travailler normalement, et nous avons mis au point un protocole encore appliqué actuellement :

- la patiente reçoit le RU 486 en présence du médecin ;
- elle revient après 48 heures pour une administration de prostaglandine par voie orale ;
- elle reste en clinique pendant deux ou trois heures, c'est-à-dire jusqu'à l'expulsion de l'œuf, en réalité un gros caillot de sang accompagné de saignements ;
- elle revient huit jours plus tard pour vérifier que tout s'est passé convenablement.

Il y a 2 % de cas où la grossesse continue, le plus souvent parce que l'expulsion n'a pas été totale, et il faut alors réaliser un avortement par aspiration. La rigidité du protocole permet d'éviter que les femmes aient finalement un enfant après avoir pris le produit. Je suis persuadé que si c'était le cas, le RU 486 - son unique administration étant de courte durée - n'aurait aucun effet sur le fœtus. Mais comme il arrive que des enfants naissent avec des malformations, le risque existe tout autant pour une parturiente ayant pris le RU 486 et, bien évidemment, si le cas se présentait, on accuserait le produit.

Jusqu'à aujourd'hui, environ deux cent cinquante mille femmes ont suivi ce protocole dont les effets secondaires sont vraiment minimes, essentiellement un saignement plus ou moins marqué, comme dans un avortement spontané.

Mais ce produit peut être utile dans d'autres cas, par exemple quand le fœtus meurt avant terme *in utero*, ou pour dilater le col avant l'accouchement et le faciliter en le déclenchant plus vite. Il est probablement efficace dans certains types de cancer hormonaux-dépendants du sein et de l'ovaire, ou dans certains types de méningiomes. L'affaire de l'avortement a tellement été au cœur du débat qu'elle a empêché le développement de ces autres applications.

L'OMS¹, et le *Population Council*² - un organisme américain à but non lucratif -, qui s'occupent surtout des problèmes de santé des pays du tiers monde, ont signé avec nous des contrats qui nous donnaient accès au secteur public des pays en développement. De son côté,

¹ Organisation Mondiale de la Santé.

² Le *Population Council* ne s'occupe que de contrôle de la fertilité (*Birth Control*)

le comité d'éthique français - constitué de personnalités éminentes du monde scientifique et médical - ayant donné son feu vert, nous avons obtenu en septembre 1988 l'autorisation de mettre le RU 486 sur le marché. C'est à ce moment-là que l'orage a éclaté.

... la tempête

Depuis 1974, date de la loi de Simone Weil, l'avortement était admis et plus personne n'en parlait. Brutalement, des associations ont profité de l'arrivée de ce produit pour relancer la guerre anti-avortement, mais sans raison nouvelle, puisque la diffusion du produit était strictement réservée aux centres spécialisés, et seulement pour une alternative médicale à une intervention chirurgicale.

Le débat a été profondément influencé par des réactions venant particulièrement de quatre origines :

1) La religion. Le cardinal Lustigier a qualifié le produit de *poison pour le fœtus*. La coïncidence de la sortie du film de Martin Scorsese *La dernière tentation du Christ*, et l'explosion d'une bombe dans le cinéma qui le projetait, ont mis de l'huile sur le feu.

2) Les associations anti-avortement. Leurs adhérents sont peu nombreux, mais extrêmement actifs et très bruyants. Nous avons reçu des pétitions et des menaces ; il y a eu des défilés devant notre siège social du boulevard des Invalides ; des assemblées générales ainsi que des réunions avec les analystes financiers ou des journalistes ont été perturbées ; les murs de ma maison ont été badigeonnés : "assassin", "génocide", etc.

3) Le personnel de Roussel Uclaf. Certains des cadres et des employés commençaient à être troublés par ce qui se passait à l'extérieur. Des ouvriers que je rencontrais dans l'usine m'interrogeaient : "est-il vrai que nous tuons des bébés ?" et une partie du personnel, au début très fier de cette découverte, ne savait plus quoi penser.

4) Hoechst, notre actionnaire majoritaire. Le groupe allemand Hoechst n'était jamais intervenu jusque-là dans le développement de Roussel Uclaf. Nous choisissons nos sujets de recherche, nous développons nos produits, en un mot nous faisons notre stratégie. Et de façon totalement inattendue, le président, le professeur Hilger, un catholique convaincu, a déclaré publiquement que ce produit était contre son éthique, contre celle de sa société et que Hoechst ne commercialiserait jamais le RU 486.

Des décisions brutales

Devant cet ensemble de réactions, nous avons nous-mêmes décidé de suspendre la distribution du produit, à seule fin de voir comment réagiraient tous ceux et toutes celles qui, de par le monde, y étaient extrêmement favorables. Les réactions ont dépassé très largement tout ce que nous pouvions espérer : il y a eu une avalanche de pétitions et de menaces de boycott si on ne commercialisait pas le produit ; j'ai reçu par porteur spécial, en provenance d'un congrès qui se déroulait à Rio de Janeiro, un énorme rouleau de papier avec plus de mille signatures de scientifiques éminents, demandant de remettre le produit en circulation ; des associations, en particulier des associations féministes américaines, se sont déchaînées, mais c'est surtout notre ministre de la Santé - Claude Évin - qui a clos le débat en déclarant : "cette molécule n'appartient pas seulement à la société qui l'a découverte mais elle est aussi la propriété morale des femmes", moyennant quoi il nous a mis en demeure de redistribuer le produit.

En tant que firme industrielle, nous considérons déjà qu'il n'était pas de notre ressort d'arbitrer un débat de cette importance. Comme le ministre de la Santé, conscient de ses responsabilités, nous ordonnait de remettre le produit sur le marché, nous avons obéi. Dans

la foulée, nous l'avons commercialisé dans deux autres pays où il n'y avait presque pas de débat sur l'avortement : l'Angleterre et la Suède. C'est à ce moment-là que nous avons reçu de notre actionnaire majoritaire l'interdiction formelle et définitive de commercialiser ce produit dans un quelconque autre pays.

Les bonnes conditions d'une diffusion

Malgré tout, nous nous sommes préparés à sa diffusion au cas où, dans le futur, il serait à nouveau possible de le commercialiser, et nous avons établi la liste des conditions requises pour pouvoir entrer en négociation avec un pays demandeur, à savoir :

- l'autorisation légale de l'avortement dans le pays ;
- l'acceptation par la majorité du public, c'est-à-dire qu'il n'y ait pas, comme aux États-Unis, un débat susceptible de déclencher une guerre civile ;
- la formulation d'une demande officielle par des instances reconnues ;
- l'existence d'un circuit bien contrôlé ;
- la disponibilité d'une prostaglandine ;
- la garantie du suivi des patientes.

L'avortement dans le monde

Dans l'ensemble du monde il n'y a donc que trois pays qui disposent actuellement du RU 486. Et pourtant ce produit aurait pu être d'une grande utilité dans beaucoup d'autres, car le monde vit une situation catastrophique liée au problème de la fertilité. S'il y a cent cinquante millions de naissances par an, il y a aussi soixante millions d'avortements provoqués, dont plus de vingt-cinq millions sont illégaux. Ce sont surtout ces derniers qui causent le décès de deux cent mille femmes par an.

Aux États-Unis, où l'avortement est légal, il y a chaque année un million et demi d'avortements. Au Brésil, où il est interdit, il y en a quatre millions : on peut imaginer les conséquences ! En Chine, l'origine de l'avortement se perd dans la nuit des temps ; on trouve trace de ce procédé dans des archives datant de trois mille ans avant notre ère. En Russie, il y en a sept millions, comme en Inde. Au Bangladesh, pays très pauvre, il y a chaque année un million de femmes qui essaient de se faire avorter, avec les faibles moyens mis à leur disposition, aux mains d'imposteurs et de charlatans, et beaucoup en meurent par suite d'hémorragie. En Roumanie, l'avortement était autorisé jusqu'en 1966 ; il y en avait beaucoup et la mortalité par avortement était très faible ; en 1966, le gouvernement de Ceausescu a décidé de l'interdire ; la conséquence immédiate a été une explosion de la mortalité suite à des avortements illégaux.

Dans l'ensemble des prises de position de par le monde, l'opinion des Églises et la lutte des lobbies aux États-Unis ont joué un rôle très important.

L'opinion des Églises

Si on écarte l'opinion des intégristes de tous bords, celle des Églises est très variée et très nuancée.

Le premier problème est de savoir à quel moment un individu commence... Selon une vision médicale et scientifique, c'est lorsque l'œuf est nidé dans la paroi utérine et qu'il se met à multiplier ses cellules. Arrivé à terme, il donnera naissance à un seul individu. Prendre la fécondation comme origine n'est pas valable d'un point de vue scientifique, car l'œuf fécondé peut être totalement vide, ou bien il peut donner naissance à des jumeaux, or l'individu est, par définition, unique. Il y a une multitude de facteurs qui doivent se réaliser pour que cet œuf fécondé arrive jusque dans l'utérus et s'y fixe. Sinon, on pourrait dire que chaque ovule,

ou chaque spermatozoïde est un individu potentiel. Donc prendre la nidation comme un véritable commencement paraît solide.

Il y a aussi un problème de définition. Toute action intervenant avant l'ovulation relève de la contraception et tout ce qui est pratiqué après la nidation de l'œuf est un avortement. Mais entre les deux, qu'est-ce que c'est ? Comment qualifier les stérilets, qui la plupart du temps empêchent l'œuf fécondé de s'implanter dans la paroi ? Actuellement on parle beaucoup de la contraception d'urgence, c'est-à-dire de l'administration massive d'hormones après un rapport non protégé, et on ne parle pas d'avortement, tout simplement parce que la femme ignore si elle est enceinte ou non. Ce n'est que pure hypocrisie !

La Bible ne disserte pas particulièrement au sujet de l'avortement. Chez les Romains, il était considéré comme un empoisonnement. Chez les Grecs, il était autorisé jusqu'à ce que le fœtus soit animé, c'est-à-dire avant le quarantième jour. C'est aussi le cas actuellement dans le judaïsme et ses variantes, ainsi que chez les protestants, l'avortement étant autorisé ou toléré jusqu'à quarante jours après la fécondation. En Angleterre l'avortement était un crime. En Suisse, l'avorteuse était enterrée vivante. Dans l'islam, les premières semaines de la grossesse n'ont aucune signification et l'avortement est autorisé, sous certaines conditions, jusqu'au quatrième mois. Dans la religion catholique, jusqu'au milieu du XIX^{ème} siècle, il n'était pas punissable pendant les quarante premiers jours de la grossesse ; c'est le pape Pie IX qui a considéré que l'avortement était un meurtre, quelque soit le moment où il avait lieu ; le Vatican est ensuite resté extrêmement ferme sur cette position, en interdisant de surcroît toute forme de contraception.

Les lobbies américains

Les Américains, jusqu'au milieu du XIX^{ème} siècle, acceptaient parfaitement l'avortement précoce, mais entre 1840 et 1880, il y en a eu tellement que par réaction, ils l'interdirent. Cette décision s'accordait très bien avec le puritanisme de l'ère victorienne. Le dogme dit : "tu enfanteras dans la douleur". Or, avec l'avortement, la femme échappe à sa honte et à son châtement. Les sondages montrent que les Américaines dans leur très grande majorité pensent aujourd'hui que même si moralement l'avortement est une faute, c'est une décision que chaque femme doit prendre pour elle-même. En revanche elles ne tolèrent pas qu'il y ait en Europe une avancée thérapeutique dont elles ne puissent pas disposer. Le RU 486 est donc paré, aux États-Unis, de toutes les vertus : c'est la solution du problème de la fertilité dans le monde, c'est la plus grande découverte en médecine de ces dernières décennies, et cela va mettre fin à la guerre de l'avortement.

En effet, les cliniques spécialisées qui pratiquent l'avortement subissent un harcèlement constant, agrémenté du meurtre de quelques médecins. On pense qu'avec l'arrivée d'une pilule comme celle-là, l'avortement pourra avoir lieu dans l'intimité d'un cabinet médical et ne donnera plus la possibilité aux opposants de s'exprimer de cette façon. La situation est arrivée à un niveau extrême. Lawrence Lader écrit un livre *Le RU 486 ou la pilule qui pourra peut-être terminer la guerre de l'avortement*. Le cardinal O'Connors de New York considère que pour les États-Unis le problème le plus grave de notre ère, c'est l'avortement. Randall Terry, un opposant acharné, dit : "*Si vous considérez que l'avortement est un meurtre, agissez comme si c'était un meurtre !*" D'où des manifestations de toutes sortes, celles des "pour" et celles des "contre", qui se déroulent parfois le même jour, à la même heure et au même endroit sans que cela ne dégénère pour autant en bagarre générale.

L'arrivée de Reagan a encouragé les opposants. Il était tout à fait contre l'avortement. Il en a parlé, il l'a écrit et surtout il a pris des décisions. Il a tout d'abord interdit aux hôpitaux militaires de pratiquer l'avortement. Ensuite il a stoppé le financement des centres de planning

familial qui en parlaient ou s'en occupaient. Les personnels d'un hôpital qui recevait des fonds fédéraux n'avaient pas le droit d'aborder le sujet : si par exemple ils le conseillaient à une femme enceinte atteinte du Sida, les fonds étaient coupés à cet hôpital. Quand j'ai discuté avec le docteur Nakajima - directeur général de l'OMS - il m'a dit que 30 % de son budget venait des États-Unis, et qu'il était donc hors de question pour lui de lancer le RU 486. L'arrivée de George Bush n'a pas changé grand-chose ; il était un peu plus politique, mais il a continué sur la même lancée. En plus, le RU 486 a été mis dans la liste des produits interdits d'importation, même à titre individuel, sous peine de prison.

Clinton a tout modifié. Dès son élection, il a renversé toutes les décisions prises par ses prédécesseurs. Le lendemain de sa nomination, en avril 1993, il a convoqué le ministre de la Santé et des Ressources Humaines, Donna Shalala et le directeur de la puissante FDA³, David Kessler, en leur disant : "faites tout pour que l'on obtienne le plus rapidement possible la licence, la production et la commercialisation de ce produit sur le sol des États-Unis".

À partir de ce moment-là, une pression énorme a commencé sur Hoechst et sur Roussel. Cette fois-ci, ce n'étaient pas les "anti" - les *pro life* -, mais les "pour" - les *pro choice* - qui se déchaînèrent par des lettres et des pétitions. Les sénateurs, les maires, les membres du gouvernement écrivaient à Hoechst et à Roussel, et comme cela ne suffisait pas, nous commencions - le professeur Hilger et moi-même - à recevoir des convocations péremptoires pour assister à des réunions à Washington. Comme j'étais censé représenter l'ensemble du groupe, j'ai discuté pendant des mois avec l'administration américaine, avec le ministère de la Santé, avec la FDA, avec le *Population Council*, pour arriver à la conclusion qu'il n'y avait aucun moyen négociable. C'était la situation absurde par excellence : nous étions menacés de boycott par les *pro life* si on commercialisait le produit, et menacés de boycott par les *pro choice* si on ne le commercialisait pas !

Le don du produit

Devant cette situation, nous avons été acculés à prendre une décision invraisemblable : nous avons fait don de ce produit au *Population Council*, à travers le gouvernement américain, sans aucune contrepartie, sans licence, sans royalties, sans aucun droit de regard. C'est quand même inimaginable qu'une firme industrielle, très fière de sa découverte, soit obligée d'abandonner son produit sous l'influence de pressions politiques, idéologiques et religieuses. Après de multiples discussions, en 1994, l'accord a été signé avec le *Population Council* et, évidemment, Clinton et le ministre de la Santé ont voulu que cela soit très médiatisé dans le monde entier.

Après cela, rien ne s'est arrangé. Le *Population council* a fait une expérimentation clinique, qui a confirmé les résultats européens, et a obtenu une pré-autorisation de la FDA. Ensuite il fallait trouver une firme pour commercialiser le produit aux États-Unis et surtout trouver une usine spécialisée acceptant de le produire. Jusqu'à maintenant il n'y a toujours pas une seule boîte de RU 486 sur le sol américain, car les entreprises ont rencontré de multiples problèmes qui ne sont toujours pas résolus.

Quel avenir pour le RU 486 ?

L'histoire hors du commun du RU 486 n'est pas terminée. Le nombre d'avortements dans les pays du tiers monde est très considérable. Il est inadmissible que deux cent mille femmes meurent chaque année dans ce contexte. Le RU 486 pourrait rendre des services énormes dans ces pays. Mais comment faire ? Aucun de ces pays ne peut satisfaire à la liste des

³ Food and Drug Administration.

conditions que nous avons indiquées. Il faut donc trouver, avec l'aide des États et de l'OMS, d'autres méthodes d'administration, de contrôle et de suivi. Il y a également des pays, autour de nous, qui ne comprennent pas pourquoi le produit leur est refusé, par exemple la Norvège et le Danemark qui ont exactement la même législation que la Suède !

Ce RU 486 adulé et porté au pinacle par les scientifiques, puis par les médecins et par la grande majorité des femmes, a été qualifié de diabolique par les opposants à l'avortement. Ils considèrent qu'il est l'œuvre de Satan, le diable et son complice étant moi-même et Étienne Baulieu. C'est un fait que dix-sept ans après sa découverte, nous n'avons toujours pas pu régler les problèmes que ce produit nous pose.

DÉBAT

Un intervenant : *Y a-t-il eu lors de l'apparition de la pilule contraceptive des mouvements comparables ?*

Édouard Sakiz : Absolument ! Ils étaient tout à fait équivalents et ont duré deux ou trois ans. Les opposants ont perdu la bataille. Pour l'avortement ils l'avaient aussi perdue en 1974, mais nous leur avons donné l'occasion de repartir en guerre.

Les effets de la diffusion

Int. : *Le produit a-t-il entraîné des débauches sataniques, ou au contraire n'a-t-il apporté que des bienfaits ?*

E. S. : Le produit n'a eu aucun effet satanique depuis qu'il est sur le marché et sa disponibilité n'a pas augmenté le nombre des avortements. Dans les médias on dit qu'il faut apprendre aux femmes à mieux utiliser la contraception pour qu'il y ait moins d'avortements, et je suis tout à fait d'accord avec cette recommandation. Mais on y dit aussi des bêtises : ainsi on explique aux femmes qu'elles peuvent prendre, après un rapport non protégé, des doses massives d'hormones - c'est la contraception d'urgence - mais personne n'ajoute : "attention ! seulement une fois par mois ! si vous le faites plus souvent, gare aux catastrophes !" Ce traitement a été créé par exemple pour des cas de viol : il y a 75 % de chances pour que l'avortement ait lieu. Mais ce n'est pas la pilule du lendemain, qui du reste n'existe pas encore.

Aspects économiques et financiers

Int. : *Si le RU 486 se développait librement, quelle serait la part de ce marché dans l'ensemble des activités de Roussel Uclaf et de Hoechst ?*

E. S. : Elle serait vraiment très marginale. Un bon produit vendu par Hoechst et Roussel Uclaf, comme par exemple le Claforan - un antibiotique -, fait un chiffre d'affaires consolidé de trois milliards de francs par an. Or le marché total des trois pays où le RU 486 est distribué n'est que de dix-huit millions de francs.

Int. : *Les praticiens en France n'ont-ils pas été hostiles au produit pour préserver leur revenu ?*

E. S. : Que la patiente choisisse l'avortement par le RU 486 ou qu'elle préfère l'intervention chirurgicale, les centres d'orthogénie ont sensiblement le même revenu.

Int. : *Et si le produit se répandait partout dans le monde, cela justifierait peut-être de changer d'actionnaire ? Clinton aurait pu pousser un Américain à remplacer Hoechst !*

E. S. : Hoechst est tellement grand qu'il ne peut pas s'évanouir dans une OPA ! Le problème est que lorsque le produit a été découvert au début des années 1980, le montant du chiffre d'affaires prévisionnel était fabuleux, parce qu'il avait été évalué à partir du nombre mondial d'avortements. Mais en réalité le produit ne peut être utilisé partout. Certes le ministre chinois de la Santé est prêt à risquer 2 % d'accidents mortels, "parce qu'en Chine, il y a d'ores et déjà beaucoup plus de femmes qui meurent après avoir avorté" et refuse la mise en place d'un suivi des patientes. Mais il nous est impossible d'accepter que notre produit puisse causer des décès faute de suivi. J'avais proposé que deux centres soient créés sous l'égide de l'OMS, par exemple un centre à Bombay et un autre à Delhi, où nous aurions apporté l'aide nécessaire, mais cela a été refusé. Actuellement les Chinois fabriquent le même produit - il n'y a pas de brevets en Chine -, et ils l'appellent fort courtoisement *The Chinese RU 486*. Ainsi, deux millions de femmes le prennent avec des protocoles complètement différents du nôtre. Il faut aussi remarquer qu'en Chine ces femmes préfèrent payer cher pour un avortement médical, alors que l'avortement chirurgical est gratuit.

Le contrôle de la diffusion

Int. : *Est-ce que la distribution et l'utilisation du RU 486 sont contrôlées ?*

E. S. : En France le circuit a été bouclé de façon telle qu'il ne puisse rien s'en échapper ; il n'y a donc pas de marché noir. Le grossiste donne une quantité de produit à la pharmacie centrale de l'hôpital où se trouve le centre d'orthogénie. Toutes les semaines le centre demande le nombre exact de comprimés dont il a besoin, en citant nominativement les patientes à qui ils vont être distribués. Le RU 486 ne peut être acheté par un particulier et aucun médecin ne peut le prescrire. Pour en bénéficier, il faut se rendre dans l'un des deux cent cinquante centres d'orthogénie utilisant le produit, être enceinte depuis moins de quarante-neuf jours, etc. En plus la patiente doit signer un document attestant qu'elle est consciente de ce qu'elle engage, qu'elle accepte ce traitement, et qu'elle devra revenir une semaine plus tard pour vérifier que l'avortement a bien eu lieu et que tout risque d'infection est écarté.

La raison des hommes

Int. : *Il est surprenant qu'un seul homme puisse bloquer un marché. Était-ce réellement la décision d'une personne ou bien était-elle largement partagée ?*

E. S. : Dans le cas de Roussel, le directeur des recherches n'était pas seul : le président des laboratoires Roussel et des gens du développement n'aimaient pas ce produit. Dans le cas de Hoechst c'était plus nuancé. D'abord ce n'était pas *leur* produit et, chez eux comme chez nous, il y avait des gens hostiles. Mais si la très grande majorité des gens de Roussel Uclaf étaient favorables, certains se demandaient pourquoi s'embarrasser d'un produit qui n'allait rien rapporter et ne créerait que des ennuis. Ils étaient prêts à l'oublier, à le donner, ou à en faire n'importe quoi !

Catherine Euvrard (Directeur de la Communication - Roussel Uclaf) : Mais tous ces gens étaient des hommes. En fait ce sont eux qui prennent les décisions, alors que ce sont les femmes qui souffrent, en tout cas plus qu'eux. Si ce produit, au lieu de la grossesse, s'était adressé par exemple au cancer de la prostate, il aurait eu un succès monumental parce que les décideurs se seraient sentis personnellement concernés.

Int. : *J'ai entendu dire que dans le monde seulement 10 % des femmes choisissent leur mari. Cela signifie clairement que la moitié de la population n'est pas prise en considération.*

E. S. : On touche là au positionnement et au rôle de la femme. Mais je me souviens très bien d'une assemblée générale houleuse où c'est une femme qui manifestait son opposition au produit. Je lui ai dit : "Mais madame, pourquoi ne voulez-vous pas que l'on pense aux deux cent mille femmes qui meurent ?" et sa réponse a été qu'elle se fichait de leur mort : elles n'avaient qu'à rester enceintes. Comment peut-on discuter sur ces bases ?

L'intolérable banalisation

Int. : *Vous avez mis en avant les avantages du RU 486 par rapport aux autres méthodes. Est-ce que paradoxalement ce ne sont pas exactement les mêmes raisons qui ont provoqué sa perte à travers la relance du débat que vous avez mentionné. Je veux dire que pour les pro life les plus virulents, et probablement pour une bonne partie de la population, l'avortement était à la rigueur tolérable tant que c'était un geste suffisamment grave, risqué et pénible, pour en somme contenir en lui-même sa propre punition, et du jour où cela devenait un geste simple et sans risque, il devenait d'autant plus contestable.*

E. S. : Vous avez parfaitement raison, et ce point de vue a sûrement été partagé par un grand nombre.

C. E. : La banalisation de l'avortement a été redoutée, les gens ont cru que chaque femme pourrait aller à la pharmacie acheter sa boîte de RU 486. Ces idées fausses ont joué contre le produit, mais aussi pour l'engouement aux États-Unis. Aujourd'hui les centres d'avortement américains sont vulnérables, alors que si le RU 486 était sur le marché, chaque médecin pourrait effectivement faire les avortements dans son cabinet : c'est le souhait des *pro choice* qui voient là une méthode accessible, et c'est la crainte des *pro life* qui dès lors auraient plus de difficultés à lutter.

La peur du boycott

Int. : *Est-ce que le gouvernement américain depuis la réélection de Clinton revient à la charge pour pousser à l'industrialisation ?*

E. S. : Clinton peut considérer qu'il a fait son devoir, puisque le produit appartient à un groupement américain. Ce n'est plus son rôle, mais celui de ce groupement qui doit se débrouiller pour le commercialiser. Mais si la commercialisation tarde encore, les *pro choice* et les associations féministes américaines vont descendre dans la rue et demander pourquoi elles n'ont pas le produit alors que la FDA l'a autorisé. En fait, non seulement les firmes américaines ne veulent pas du produit, mais la plupart du temps elles refusent de signer des accords avec Hoechst. La peur du boycott va très loin. Cinq personnes ont quand même été tuées : trois médecins et deux gardes du corps !

La pilule du lendemain

Int. : *Est-ce que la vraie pilule du lendemain fait l'objet de recherches, ou bien, du fait des aventures du RU 486, plus personne ne s'en occupe ?*

E. S. : Il y a très peu de recherches dans ce sens parce que le problème a été bloqué au départ. Il est évident que si on pouvait faire une pilule que la femme ne prendrait qu'une seule fois, le 27^{ème} jour de ses règles, elle ne s'occuperait pas de savoir si elle est ou non enceinte, et elle ne serait que très peu sous influence hormonale. Je suis persuadé que c'est possible avec un produit de ce type-là et je souhaite évidemment qu'on puisse y travailler. Pour cela il faut pouvoir continuer à utiliser le produit sereinement là où il existe déjà, le mettre à disposition d'autres pays prêts à l'utiliser dans les mêmes conditions, et surtout développer d'autres protocoles qui permettraient sa diffusion là où le protocole actuel est inapplicable.

La rationalité de l'abandon

Int. : *Indépendamment de toute considération éthique ou religieuse, ne serait-il pas rationnel pour Hoechst de ne pas développer ce produit ?*

E. S. : Si vous oubliez le service que le RU 486 peut rendre au monde, il est évident que Hoechst n'a aucun intérêt à le commercialiser. De toute manière, Hoechst-Marion-Roussel ne peut pas garder ce produit, c'est pourquoi des discussions sont en cours pour essayer de trouver une solution.

Les motivations

Int. : *Qu'est-ce qui vous pousse à vous impliquer à ce point pour la défense et le développement de ce produit ?*

E. S. : La découverte scientifique de la première anti-hormone et l'ouverture d'une voie nouvelle de la recherche sont des éléments forts de motivation personnelle. Mais plus fondamentalement, je trouve la situation actuelle lamentable : on peut faire beaucoup plus pour les femmes qui avortent, que ce soit dans les pays du tiers monde ou ailleurs. Même chez nous, un avortement avec intervention chirurgicale comporte le risque - certes rare, mais bien réel - d'être suivi de stérilité. Avec le RU 486 ce risque est absent, c'est un avortement spontané.

Le transfert de responsabilité (NDLR)

Quelques jours après cet exposé, le groupe Hoechst-Marion-Roussel abandonnait *sans rémunération* au Docteur Édouard Sakiz tous les droits sur le RU 486. Il prend donc la relève de sa fabrication - en créant une structure : les laboratoires Exelgyn -, et en accepte tous les risques. Si des bénéfices sont dégagés, ils seront réinvestis en recherche et en développement. Pour lui, il n'est pas question d'abandonner une découverte dont les retombées potentielles et encore inexplorées sont considérables.

Diffusion juillet 1997