

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 15 octobre 2024
Par Mme. Candice BARROIT**

**« PROCEDURES DE MISE SUR LE MARCHE ET REGLEMENTATION DES
MEDICAMENTS ABORTIFS : HISTOIRE, SCIENCE PHARMACEUTIQUE ET DEFI
DE L'INTERRUPTION VOLONTAIRE DE GROSSESSE »**

Membres du jury :

Président et directeur de thèse : Mme. Lehmann Hélène, Maîtres de Conférences,
Faculté de pharmacie de Lille

Assesseur : Mme. Cuvelier Elodie, Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers,
Faculté de pharmacie de Lille

Membre extérieur : M. Delval François, Docteur en pharmacie – Pharmacien
Responsable – Directeur des affaires pharmaceutiques, GSK Saint-Amand-les-Eaux

	 Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024		Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal			Page 2/100



 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 3/100

REDACTION	VERIFICATION	APPROBATION
Audrey Hennebelle Assistante de direction	Cyrille Porta Responsable des Services	Delphine Allorge Doyen

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Bertrand DÉCAUDIN
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Damien CUNY
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Valentin ROUSSEL

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable des Services
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Delphine ALLORGE

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN



 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 4/100

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87



 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 5/100

M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86



 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 6/100

M.	SERGHARAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNON	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87



 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 7/100

M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26



 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 8/100

Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86



 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 9/100

Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86



 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 10/100

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	



 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 11/100

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMAPGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
Mme	NDIAYE-BOIDIN	Maguette	Anglais
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques



UFR3S-Pharmacie

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.



Remerciements

J'aimerais tout d'abord remercier les différents membres qui composent ce jury ;

Madame Hélène Lehmann, maître de conférences, qui a accepté d'être ma directrice de thèse ainsi que la présidente de ce jury. Merci de vous être montrée extrêmement disponible pour ce projet, d'avoir fait preuve de pédagogie et de justesse dans vos propos. Merci pour votre aide tout au long de ce parcours, pour vos remarques et observations qui ont parfaitement complété mes écrits, ainsi que pour vos nombreuses corrections.

Madame Élodie Cuvelier, maître de conférences universitaire-praticien hospitalier, qui a accepté de prendre le rôle d'assesseur de ce jury et que je suis heureuse de compter parmi ses membres.

Monsieur François Delval, pharmacien responsable du site de production GSK de Saint-Amand-les-Eaux, qui a répondu présent afin que le pharmacien industriel soit représenté.

Je tiens également à particulièrement remercier ma famille qui, en cette année difficile et pleine de rebondissements, a su maintenir le cap autour de moi.

Je voudrais tout d'abord remercier mes parents, sans qui je ne serais jamais arrivée là. Merci d'avoir éveillé ma curiosité tout au long de ma vie, de m'avoir poussée à m'améliorer et d'avoir cru en moi. Merci d'avoir fait en sorte que je ne manque de rien, de ma naissance à ce jour.

Merci à mon frère d'avoir fait partie de ce foyer chaleureux pendant ce long parcours.

Merci à mes grands-parents de m'avoir accueillie au début de ma carrière de professionnelle de santé, quand l'avenir était encore incertain, et d'avoir pris soin de moi.

Merci également à mon chéri qui a subi mes sautes d'humeur, entre joie et profond désarroi, et qui a su à chaque instant me remotiver et remettre mes idées en place. Pour cela, tu auras à jamais une place dans mon cœur.

Je tiens à dire merci à mes amis :

Tout d'abord à mes super copines, Dana, Marg, et Steph, pour les moments de folie partagés, les potins longuement savourés, et l'avenir que nous évoquions sur le canapé. Vous avez été un soutien indéfectible.

Merci également à tous mes amis de pharmacie, trop nombreux pour tous être cités, mais avec qui j'ai passé des moments merveilleux. Vous avez rendu ces cinq années de pharmacie plus radieuses qu'elles n'auraient jamais pu l'être sans vous.

Enfin, merci aux différents pharmaciens que j'ai pu croiser tout au long de mon parcours. Que vous soyez d'officine ou d'industrie, vous m'avez tous appris la rigueur nécessaire dans ce métier. Grâce à ces différentes expériences à vos côtés, je travaillerai toujours en gardant à l'esprit que la qualité, la sécurité et l'efficacité pour nos patients doivent être assurées à tous les niveaux.

Table des matières

Table des figures	17
Abréviation.....	18
Introduction	19
I. Aspects historiques relatifs au contrôle des naissances et aux droits des femmes	20
A. La contraception	21
1. Les moyens de contraception hormonaux.....	22
a) Contraception orale	22
b) Injection contraceptive	23
c) Le patch transdermique	23
d) Le dispositif intra-utérin hormonal	24
e) L'implant sous cutané	24
f) L'anneau vaginal	25
2. Les moyens de contraception mécaniques	26
a) Le dispositif intra-utérin au cuivre	26
b) Les préservatifs masculins et féminins.....	26
c) Le diaphragme	27
d) La cape cervicale.....	27
3. L'indice de Pearl	28
B. Interruption volontaire de grossesse.	29
1. Historique	29
a) L'Antiquité gréco-romaine(18).....	29
b) L'époque médiévale	31
c) Les Temps Modernes	32
d) Le XIXe siècle	33
e) De 1900 à nos jours.....	34
II. Grossesses et IVG	39
A. Physiologie de la grossesse	39
1. Stade pré-embryonnaire	39
a) Fécondation	39
b) Migration de l'œuf	40
c) Nidation de l'œuf dans l'endomètre	41
2. Stade embryonnaire.....	41
3. Stade fœtal	42
B. Conditions et délais légaux de l'interruption volontaire de grossesse	43
1. Démarche pour une IVG	43
a) La consultation d'information.....	44
b) Le recueil du consentement	44
c) La réalisation de l'IVG	45
d) Le suivi post IVG	47
2. Choix du délai	48
3. Les différents produits (Mifégyne®, Mifée® / Misoone®, Gymiso®)	49
a) Mifépristone	49
b) Misoprostol	51
c) Géméprost	52

C.	Risques de l'interruption volontaire de grossesse	54
1.	Risques sur la santé physique	55
2.	Risques sur la santé mentale	56
III.	L'accès au marché de la pilule abortive	58
A.	Processus de recherche et développement.....	58
1.	Recherche et développement concernant les médicaments abortifs	60
a)	Mécanisme d'action des récepteurs hormonaux	60
b)	Application au RU486	61
2.	Etudes non cliniques concernant les médicaments abortifs	64
3.	Etudes clinique concernant les médicaments abortifs	65
4.	Brevet d'invention	67
a)	Principe.....	67
b)	Application au RU 486	68
B.	Processus réglementaire concernant les médicaments abortifs	68
1.	Exigence réglementaire	68
2.	Application aux médicaments abortifs	72
a)	RU 486 – Mifégyne®	72
b)	Misoprostol : Gymiso® et MisoOne®	74
c)	Implication des acteurs gouvernementaux et industriels	75
IV.	Etapes post-commercialisation	79
A.	Pharmacovigilance	79
1.	Principe général.....	79
2.	Application aux médicaments abortifs	80
B.	Risque de rupture d'approvisionnement	82
C.	Fragilité de l'accès à l'IVG médicamenteuse.....	83
	Conclusion	86
	Bibliographie.....	88
	Annexes	98
	Annexe 1 : Le parcours du médicament	98
	Annexe 2 : Serment de Galien	99

Table des figures

Figure n°1 : Efficacité des contraceptifs (17)	28
Figure n°2 : Fréquences des méthodes abortives dans l'antiquité en fonction des textes(19). ...	31
Figure n°3 : Choix de la méthode abortive(41)	45
Figure n°4 : IVG par méthode médicamenteuse (48).....	54
Figure n°5 : Le parcours d'un médicament – Annexe 1 (61).....	58
Figure n°6 : Hydroxytamoxifène	61
Figure n°7 : RU 486	62
Figure n°8 : Mécanisme d'action de la progestérone et du RU 486.....	64
Figure n°9 : CRPV en France (99)	79

Abréviation

ADN : Acide Désoxyribonucléique
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AH : Anti-Hormone
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
CCNE : Comité Consultatif National d'Éthique
CEPS : Comité Économique des Produits de Santé
CPC : Cadre de Prescription Compassionnelle
CSP : Code de la Santé Publique
DIU : Dispositif Intra-Utérin
DREES : Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques
EMA : European Medicines Agency (Agence européenne des médicaments)
H : Hormone
hCG : Gonadotrophine Chorionique Humaine
HSP : Heat Shock Protein (Protéine de Choc Thermique)
IFOP : Institut Français d'Opinion Publique
IMG : Interruption Médicale de Grossesse
IST : Infections Sexuellement Transmissibles
IVG : Interruption Volontaire de Grossesse
MFIU : Mort Foétale In Utero
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (Comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance)
R : Récepteur
R&D : Recherche et Développement
RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation
SA : Semaine d'Aménorrhée
SME : Small or Medium-sized Enterprise (Petite et Moyenne Entreprise)
SMR : Service Médical Rendu
UE : Union Européenne
UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

Introduction

Indépendamment des convictions de chacun sur l'acte d'avortement et sa place dans la société, il semble difficile de nier que l'interruption volontaire de grossesse est un sujet complexe et délicat. Il se situe au carrefour de la santé, du droit, de la politique et de la société. Pendant des siècles, l'avortement a été non seulement un événement moralement difficile pour les femmes, mais aussi une procédure physiquement douloureuse et souvent dangereuse en l'absence d'options légales et sécurisées.

La mobilisation de la population provoquant l'évolution des législations autour de l'IVG ainsi que la mise sur le marché des médicaments abortifs ont marqué des étapes significatives dans l'accès aux soins de santé pour les femmes.

Les apothicaires d'autrefois, tout comme les pharmaciens d'aujourd'hui et les chercheurs d'hier et de demain, se trouvent en première ligne pour offrir des solutions médicamenteuses aux femmes.

Cette thèse s'inscrit dans un contexte récent de réflexion sur le droit à l'interruption volontaire de grossesse et sa place dans la Constitution française.

Pour ce faire, nous allons explorer à travers celle-ci les différents mécanismes qui ont entraîné la mise sur le marché des médicaments abortifs. Nous allons tout d'abord évoquer le contexte historique du contrôle des naissances et, pour bien comprendre les enjeux, faire une revue des différents moyens de contraception conventionnels. Puis, nous naviguerons à travers les époques, de l'Antiquité à nos jours, afin de comprendre le cheminement de la société occidentale sur l'image de l'avortement, la considération du fœtus, le statut de l'enfant à naître et la législation entourant ce droit dans les différentes sociétés.

Nous ferons ensuite un point sur la physiologie de la grossesse, le déroulement de celle-ci et la marche à suivre pour accéder à une procédure d'IVG, en nous focalisant plus particulièrement sur l'IVG médicamenteuse. Nous aurons ainsi toute la latitude pour comprendre dans quel contexte physiologique se place le choix législatif de la limitation de l'IVG dans le temps.

Nous aurons par la suite l'opportunité de nous intéresser à l'accès au marché des médicaments abortifs en passant par les phases de recherche et développement, les phases précliniques et cliniques, et évoquer le principe de brevetabilité d'un médicament. Nous suivrons ensuite le fil d'une soumission réglementaire avant la réelle mise sur le marché. Nous évoquerons également la place des industriels et des politiques dans la mise sur le marché de ces médicaments.

Enfin, nous évoquerons la suite, c'est-à-dire la phase post-mise sur le marché avec le principe de pharmacovigilance, mais également les problèmes d'approvisionnement liés à la production de ces médicaments. Nous concluons enfin cette thèse sur la fragilité du droit à l'avortement, la remise en question de sa légitimité, et les risques pour les femmes dans la société.

I. Aspects historiques relatifs au contrôle des naissances et aux droits des femmes

À travers les différentes époques, les femmes ont constamment eu recours à divers moyens de régulation de la fertilité. Les méthodes contraceptives ont évolué depuis les préservatifs en peau de mouton dans l'Antiquité(1) aux moyens modernes que nous utilisons aujourd'hui. Cette transition n'a pas été sans défis, car la régulation des naissances a toujours constitué un enjeu sociétal.

La législation a joué un rôle significatif dans l'émergence et l'utilisation des contraceptifs à l'époque contemporaine. En 1920, après la Première Guerre mondiale, une période marquée par la perte de nombreux Français au cours du conflit, la démographie est devenue l'un des sujets centraux en France. C'est dans ce contexte qu'est promulguée la loi du 31 juillet 1920, publiée le 1^{er} août 1920 au Journal Officiel. Cette loi réprime la provocation à l'avortement et la propagande anticonceptionnelle. L'article 3 de cette loi stipule que quiconque, dans le but de faire de la propagande anticonceptionnelle, décrit, divulgue ou offre de révéler des procédés visant à prévenir la grossesse ou à faciliter l'usage de tels procédés, sera puni d'un à six mois de prison et d'une amende de cent à cinq mille francs.

Cependant, cette loi s'est avérée peu efficace. En 1955, à la suite de l'affaire des époux Bacs(2), qui avaient été brisés par des grossesses rapprochées entraînant la mort de leur quatrième enfant, des mouvements en faveur de la contraception ont pris de l'ampleur et la société a progressivement évolué.

C'est en 1967 que l'accès à la contraception a été inscrit dans le droit français grâce à la loi Neuwirth. Cette loi a abrogé la réglementation de 1920 en normalisant la fabrication des médicaments et dispositifs contraceptifs, ainsi que la diffusion d'informations à leur sujet. De plus, elle a intégré rigoureusement le cadre de la délivrance de ces produits. À l'époque, il était possible de les obtenir en pharmacie sur présentation d'une ordonnance médicale ou d'un certificat de non-contre-indication nominatif. Ce cadre législatif a ensuite connu plusieurs assouplissements. A noter que la première pilule contraceptive nous vient des Etats-Unis. Après plusieurs années de recherches sur les ovaires, ses différents signaux et sur les molécules impliquées, la première pilule est mise sur le marché le 11 mai 1960 aux Etats Unis et répond au nom d'Enovid (3). Elle sera par la suite rapidement importée en France d'abord sous statut illégal mais deviendra légale grâce à la loi Neuwirth(4).

Dès suite de la loi Neuwirth il y a une nécessité de faire évoluer la législation et ainsi de modifier la définition du médicament. Avant 1967, la France avait uniquement une définition de présentation du médicament, qui ne permettait pas de classer la "pilule" en tant que médicament. À cette époque, l'article L 511-1 CSP stipulait :

« On entend par médicament toute drogue, substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines et conditionnée en vue de l'usage au poids médicinal [...]. »

Cependant, étant donné que la grossesse n'était pas considérée comme une maladie, la définition française du médicament basée sur la présentation était non applicable à la contraception.

Pour remédier à ce vide, la directive européenne 65/65/CE a introduit en 1965 la définition du médicament de fonction :

« *Tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir [...] de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques.* »

Cette définition a ensuite été incorporée dans le droit français par l'ordonnance du 23 septembre 1967. Par conséquent, la contraception orale, en modifiant les fonctions organiques, notamment le système de reproduction, a été désormais considérée comme un médicament(5).

En 1974, une première loi a permis la prise en charge par les organismes de sécurité sociale des médicaments, produits et objets contraceptifs, ainsi que des frais d'analyses et d'examen de laboratoire prescrits en vue de la contraception. Elle a également éliminé l'interdiction de délivrance de contraceptifs aux mineurs. Entre 1980 et 1990, une série de lois a permis des ajustements, tels que la possibilité d'obtenir des préservatifs sans ordonnance et l'autorisation de faire de la publicité à leur sujet. Plus tard, dans les années 2000, en réponse à des enquêtes montrant que le nombre de grossesses non désirées restait élevé, des lois ont été mises en place pour réguler la dispensation de la contraception d'urgence (Loi n° 2000-1209 du 13/12/2000), la réalisation d'une interruption volontaire de grossesse (IVG) et la dispensation de la contraception (Loi n° 2001-588). D'autres lois ont progressivement élargi et assoupli les possibilités de prescription, de délivrance et de prise en charge par l'assurance maladie de la contraception orale.

Ainsi, c'est grâce à des événements sociétaux tels que l'affaire des époux Bacs et le nombre important de grossesses non désirées que le cadre législatif a évolué pour permettre les avancées que nous connaissons aujourd'hui en matière de produits et dispositifs contraceptifs.

Afin de mieux appréhender les enjeux de l'interruption volontaire de grossesses en termes de santé de la femme, nous allons passer en revue les différents types de contraceptifs disponibles à ce jour.

A. La contraception

Selon le baromètre de la santé de 2016 de Santé publique France, 92% des femmes en âge de procréer et qui ne désirent pas être enceintes utilisent un moyen de contraception(6). Les contraceptifs sont classifiés en fonction de leur composition hormonale et de leur mode d'action. Plusieurs de ces produits influent sur le cycle menstruel en utilisant l'œstrogène et la progestérone comme leviers. Cela s'applique à des méthodes telles que la contraception orale, les injections, les implants, les patchs transdermiques, ainsi que les dispositifs intravaginaux et intra-utérins. Nous allons explorer ces divers moyens contraceptifs(7).

1. Les moyens de contraception hormonaux

a) Contraception orale

La contraception orale est généralement formulée à partir de progestatifs seuls ou d'une combinaison d'œstrogènes et de progestatifs. Ce mode de contraception se présente sous la forme de 21 comprimés actifs, avec une formulation monophasique, biphasique, ou triphasique. Les contraceptions orales monophasiques consistent en 21 comprimés de composition identique, tandis que les biphasiques et triphasiques sont respectivement composés de 2 et 3 types de comprimés différents, présentant des variations dans la composition en hormones. L'objectif des contraceptions biphasiques et triphasiques est de se rapprocher autant que possible du cycle menstruel naturel de la femme. Dans ce type de contraception, la dose d'œstrogène par comprimé se situe entre 20 et 50 µg.

Selon leur composition, ces contraceptifs seront classés comme pilules de première, deuxième, troisième ou quatrième génération. Les pilules de première génération étaient composées de noréthistérone, mais ne sont plus commercialisées en France depuis février 2017. Les pilules de deuxième génération contiennent comme progestatif du lévonorgestrel ou du norgestrel, tandis que celles de troisième génération renferment du désogestrel, du gestodène ou du norgestimate. Enfin, pour les pilules de quatrième génération, il s'agit de la drospirénone, de la chlormadinone, du diénogest ou du nomégestrol(8).

Leur mode d'action est à ce jour bien défini et multiple. Ils induisent une inhibition de l'ovulation au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire. De plus, ils provoquent une modification de la glaire cervicale au niveau de ce même axe, rendant celle-ci imperméable à la migration des spermatozoïdes. Enfin, ils engendrent également une modification de l'endomètre, empêchant ainsi la nidation(9).

Cependant, ces contraceptifs oraux ne sont pas sans défauts. Les contraceptions orales combinées œstroprogestatives de troisième génération ont été au cœur d'une polémique en raison d'un sur-risque d'événements vasculaires veineux par rapport à celles contenant un progestatif de deuxième génération. Ce sur-risque pouvait être expliqué par des modifications plus importantes de la coagulation induites par ces combinaisons en raison de leur climat hormonal plus oestrogénique par rapport aux contraceptifs oraux combinés de deuxième génération(10).

Même si ces risques restent rares ils ont créé un climat de méfiance chez les femmes. Un sondage de l'institut IFOP(11) de 2018 révèle que 79% des femmes âgées de 15 à 49 ans pensent que la prise de la pilule contraceptive n'est pas dénuée de risques et pourrait entraîner des problèmes de santé graves. Les résultats indiquent également que 41% des femmes actuellement sous contraception orale considèrent que le débat sur les effets secondaires de la pilule pourrait les inciter à interrompre son utilisation. De plus un article(12) de l'université d'Oxford publié récemment suggère qu'il existe une augmentation relative d'environ 20 à 30% du risque de cancer du sein associée à l'utilisation actuelle ou récente de contraceptifs oraux combinés ou de contraceptifs à base de progestatif. Il est établi, au-delà de la polémique, que la contraception orale œstroprogestative expose les patientes à un risque accru

d'accident thromboembolique veineux ou artériel par rapport à celles qui ne sont pas soumises à une contraception hormonale. Les principaux facteurs de risque associés à cet effet comprennent un âge supérieur à 35 ans, l'hypertension artérielle, et le tabagisme(13).

b) Injection contraceptive

La contraception injectable est composée de médroxyprogestérone à hauteur de 150 mg par injection(10). L'administration de cette injection se réalise en intramusculaire profond, une fois tous les 3 mois, offrant ainsi une contraception à long terme.

L'effet contraceptif résulte de trois éléments clés. Tout d'abord, il y a l'inhibition de l'ovulation par une action antigonadotrope, suivie d'une modification de la glaire cervicale, similaire au mécanisme observé dans la contraception orale, entravant ainsi le passage des spermatozoïdes. Enfin, une inhibition de la nidation s'instaure au niveau de l'endomètre.

Malgré son efficacité, cette méthode contraceptive présente des effets indésirables qui peuvent entraîner des répercussions sur la vie des femmes. Il est important de noter qu'elle n'est pas indiquée en première intention, mais plutôt chez les femmes pour lesquelles l'utilisation d'autres méthodes contraceptives n'est pas possible(9).

En outre, ce type de contraception induit des modifications au sein du cycle menstruel, se manifestant par des épisodes de saignements, ainsi que par ce que l'on qualifie de « spotting ». Ces « spotting » se caractérisent par des saignements suffisamment légers pour être contenus par une seule serviette hygiénique en 24 heures, sans compromettre la propreté des sous-vêtements(14).

Ces saignements peuvent persister jusqu'à 7 jours au cours des premiers mois d'utilisation. Ce type de contraception peut entraîner un retard dans le retour à la fertilité, pouvant s'étendre jusqu'à 2 ans (toutefois, la moitié des femmes retrouvent leur fertilité après un an). Un autre effet indésirable qui peut se manifester est la prise de poids. Enfin, étant donné que ce traitement consiste en une injection intramusculaire à longue durée d'action, il est impossible de réduire immédiatement ses effets indésirables.

c) Le patch transdermique

La norelgestromine et l'éthinylestradiol constituent les deux composés possibles du patch transdermique. Ce patch de 20 cm² délivre respectivement 150 µg de l'un et 20 µg de l'autre par jour. En termes de posologie, il est recommandé d'appliquer un patch par semaine pendant 3 semaines, suivi d'une semaine sans ce dispositif. Il doit être placé sur une zone propre, glabre, exempte de blessures, et non sujette à des frottements abrasifs dus aux vêtements ou aux mouvements, de

préférence sur le bas de l'abdomen ou la fesse. De plus, il est conseillé d'éviter l'application d'huile, de crème ou de lotion sur la zone d'application du dispositif.

Son effet contraceptif repose sur l'inhibition de l'ovulation par la suppression des gonadotrophines. Tout comme les moyens contraceptifs précédemment évoqués, la modification de l'endomètre et de la glaire cervicale peut également contribuer à l'action contraceptive.

Les effets secondaires de ce dispositif sont sensiblement les mêmes que ceux de la contraception orale, incluant des céphalées, une dysménorrhée, et un inconfort au niveau de la poitrine. On peut ajouter à cela l'irritation au site d'application. De plus, le risque thromboembolique veineux est, selon l'ANSM, comparable à celui observé avec les contraceptifs oraux combinés de troisième et de quatrième génération(9).

d) *Le dispositif intra-utérin hormonal*

Les Dispositifs Intra-Utérins (DIU), communément appelés stérilets, représentent une alternative de contraception féminine. Ils peuvent comporter des agents hormonaux ou être dépourvus de ceux-ci. Le DIU hormonal libère du lévonorgestrel. Il se compose d'un cadre en polyéthylène en forme de T (corps en T) avec un réservoir de stéroïdes autour de la tige verticale. Ce réservoir est constitué d'un cylindre blanc, fabriqué à partir d'un mélange de lévonorgestrel et de silicone.

Trois systèmes sont disponibles : le premier contient 13,5 mg de lévonorgestrel, offrant une contraception sur une période de 3 ans et est préconisé de préférence pour les femmes nullipares en raison de sa petite taille. Les deux autres contiennent soit 52 mg soit 19,5 mg de lévonorgestrel, assurant une contraception sur une période allant jusqu'à 5 ans(10). Le pilier principal du mécanisme d'action de ces dispositifs est l'épaississement de la glaire cervicale empêchant le passage des spermatozoïdes. De plus avec sa disposition locale il permet de prévenir la libération de l'endomètre et d'empêcher la nidation(9).

Comme d'autres méthodes à base de progestatif, le dispositif intra-utérin libérant du lévonorgestrel est compatible avec l'allaitement pendant la période post-partum immédiate. Les effets secondaires les plus courants incluent des altérations du schéma de saignement, une vulvovaginite, des douleurs abdominales/pelviennes, de l'acné, un kyste ovarien et des maux de tête. D'autres préoccupations moins fréquentes englobent une grossesse extra-utérine, une grossesse intra-utérine, une septicémie, une infection pelvienne, ainsi que la perforation de la paroi utérine ou du col de l'utérus.

e) *L'implant sous cutané*

L'implant sous-cutané se présente sous la forme d'un bâtonnet mesurant 4 centimètres de long et 2 millimètres de diamètre. À la manière du stérilet, il constitue un moyen de contraception à long terme généralement implanté pour une durée de 3 ans (réduite à 2 ans pour les patientes en situation d'obésité). L'implant permet ainsi une libération contrôlée et continue d'étonogestrel. Ce contrôle se fait grâce à l'action du copolymère éthylène / acétate de vinyle qui compose le noyau de l'implant sur les

cristaux incrusté de principe actif. Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition de l'ovulation ainsi que la modification de la glaire cervicale(9).

L'implant renferme un total de 68 milligrammes de progestatif. Au début de son insertion, il libère entre 60 et 70 microgrammes, puis au cours de la première année, cette libération se réduit à une fourchette de 35 à 45 microgrammes par jour. Entre la deuxième année et la troisième année, la libération diminue encore pour se situer entre 30 et 40 microgrammes par jour.

La procédure d'implantation de ce dispositif est réalisée sous anesthésie locale par un professionnel de santé tel qu'un médecin (généraliste ou gynécologue) ou une sage-femme. Malgré la nécessité d'une intervention chirurgicale, la pose de cet implant est peu invasive, de même que son retrait.

Contrairement à l'utilisation de la contraception orale, l'implant est recommandé pour les individus ayant des antécédents de maladies thromboemboliques, d'hypertension, d'obésité, de tabagisme, ainsi que pour les personnes âgées de 35 ans ou plus. Cependant, ce moyen de contraception est contre-indiqué pour les personnes susceptibles de souffrir de cancer du sein ou présentant une hypersensibilité à certains composants. De plus, la Commission de la Transparence de la HAS le positionne en seconde intention pour les femmes ayant une contre-indication ou une intolérance aux contraceptifs œstroprogestatifs et au DIU, ainsi que pour celles qui présentent un défaut d'observance vis-à-vis de la contraception orale(9).

Il apparaît aussi certains effets indésirables tels que des saignements irréguliers, en particulier au cours des 6 à 12 mois suivant la pose, ainsi qu'une possibilité d'irritation et d'infection au site d'installation. Il est également envisageable d'observer un changement de libido et une prise de poids.

f) *L'anneau vaginal*

L'anneau vaginal représente également une option pour la contraception féminine. Composé d'un anneau en plastique souple, il est inséré au fond du vagin et combine l'étonogestrel et l'éthinylestradiol. Il s'agit d'un dispositif non biodégradable, ce qui implique qu'il est positionné à l'intérieur du vagin, laissé en place pendant 3 semaines, puis retiré pendant 1 semaine.

En tant que dispositif de diffusion vaginal, il libère en moyenne 120µg d'étonogestrel et 15µg d'éthinylestradiol par jour. Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition de l'ovulation.

Les premiers effets indésirables associés à ce moyen de contraception incluent principalement des céphalées, et de manière moins fréquente une leucorrhée, des nausées, une prise de poids, des problèmes liés au coït, ainsi que des expulsions du dispositif. De plus l'anneau comporte un risque de thrombose au moins similaire à la

pilule contraceptive de deuxième génération(9). Celui-ci peut également entraîner dans 5 à 6% des cas des vaginites(10).

Après avoir examiné en détail les contraceptifs hormonaux, qui agissent par la régulation des hormones pour inhiber l'ovulation, il est impératif d'explorer une autre dimension de cette vaste gamme de méthodes contraceptives.

2. Les moyens de contraception mécaniques

Les contraceptifs mécaniques se caractérisent par leur approche physique, reposant sur des dispositifs tels que les diaphragmes, les capes cervicales et les préservatifs. À la différence de leurs homologues mentionnés précédemment, ils offrent la possibilité de prévenir une grossesse sans recourir à l'utilisation d'hormones.

a) *Le dispositif intra-utérin au cuivre*

Le dispositif intra-utérin non hormonal est, comme celui aux hormones, en forme de T mais son cadre est composé de polyéthylène, de sulfate de baryum et d'un fil de cuivre d'une surface de 200 mm² au minimum(10).

Ce dispositif relargue du cuivre à l'intérieur de la cavité vaginale, interférant ainsi avec la circulation des spermatozoïdes. Grâce à sa composition, il exerce un effet cytotoxique sur les gamètes, induisant une altération des spermatozoïdes et une inhibition de la fécondation. De plus, il génère un effet inflammatoire localisé au niveau de l'endomètre, entraînant une altération de la nidation.

L'effet indésirable le plus fréquent est une augmentation du flux menstruel, accompagnée d'une prolongation de la période de règles. Plus rarement, il est possible de ressentir une inflammation au niveau du pelvis ainsi que de subir une perforation de la paroi utérine ou du col de l'utérus.

b) *Les préservatifs masculins et féminins*

En France, entre 2010 et 2016, l'usage du préservatif a doublé chez les femmes de 20 à 24 ans(6).

Il est important de noter l'existence de deux types de préservatifs, à savoir le préservatif masculin et le préservatif féminin. Ces méthodes, en plus de prévenir une grossesse non désirée, offrent une protection contre la plupart des infections sexuellement transmissibles (IST). Ils empêchent le passage des spermatozoïdes dans le vagin. Les différences entre ces deux types de préservatifs résident dans leur composition, leur forme et leur mode d'application.

Le préservatif masculin peut être fabriqué en latex, en polyisoprène ou en polyuréthane et se déroule sur un pénis en érection.

Le préservatif féminin quant à lui est constitué de latex synthétique et se place dans le vagin. Il est composé de deux anneaux flexibles : le premier, fermé, est dirigé vers le fond de la cavité vaginale, tandis que le deuxième, ouvert, reste à l'extérieur du vagin. Le préservatif féminin peut être inséré jusqu'à 8 heures avant un rapport sexuel. Cependant, il présente quelques inconvénients tels que la sensation d'inconfort causée par les deux anneaux et la complexité de son installation.

c) *Le diaphragme*

Le diaphragme se présente sous la forme d'une membrane souple en latex ou en silicone tendue sur un anneau, positionnée contre les parois vaginales pour recouvrir intégralement le col de l'utérus. Il est généralement associé à un spermicide, agissant ainsi à la fois comme une barrière physique et chimique contre les spermatozoïdes. Le diaphragme peut être utilisé en conjonction avec un préservatif masculin.

Après un rapport sexuel, le diaphragme doit demeurer en place dans le vagin pendant au moins 6 heures, mais ne devrait pas excéder les 24 heures. Les effets indésirables liés à son utilisation comprennent un risque accru d'infections urinaires et une vidange incomplète de la vessie. Une complication plus sérieuse réside dans le risque de syndrome du choc toxique en cas de maintien du diaphragme dans le vagin pendant plus de 24 heures.

d) *La cape cervicale*

À la différence du diaphragme, la cape cervicale se présente sous la forme d'un dôme souple en silicone. Positionnée au niveau du col de l'utérus, elle est maintenue en place par les muscles du vagin et peut éventuellement inclure un spermicide. Ce dispositif peut être inséré jusqu'à 42 heures avant un rapport sexuel et doit demeurer en place pendant au moins 6 heures pour assurer son effet spermicide. Bien que la cape cervicale puisse rester en place pendant un maximum de 48 heures, il est recommandé de la retirer sous 24 heures afin d'éviter d'éventuelles odeurs prononcées.

Il est à noter que ce dispositif présente une faible probabilité de provoquer une infection urinaire. Cependant, il est contre-indiqué pour les femmes ayant des antécédents de cancer du col de l'utérus et celles dont la forme de celui-ci est anormale.

Nous avons pu énumérer ici les divers moyens de contraception temporaire disponibles pour les femmes et les hommes du XXI^e siècle. Malgré leur variété, aucun d'entre eux n'est exempt d'effets indésirables. Ces effets indésirables présentent des variations, allant d'un léger saignement à une augmentation des probabilités de développer un cancer. Cela constitue l'une des raisons qui peut expliquer, par

exemple, la diminution de l'utilisation de la pilule contraceptive chez les femmes âgées de 20 à 29 ans, au profit du dispositif intra-utérin, du préservatif et de l'implant. (6). Cependant malgré cette utilisation des contraceptifs l'efficacité de ceux-ci n'est jamais égale à 100%.

Afin de mesurer l'efficacité de ces contraceptifs nous pouvons utiliser l'indice de Pearl. Celui-ci est apparu dans les années 1930(15) et constitue encore aujourd'hui une référence pour pouvoir comparer les différents moyens de contraceptions existants.

3. L'indice de Pearl

Le dictionnaire médical de l'Académie nationale de médecine décrit l'indice de Pearl comme l'indice donnant une évaluation objective standardisée de l'efficacité d'une méthode de contraception. Son nom vient de Raymond Pearl, un biologiste qui a étudié la contraception(16). Il représente le taux de grossesses observées (R), calculé pour une période d'exposition de 100 années en comparaison avec le risque de grossesse, selon la formule suivante : $R = (\text{nombre de grossesses constatées} \times 1200) / \text{nombre de mois d'exposition}$. Le nombre de mois d'exposition correspond au nombre de cycles théoriquement attendus(15).

Méthode	Efficacité : Grossesses pour 100 femmes par an en théorie	Efficacité : Grossesses pour 100 femmes par an, en pratique
Contraceptifs oraux	0,3	7
Implants	0,1	0,1
Injection contraceptive	0,2	4
DIU en cuivre	0,6	0,8
DIU au lévonorgestrel	0,5	0,7
Patch contraceptif	0,3	7
L'anneau vaginal	0,3	7
Préservatif masculin	2	13
Préservatif féminin	5	21

Figure n°1 : Efficacité des contraceptifs (17)

Comme nous le présente la Figure n°1, il est possible qu'une grande différence existe entre l'efficacité théorique et l'efficacité pratique des moyens de contraception. C'est notamment le cas chez les moyens de contraceptions qui nécessitent une intervention humaine tel que la prise de contraceptif oraux ou l'utilisation du préservatif qu'il soit féminin ou masculin.

On peut ajouter à cela les nombreux effets indésirables des moyens de contraception, qui peuvent se révéler contraignants pour de nombreuses femmes, voire contre-indiqués, ce qui peut entraîner un frein à l'utilisation de la contraception.

Avec ces différents éléments, il est aisé de comprendre qu'il est possible de concevoir un enfant sans volonté délibérée. Dans une telle situation, il est envisageable d'avoir recours aux médicaments abortifs, permettant une IVG en cas de grossesse non désirée.

La compréhension de l'efficacité des méthodes contraceptives, illustrée par l'indice de Pearl, revêt donc une importance cruciale dans le contexte global de la santé reproductive et de la prise de décision en matière de planification familiale.

Pour faire suite à cette réflexion nous allons pouvoir étudier l'IVG, évoquer l'historique de l'avortement ainsi que la position de la société à ce sujet au fil des années.

B. Interruption volontaire de grossesse.

1. Historique

L'interruption volontaire de grossesse, tout comme la contraception, a toujours été sujet à débat depuis de nombreux siècles. La législation entourant l'avortement a été influencée par des normes culturelles, religieuses et sociales tout au long de l'histoire.

Dans le cadre de ce chapitre, nous examinerons les différentes époques qui ont modelé notre société actuelle, en mettant l'accent sur l'Europe, puis plus spécifiquement sur la France.

a) *L'Antiquité gréco-romaine(18)*

Le véritable débat sur l'avortement prend racine dans la manière dont on accorde de l'importance à l'embryon humain, une perspective qui a été examinée de près au cours de l'Antiquité gréco-romaine. La question fondamentale réside dans la transition du non-être à l'être, une transition cruciale pour déterminer si l'acte est perçu comme un infanticide ou non.

Au sein de l'Antiquité, une analogie constante était établie entre l'embryogenèse et la croissance des végétaux. La pensée pythagoricienne, par exemple, considérait l'embryon comme animé dès la conception, attribuant à son âme une essence divine. Selon cette philosophie, si l'âme ne maintenait pas son degré de pureté après la mort, elle réapparaîtrait dans un autre corps, qu'il soit humain ou animal.

Aristote, quant à lui, conceptualise trois types d'âmes : l'âme végétative, l'âme sensitive et l'âme intellectuelle, qui se succèdent au fur et à mesure du développement de l'embryon. Pour Aristote, l'accès à l'humanité est donc lié à la progression de ces trois types d'âmes au sein de l'embryon. Selon sa vision, l'âme végétative caractérise

l'embryon en tant qu'amas de chair indifférencié vivant de la vie d'un végétal, tandis que l'âme sensitive est acquise avec l'apparition des mouvements. Enfin, l'âme intellectuelle, conférant l'humanité à l'amas de chair, est apportée par une action extérieure.

Selon les Stoïciens, l'embryon acquiert son animation à la naissance, au moment de sa première inspiration. Pour Porphyre, les femmes donnent naissance à des corps qui serviront d'instrument à l'âme.

Ainsi, à travers ces diverses conceptions, il apparaît que l'embryon n'est pas unanimement considéré comme humain tant qu'il n'a pas atteint l'âme intellectuelle pour Aristote, ou tant qu'il n'est qu'un corps pour Porphyre. Il est essentiel de souligner que, bien que ces philosophes puissent s'accorder sur le statut de l'embryon, des divergences persistent quant à la manière dont celui-ci est habité par son âme, conférant ainsi son humanité.

Dans cette perspective, il convient de se demander si l'embryon possède des droits au sein de la société gréco-romaine. Dans cette société, les droits d'un individu sont conférés par sa fonction sociale, octroyant une personnalité juridique basée sur son appartenance à une élite politique. La femme, en revanche, maintient un statut inférieur à celui de l'homme et n'accède jamais pleinement à la personnalité juridique. L'institution de l'enfant dépend du bon vouloir de son père et de son propre statut. Le père détient ainsi le droit de vie et de mort sur son enfant, décidant de le reconnaître et de l'accepter, ou de l'exposer à l'esclavage ou à la mort en cas de non-reconnaissance à la naissance.

Dans ce contexte, il est évident que l'embryon ne possède aucun droit. Jusqu'à la naissance, il est considéré comme un viscère de la mère. Il est peu probable que l'avortement soit légalement assimilé à un homicide, étant donné qu'il est couramment pratiqué sans opposition ni restriction, contrairement aux protections accordées au père, à l'État ou à la mère. Les médecins de l'époque fournissent de nombreuses recettes abortives, et les sages-femmes sont reconnues pour les mettre en œuvre. Seuls quelques médecins condamnent l'avortement, probablement dans le but de protéger la vie de la mère, car les méthodes abortives de l'époque étaient particulièrement dangereuses, pouvant entraîner des lésions, des empoisonnements, des infections et des hémorragies.

En ce qui concerne les abortifs en eux-mêmes, ils étaient classés par Galien au même niveau que les aphrodisiaques et certaines drogues qu'il juge cependant inefficaces ou dangereuses(19). Ci-dessous, en plus des abortifs, différentes méthodes évoquées dans la littérature antique pour induire la perte de l'embryon chez les femmes sont présentées. On constate que la méthode prédominante à cette époque est l'utilisation de diverses drogues et médicaments, conférant ainsi une place significative à l'apothicaire au sein de ce processus.

Méthodes		Fréquences
Violence et coups		7
Mouvements violents		2
Objet aigu		4
Drogue ou médecine		43
Drogue ou médecine	Potions	13
	Emplâtres	1
	Pessaires	4
	Bains	1
	Non spécifié	24

Figure n°2 : Fréquences des méthodes abortives dans l'antiquité en fonction des textes(19).

Au III^e siècle à Rome, avec Septime Sévère et Caracalla, les premières mesures contre l'avortement ont été instaurées. À cette époque, marquée par le développement de l'individualisme et des problèmes de dénatalité, des initiatives ont été prises pour stimuler la natalité dans l'intérêt de l'État. Malgré cela, la perception de l'embryon demeure inchangée, ce dernier existant uniquement par et pour le père, préservant ainsi juridiquement les droits du père à avoir un héritier. Les embryons portés par des femmes mariées étaient les seuls considérés comme importants aux yeux de la juridiction. Cependant, sous l'Empire romain, le serment d'Hippocrate, indiquant "*je ne donnerai de pessaire abortif à une femme*", gagne en popularité. Ce serment devient le point de départ de nouvelles condamnations de l'avortement fondées sur son interprétation.

En ce qui concerne la religion chrétienne, la perspective est différente. Contrairement à ce qui a été évoqué jusqu'à présent, l'embryon semble revêtir un caractère sacré dans cette tradition. Il est lié à Dieu, et chaque avortement doit être justifié devant Dieu. L'embryon est considéré comme sacré, et l'avortement est donc catégoriquement interdit. Les écrivains chrétiens percevaient cet acte comme un meurtre, un homicide ou un parricide. Ce n'est qu'à partir du IV^e siècle qu'ils prohiberont l'avortement par le biais de la législation canonique. En 375, Basile le Grand soulèvera une question qui résonne encore au XXI^e siècle : à partir de quel moment pouvons-nous considérer un fœtus comme un être humain ? Pour sa part, il ne faisait pas de distinction entre un fœtus formé et non formé, une différence qui demeure cruciale dans la légalisation moderne de l'avortement.

b) L'époque médiévale

Durant l'époque médiévale, l'avortement est considéré comme un péché avec l'ascension du christianisme. Sur le plan légal, les textes condamnent fermement cette pratique. Toutefois, des nuances apparaissent dans les peines en fonction du stade de l'embryon, distinguant clairement le stade avant l'animation de celui après l'animation, reprenant une conception héritée de l'Antiquité.

Contrairement à l'Antiquité, où il était commun d'entendre parler de sage-femmes pratiquant l'avortement, le Moyen Âge voit cet acte soumis à des sanctions sévères. Les apothicaires vendant des produits abortifs sont également passibles de poursuites. Cependant, malgré ces restrictions légales, de nombreuses plantes continuent d'être utilisées à des fins abortives et contraceptives, héritage des connaissances provenant de l'Antiquité et de la médecine issue du monde arabe (20).

c) *Les Temps Modernes*

Concernant les Temps Modernes, l'avortement est doté d'une définition médicale, mais un consensus général s'établit pour qualifier cette action, lorsqu'elle est volontaire, de crime assimilable à un homicide(20). Toutefois, à cette époque également, une distinction législative est opérée en ce qui concerne le fœtus animé et inanimé. De surcroît, une disparité est observée quant à l'animation du fœtus masculin et féminin, entraînant une certaine indulgence de la part des magistrats à l'égard des avortements concernant les fœtus inanimés(21). Cependant, à cette époque également, les différentes entités papales condamnent non seulement l'avortement mais également la distinction entre un embryon inanimé et animé. Il est à noter l'apparition d'une différence entre les termes « embryon » et « fœtus », ce dernier paraissant moins générique. Cette distinction semble refléter la volonté du corps médical de catégoriser différentes phases de la grossesse et, par conséquent, de différencier plusieurs types d'avortement.

L'Édit du roi Henri II de 1556 aborde la question des infanticides. Selon cet édit, une femme dissimulant sa grossesse et la naissance de son enfant, avec un décès ultérieur, était passible de la peine de mort. Elle perdait également le droit au baptême et à une sépulture chrétienne. Cet édit a été confirmé par celui de Louis XIV du 25 février 1708. Bien que ces textes ne mentionnent pas explicitement l'avortement, il est aisé de comprendre que les mesures énoncées visent à prévenir la perpétuation de cet acte.

L'avortement est également traité dans la littérature juridique, qu'elle soit religieuse ou laïque. Il est unanimement condamné moralement, aussi bien par les théologiens chrétiens depuis les débuts du christianisme que par les juristes laïques à l'époque moderne. Malgré cette condamnation unanime de l'avortement en tant que crime, une contradiction apparaît : aucun texte ne semble clairement définir les sanctions à appliquer à son encontre. Ce n'est qu'en 1791, avec la création du premier code pénal, que l'avortement est officiellement défini comme un crime, stipulé à l'article 17, section 1, Titre II : « *Quiconque sera convaincu d'avoir par breuvage, par violence ou par tous autres moyens, procuré l'avortement d'une femme enceinte, sera puni de vingt années de fers.* »(22)

Sur le plan médical, on constate un déclin des connaissances relatives aux plantes contraceptives et abortives. Ces connaissances sont consolidées au sein de traités obstétriques qui développent la compréhension de l'avortement sous l'angle du

processus physiologique. Au début du XVIII^e siècle, l'avortement est décrit comme intrinsèquement dangereux, certains le considérant même plus périlleux que le maintien d'une grossesse à terme. Malgré ces perceptions, l'avortement reste une problématique médicale fréquemment rencontrée par les chirurgiens et les sage-femmes, expliquant ainsi la persistance des sources médicales traitant de ce sujet. Au sein de cette profession, on fait également référence à l'animation du fœtus, dans le sens attribué par Aristote. Toutefois, ce terme évoluera au fil des avancées de l'époque moderne, cédant sa place au terme "viabilité", devenu un élément crucial dans la définition de l'avortement. Ainsi, la viabilité est déterminée par la capacité de l'enfant à vivre et à se maintenir en vie en dehors du ventre de la mère. À l'époque, les écrits d'Hippocrate avancent que le fœtus est "viable" au septième mois, une imprécision résultant de la compréhension partielle des savants de l'époque sur les processus physiologiques de la grossesse et de l'expulsion du fœtus.

d) *Le XIX^e siècle*

En ce qui concerne l'époque contemporaine, au début de celle-ci, l'article établi par le Code pénal de 1791 demeure en vigueur, mais ce n'est que quelques décennies plus tard que la répression est effectivement appliquée. En 1828, l'État décide de publier le nombre annuel de poursuites engagées pour avortement(23). À cette époque, bien que la société condamne l'acte, ce sont souvent les personnes effectuant ces avortements qui sont principalement visées par les poursuites.

Toutefois, en raison d'une méconnaissance de la physiologie féminine et d'un manque de preuves, peu de procès aboutissent à de véritables condamnations. En 1860, par exemple, on recense 22 accusations pour 193 affaires classées sans suite et 118 non-lieux. À noter qu'à cette époque, l'avortement n'est plus pratiqué uniquement par le corps médical, mais également par des individus dont les compétences en matière abortive sont notoires, comme le témoigne le cas d'une blanchisseuse toulousaine poursuivie en 1855.

Ces poursuites résultent souvent de dénonciations ou d'accidents graves survenus au cours de l'opération. Afin de prouver qu'un avortement a eu lieu, l'examen minutieux des règles des jeunes filles est effectué. La présence ou l'absence de sang, ainsi que la quantité de celui-ci, deviennent des éléments déterminants pour le juge. La proximité des individus au sein des foyers, ainsi que la difficulté de laver son linge à l'abri des regards, permettent à chacun de témoigner de la présence ou de l'absence des règles.

Des pratiques liées aux croyances profanes sont souvent recommandées pour favoriser le retour des règles. Parmi ces pratiques, on trouve des fumigations aux herbes et feuilles d'orangers au-dessus desquels la femme devait se placer. Le même procédé était également recommandé avec l'iris blanc. La source de chaleur pouvait également être directement mise en contact avec le vagin, l'abdomen, les cuisses ou encore la matrice. En outre, l'utilisation de plantes ancestrales telles que l'armoise (*Artemisia vulgaris*), la sabine (*Juniperus sabina*) et la rue (*Ruta augustifolia*) était répandue en raison de leurs propriétés emménagogues, provoquant ainsi les règles.

Un autre procédé utilisé contre l'aménorrhée était l'hirudothérapie. Ce procédé impliquait l'utilisation de sangsues qui, à l'instar des saignées, étaient censées favoriser l'évacuation du « mauvais » sang au profit du « bon ». En cas de suppression des règles, il était recommandé de les appliquer au niveau de l'anus, mais également au niveau des grandes lèvres.

e) *De 1900 à nos jours*

Au début du XX^e siècle, l'avortement était entièrement illégal, et la guerre ne fit qu'accentuer sa répression. Alors que les hommes s'engageaient dans la guerre des tranchées, les femmes, restées au front à domicile, étaient chargées de rétablir une population décimée. Les figures féministes de l'époque encourageaient même cette pratique. Dans ce contexte singulier, le droit à l'avortement fut évoqué comme l'une des solutions aux viols perpétrés par les troupes allemandes lors de l'invasion de 1914.

La position de l'Église était claire, condamnant l'avortement même dans le cas où l'enfant était issu d'un viol commis par l'ennemi. La vie de l'enfant était estimée au moins équivalente, voire supérieure, à celle de la mère. Les politiques étaient divisés un temps, cherchant un compromis. Craignant que l'avortement ne devienne une habitude, ils décidèrent que les enfants nés de ces viols bénéficieraient de l'assistance publique, contribuant ainsi à renforcer les rangs précédemment détruits.

En 1915, le sénateur Louis Martin proposa une loi visant à abroger temporairement l'article 317 du Code civil dans les régions sous occupation allemande. Malgré ses nombreux efforts, la loi ne sortit jamais de la commission parlementaire qui l'avait conçue. Pendant ce temps, le taux d'avortements illégaux continuait d'augmenter, les politiques rejetant catégoriquement l'avortement. Cette position était soutenue par Adolphe Pinard, éminent obstétricien de l'époque, qui ne concevait l'avortement que lorsque la vie de la mère était directement menacée par la grossesse.

L'affaire de l'infanticide commis par Joséphine Barthélemy en 1917, conséquence d'un viol perpétré par six soldats allemands, ramena le débat sur l'avortement au premier plan(24).

Après la guerre, dans un contexte de nécessité de repeuplement en France, le contrôle des naissances et l'avortement furent renforcés par l'instauration de nouvelles lois, notamment la loi de 1920 réprimant la provocation à l'avortement et la propagande anticonceptionnelle. Dans la même lignée, l'article 91 du décret-loi du 29 juillet 1939, relatif à la famille et à la natalité en France, visait à prévenir les individus souhaitant pratiquer un avortement en restreignant l'accès aux produits ou instruments de nature pharmaceutique ou médicale destinés à induire ou faciliter cette procédure(1).

Au cours de la Seconde Guerre mondiale, la situation n'était pas plus favorable pour les femmes françaises. Le régime de Vichy a renforcé à deux reprises la législation sur l'avortement en augmentant les peines encourues. Initialement considéré comme une infraction à l'unité nationale selon la loi du 14 septembre 1941,

il a ensuite été assimilé à un crime contre la sûreté de l'État par la loi du 15 février 1942, passible de la peine de mort après jugement par des tribunaux d'exception.

Il a fallu attendre les années 1960 pour que la législation sur l'avortement soit remise en cause, encouragée par le mouvement français du planning familial. Bien que la loi Neuwirth ait permis l'accès à la contraception dès 1972, aucune solution n'a été apportée pour l'interruption volontaire de grossesse. Un événement marquant a ouvert le débat de manière plus profonde. En 1971, dans le *Nouvel Observateur*, 343 femmes connues ont signé un appel déclarant avoir avorté. Bien que l'avortement soit toujours interdit à l'époque, aucune poursuite n'a été lancée. En 1972(25) le procès de Bobigny sera un catalyseur essentiel pour la promulgation de la loi Veil de 1975. L'affaire en question concerne une jeune fille, Marie-Claire Chevalier, qui, mineure au moment des faits, a subi un avortement consécutif à un viol. Dénoncée par le violeur lui-même, conformément à l'article 317 du code pénal, elle a pris la décision, en accord avec son avocate Gisèle Halimi, de transformer ce procès en un procès politique en faveur de la légalisation de l'avortement. Lors de ce procès Marie-Claire Chevalier sera acquittée et ses aidants faiblement condamnés. En 1973 c'est au tour des médecins de montrer leurs désaccords avec la politique actuelle en publiant un manifeste dans lequel ils indiquent avoir pratiqué des avortements.

Face à ces voix qui s'élèvent, l'exécutif prend conscience qu'il est opportun de légiférer sur cette question. C'est ainsi qu'en 1973, les autorités publiques présentent un premier projet de loi autorisant l'avortement sous certaines conditions, mais ce dernier se révèle particulièrement restrictif. Il faudra attendre l'arrivée de Valéry Giscard d'Estaing au pouvoir et la nomination de Simone Veil comme ministre de la Santé pour qu'un nouveau projet de loi soit élaboré et adopté le 17 janvier 1975, pour une période de 5 ans. La loi, communément appelée loi "Veil", sera ensuite définitivement adoptée en 1979.

Lors des débats entourant cette loi, les opposants évoquent des arguments démographiques, médicaux, moraux et religieux. En revanche, les partisans de droite et du centre insistent sur l'intolérabilité de voir la loi bafouée et sur les dangers liés aux avortements clandestins. Du côté de la gauche, la préoccupation commune est de mettre fin aux avortements clandestins, bien que des divergences existent sur l'importance de la libération des femmes. Les socialistes considèrent cette libération comme primordiale, tandis que les communistes estiment que des conditions sociales meilleures réduiraient la nécessité de recourir à la contraception et à l'avortement(26).

La première version de la loi autorisant l'IVG de 1975 stipule que le délai maximum pour réaliser un IVG est de 10 semaines. Cet avortement sera possible sur demande d'un médecin. Il est pour autant indiqué que le médecin ainsi que les établissements de santé ont le droit de ne pas donner suite à cette demande, c'est ce que l'on nommera la clause de conscience. Lors de l'adoption finale, les modalités d'accord du médecin et l'accueil dans les services hospitaliers seront modifiés. En 1982, le remboursement de l'IVG par la Sécurité Sociale a été voté. En 1993, la loi n°93-121 a créé, entre autres, un délit d'entrave à l'IVG et supprimé la pénalisation de l'auto-avortement. En 2001, la loi relative à l'IVG a allongé le délai légal de 10 à 12 semaines de grossesse et assoupli les conditions d'accès. En 2012, des mesures

économiques ont été mises en place avec un remboursement à 100% de l'IVG et une revalorisation des IVG instrumentales. En 2014, la notion de détresse a été supprimée des conditions de recours à l'IVG, et le délit d'entrave a été étendu à l'accès à l'information. Avec la loi de modernisation de notre système de santé, les sage-femmes ont obtenu l'autorisation de réaliser des IVG, et le délai obligatoire de réflexion de sept jours a été supprimé. Durant l'épidémie de Covid-19, des mesures dérogatoires ont été prises pour assurer la continuité de la prise en charge des patientes en intégrant la possibilité de consultations à distance. De plus il devient envisageable pour le pharmacien d'officine de fournir directement à la patiente un médicament abortif, à condition que le médecin ou la sage-femme ait spécifié sur l'ordonnance le nom de l'officine sélectionnée par la patiente. Cette pratique représente une dérogation par rapport à la norme, où les médicaments abortifs sont habituellement délivrés exclusivement aux médecins et aux sage-femmes, sur présentation d'un bon de commande à usage professionnel.

En 2021, les sage-femmes et les médecins des établissements de santé ont obtenu la permission de réaliser des IVG instrumentales, cette autorisation étant expérimentale pour les sage-femmes à cette date, mais devenue officielle à la fin de l'année 2023.

En 2022, plusieurs modifications ont été apportées pour améliorer l'accès à l'IVG, notamment l'allongement du délai légal de l'IVG de 12 à 14 semaines de grossesse et l'allongement du délai de l'IVG médicamenteuse de 5 à 7 semaines de grossesse hors établissement de santé(27)

L'histoire ne semble pas trouver sa conclusion, car le 12 décembre 2023, le gouvernement a présenté en conseil des ministres un projet de loi visant à inscrire l'IVG dans la Constitution. Ce projet a été débattu le 24 janvier 2024 à l'assemblée et adopté par celle-ci le 30 janvier 2024 à 493 voix pour et 30 contre(28). Le 28 février 2024 c'est au tour du Sénat de se prononcer en faveur de l'inscription du droit à l'IVG dans la constitution. Enfin c'est au congrès le 4 mars 2024 que la révision constitutionnelle est adoptée. C'est le jour de la fête des droits de la femme que le président décidera de sceller l'avortement dans la constitution(29). Il est cependant important de notifier que c'est bien la liberté d'avortement qui a été constitutionnalisée et non le droit. En effet en utilisant l'expression "liberté garantie", le gouvernement cherche à concilier les positions de l'Assemblée, qui avait soutenu à la fin de 2022 un texte de La France insoumise visant à garantir "l'effectivité et l'accès égal au droit à l'IVG", et celles du Sénat, qui avait adopté une version amendée évoquant la "liberté pour la femme de mettre fin à sa grossesse". On peut alors se poser la question, au-delà de l'avancer symbolique, de l'avancer réelle en termes de droit des femmes de cette constitutionnalisation.

En ce qui concerne l'opinion publique, celle-ci est aujourd'hui largement favorable à l'avortement. Une étude IFOP de 2022 indique que 83% des Français et Françaises considèrent positivement l'autorisation de l'IVG par la loi française(30).

Cependant il est nécessaire de se rendre compte que même si cet avis est majoritaire il reste parmi la population française des individus opposés à l'IVG. En effet ne serait-ce qu'au niveau du corps médical les médecins et les sages femmes ont le

droit de refuser des soins pour des raisons professionnelles ou personnelles. Cette clause est présente au niveau de l'article R.4127-47 du code de déontologie médicale pour les médecins et à l'article R4127-328 du code de déontologie de la sage-femme. Il dit : « *Hors le cas d'urgence et sous réserve de ne pas manquer à ses devoirs d'humanité ou à ses obligations d'assistance, une sage-femme a le droit de refuser des soins pour des raisons professionnelles ou personnelles.* »(31). Ce personnel soignant devra alors trouver une alternative pour son patient afin d'assurer la continuité des soins. Pour l'IVG il existe une clause de conscience spécifique au sein de l'article L2212-8 du CSP. Celle-ci dit :

« Un médecin ou une sage-femme n'est jamais tenu de pratiquer une interruption volontaire de grossesse mais il doit informer, sans délai, l'intéressée de son refus et lui communiquer immédiatement le nom de praticiens ou de sages-femmes susceptibles de réaliser cette intervention selon les modalités prévues à l'article L. 2212-2.

Aucune sage-femme, aucun infirmier ou infirmière, aucun auxiliaire médical, quel qu'il soit, n'est tenu de concourir à une interruption de grossesse.

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

Toutefois ce refus ne peut être opposé par un établissement de santé privé habilité à assurer le service public hospitalier que si d'autres établissements sont en mesure de répondre aux besoins locaux.

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. »(32)

Une proposition de loi visant à supprimer la clause de conscience en matière d'interruption volontaire de grossesse avait été déposée au Sénat le 28 septembre 2018. Cette proposition visait à supprimer les deux premiers alinéas et à adjoindre au troisième alinéa les phrases suivantes : « *L'intéressée doit être informée sans délai dudit refus. L'établissement privé doit lui communiquer immédiatement le nom de praticiens ou de sages-femmes susceptibles de réaliser cette intervention selon les modalités prévues à l'article L. 2212-2.* ». Toutefois cette proposition a été refusée par les députés lors de la deuxième lecture du texte. Il y a eu également une tentative de constitutionnalisation de cette clause au moment de la constitutionnalisation de l'IVG. Cet amendement porté par la droite a lui aussi été rejeté(33).

Avec cette partie nous avons pu observer que l'évolution des législations et des perceptions sociétales autour de l'avortement a façonné le paysage médical et éthique, influençant directement la prise en charge des grossesses non désirées.

Au cours des différentes époques, des changements significatifs ont marqué la manière dont la société percevait l'avortement, allant de la tolérance à la condamnation légale. Ces transformations historiques ont conduit à des réformes législatives, à l'instar de la loi Neuwirth en 1967, qui a légalisé l'accès à la contraception, et des débats sur l'IVG, reflétant l'évolution des mentalités et des droits des femmes.

En lien direct avec cet héritage historique, l'examen approfondi de la physiopathologie de la grossesse s'impose. Comprendre les processus biologiques complexes qui régissent la gestation est indispensable pour évaluer les implications médicales de l'allongement des délais de l'IVG. L'évolution des connaissances scientifiques sur la physiopathologie de la grossesse, depuis l'Antiquité jusqu'à nos jours, offre un éclairage précieux sur la manière dont la médecine a appréhendé la grossesse et l'embryon.

II. Grossesses et IVG

A. Physiologie de la grossesse

La grossesse désigne la période s'étendant de la fécondation à l'accouchement. Elle se caractérise par des signes précurseurs tels que l'absence de règles et des possibles nausées et ballonnements.

Cette période dure en moyenne 9 mois, soit environ 280 jours, divisés en trois trimestres. On peut également la mesurer en semaines d'aménorrhée, correspondant au nombre de semaines écoulées depuis le premier jour des dernières règles (34). Cette période favorise le bon développement du fœtus, qui se nourrit via le placenta afin d'assurer sa croissance.

Lors de la grossesse on peut distinguer différents stades embryofœtaux :

- Stade pré-embryonnaire : ce stade correspond à la première semaine. Il se compose de :
 - la fécondation ;
 - la migration de l'œuf ;
 - la nidation de l'œuf dans l'endomètre.
- Stade embryonnaire : ce stade correspond à la période allant de la deuxième semaine à la neuvième semaine.
- Stade fœtal : ce stade correspond à une période qui débute à la neuvième semaine et se termine au terme de la grossesse.

Au travers de cette partie nous allons pouvoir explorer ces différents stades et ainsi mieux comprendre lors desquels l'IVG médicamenteuse ou chirurgicale peuvent intervenir.

1. Stade pré-embryonnaire

a) *Fécondation*

Tout commence lors de la fécondation, qui se traduit par la rencontre de l'ovocyte et du spermatozoïde, initiant ainsi l'embryogénèse. Une fois par mois, au quatorzième jour du cycle, l'ovocyte est expulsé par l'ovaire, ce qui correspond à l'ovulation. L'ovocyte est alors libéré dans l'une des deux trompes de Fallope.

Lorsque le spermatozoïde arrive au niveau du vagin, il contient 23 chromosomes et est activement mobile. Il va migrer du vagin jusqu'à l'extrémité des trompes de Fallope, en passant par le col de l'utérus. La fécondation se produit alors au niveau de l'ampoule tubaire (34). Il y a plusieurs spermatozoïdes qui entourent l'ovocyte dans le but d'y entrer, mais un seul sera capable d'y parvenir.

Afin de faciliter la pénétration rapide du spermatozoïde dans l'utérus, le mucus cervical devient plus fluide. En effet, tandis que pendant la première moitié du cycle, le mucus est visqueux, épais et en faible quantité, formant une barrière au passage des spermatozoïdes, lors de l'ovulation, la situation est tout autre. Pendant la période ovulatoire, une quantité croissante d'œstrogènes est produite, ce qui entraîne une diminution de la viscosité du mucus et une augmentation de sa quantité. Cela permet d'accroître la perméabilité de ce mucus aux spermatozoïdes. Les mécanismes biochimiques responsables de ces modifications ne sont pas entièrement compris. Cependant, il est établi que les variations du nombre et des types de chaînes polysaccharidiques (glycanes) liées aux protéines lors de la modification post-traductionnelle peuvent significativement accroître le poids moléculaire des protéines, influant ainsi sur leur solubilité, leur viscosité en solution, ainsi que sur leur fonction biologique.(35).

Afin de faciliter le passage des spermatozoïdes, une autre aide est apportée par les cellules des trompes de Fallope. De plus, ces cellules facilitent la fécondation de plusieurs manières :

- en participant à la production de la glaire cervicale évoquée précédemment grâce aux glandes tubuleuses(36) ;
- en permettant à l'ovocyte et aux spermatozoïdes de se déplacer grâce à la motilité ciliaire(37).

Lors de la fécondation, le spermatozoïde et l'ovule fournissent chacun la moitié du bagage génétique, donnant ainsi naissance, par fusion, à une cellule contenant 23 paires de chromosomes. C'est donc au moment de la fécondation que le sexe de l'enfant à naître sera déterminé : soit une fille, si elle est dotée de deux chromosomes X, soit un garçon, s'il est doté d'un chromosome X et d'un chromosome Y(34).

Après la fécondation, la glaire cervicale va changer et redevenir plus épaisse et visqueuse sous l'effet de la production de progestérone.

b) Migration de l'œuf

Une fois que la fécondation a eu lieu, les cils tapissant les trompes de Fallope entraînent l'ovocyte fécondé vers l'utérus. Des divisions mitotiques se produiront alors. Ces divisions, appelées segmentation, donneront naissance successivement à la morula (une masse solide de cellules entourée par la zone pellucide), puis à un blastocyste. En effet, l'amas cellulaire dense formé par la morula se creusera pour former le blastocyste. Celui-ci est composé de trois parties :

- un revêtement externe : le trophoblaste ;
- une masse cellulaire interne : l'embryoblaste ;
- une cavité interne : la blastocèle, remplie de liquide.

Au cours du développement, le trophoblaste aidera à la formation de la partie fœtale du placenta, tandis que l'embryoblaste formera l'embryon(38). C'est à partir de ce blastocyste que se formeront les trois feuilletts embryonnaires : l'ectoderme, le mésoderme et l'endoderme.

c) Nidation de l'œuf dans l'endomètre

Le blastocyste a pour objectif de s'implanter au niveau de l'endomètre utérin. Pour faciliter ce processus, l'utérus subira une modification appelée décidualisation, qui constituera une barrière à la réponse immunitaire. Ce phénomène se manifeste par la transformation structurelle et fonctionnelle des cellules stromales de l'endomètre, permettant ainsi une interaction adéquate avec un éventuel embryon(39). Le blastocyste mettra environ 6 jours à s'implanter dans la paroi utérine. Il s'implantera préférentiellement sur la paroi postérieure du fond du corps de l'utérus, avec sa masse cellulaire interne placée contre l'endomètre(38).

C'est à cette étape que le tissu trophoblastique commence à synthétiser l'hormone gonadotrophine chorionique humaine (β hCG). La présence de cette hormone sera l'un des indicateurs permettant de conclure à une grossesse. Elle peut être détectée dans les urines et confirmée par des examens sanguins(37)

Les cellules internes du blastocyste donneront naissance à l'embryon, tandis que les cellules externes donneront le placenta. C'est le placenta qui permettra la continuité de la production de la gonadotrophine chorionique humaine, qui empêchera la libération d'ovules pendant la grossesse, qui stimulera la production d'œstrogènes et de progestérones, ainsi que le transport de l'oxygène, des substances nutritives et des déchets. Il formera également des villosités qui pénètrent dans la paroi de l'utérus. Les vaisseaux sanguins de l'embryon se développeront dans les villosités.(37).

2. Stade embryonnaire

Le blastocyste devient un embryon et commence alors le développement des organes, que l'on nomme l'organogénèse. L'embryon se développe dans le sac amniotique. La formation des organes débute environ trois semaines après la fécondation, ce qui est l'équivalent de 5 semaines de grossesse. À ce stade, l'embryon commence à s'allonger.

Par la suite, la région destinée à devenir le cerveau et la moelle épinière, connue sous le nom de tube neural, commence à se former. Le cœur et les principaux vaisseaux sanguins entament leur développement dès le 16^e jour. À partir du 20^e jour, le cœur commence à propulser du liquide dans les vaisseaux sanguins, et dès le jour suivant, les premiers globules rouges font leur apparition. La formation des vaisseaux sanguins se poursuit simultanément au niveau de l'embryon et du placenta. On nomme ces vaisseaux les villosités. Ces derniers permettront, en plus d'une fonction de transport, d'empêcher le système immunitaire de la mère d'attaquer l'embryon en créant une sorte de barrière entre le sang maternel et le sang fœtal. (37).

3. Stade fœtal

Après huit semaines d'implantation, ce qui correspond à 10 semaines de grossesse, l'embryon devient un fœtus. Ce stade constitue la dernière phase avant l'accouchement(37).

La quasi-totalité des organes atteignent leur formation complète vers la dixième semaine suivant la fécondation, ce qui équivaut à douze semaines de grossesse. À ce stade, le fœtus remplit l'entièreté de l'utérus. Le cerveau et la moelle épinière poursuivent leur développement tout au long de la grossesse. Les poumons également, puisqu'ils continuent à se développer jusqu'à l'accouchement. La période de formation des organes constitue une phase critique, pendant laquelle la plupart des malformations congénitales se produisent.

Le sexe du fœtus pourra être identifié dès la 14e semaine, et c'est vers la 24e semaine environ que le fœtus pourrait survivre en dehors de l'utérus. (37).

Semaine de grossesse	Evènements
1^{er} Trimestre	
0	<ul style="list-style-type: none"> • Date des dernières menstruations avant conception
2	<ul style="list-style-type: none"> • Fécondation • Développement du blastocyte
3	<ul style="list-style-type: none"> • Implantation du blastocyte sur la paroi de l'utérus • Formation du sac amniotique
5	<ul style="list-style-type: none"> • Développement du tube neural
6	<ul style="list-style-type: none"> • Développement du cœur et des principaux vaisseaux sanguins
7	<ul style="list-style-type: none"> • Apparition des ébauches de membres
9	<ul style="list-style-type: none"> • Formation des os et des muscles • Développement du visage et du cou • Les doigts de main et de pied sont formés
10	<ul style="list-style-type: none"> • Début du fonctionnement des reins • Formation quasi totale des organes • Réponse du fœtus aux stimulations tactiles
2^{ème} trimestre	
14	<ul style="list-style-type: none"> • Identification du sexe du fœtus
16	<ul style="list-style-type: none"> • Accumulation de la graisse sous-cutanée du fœtus • Apparition de poils sur la tête et la peau
20	<ul style="list-style-type: none"> • Formation totale du placenta
24	<ul style="list-style-type: none"> • Le fœtus peut survivre en dehors de l'utérus.
3^{ème} trimestre	
25	<ul style="list-style-type: none"> • Maturation des poumons • La tête du fœtus se met en position accouchement • L'augmentation de l'abdomen de la femme provoque la saillie de l'ombilic.
37 – 42	<ul style="list-style-type: none"> • Accouchement

Tableau n°1 : Phases de la grossesse(37)

La compréhension approfondie des différentes étapes de la grossesse est cruciale pour contextualiser la complexité des décisions liées à la santé reproductive. En explorant les aspects physiologiques et émotionnels de la grossesse, il devient évident que chaque phase de ce processus impacte profondément la vie des femmes et soulève des questions délicates liées à la liberté de choix.

Lorsque l'on aborde les débats entourant l'interruption volontaire de grossesse, la connaissance détaillée des étapes préliminaires de la gestation s'avère essentielle. Les considérations éthiques et médicales liées à l'IVG se manifestent à différents moments de la grossesse, avec des implications juridiques spécifiques en fonction des délais. Cette transition naturelle entre les étapes de la grossesse et les conditions légales de l'IVG met en évidence la nécessité d'une analyse holistique, intégrant les dimensions biologiques, psychologiques et juridiques pour mieux appréhender les enjeux complexes entourant la santé reproductive des femmes.

B. Conditions et délais légaux de l'interruption volontaire de grossesse

L'article L. 2212-2 du CSP définit les modalités concernant l'interruption volontaire de grossesse. Selon cet article, l'IVG ne peut être pratiquée que par un médecin ou une sage-femme. Lorsqu'elle est réalisée chirurgicalement par une sage-femme, cela ne peut se faire qu'au sein d'un établissement de santé. De plus, l'article précise le délai imparti à une femme pour pratiquer une interruption volontaire de grossesse par voie médicamenteuse. À ce jour, il est possible de réaliser cet acte jusqu'à la fin de la septième semaine de grossesse(40).

Dans le CSP, aucune durée précise n'est spécifiée pour la réalisation de l'IVG chirurgicale. Cependant, l'article L2212-1 stipule que « l'interruption ne peut être pratiquée qu'avant la fin de la quatorzième semaine de grossesse ». Par conséquent, il est facile de comprendre que l'avortement chirurgical sera pratiqué entre la huitième semaine de grossesse et la fin de la quatorzième semaine de grossesse.

1. Démarche pour une IVG

La première étape lorsqu'une femme souhaite recourir à l'avortement est de consulter un médecin ou une sage-femme. Le médecin peut être un généraliste ou un gynécologue. Ce rendez-vous peut être pris dans divers établissements de santé tels qu'un hôpital, une clinique, un cabinet médical en ville, un centre de santé ou un centre de santé sexuelle. Il est également possible d'effectuer cette consultation en visioconférence. La démarche peut alors être divisée en quatre étapes :

- la consultation d'information ;
- le recueil du consentement ;
- la réalisation de l'IVG ;
- le suivi post IVG.

a) *La consultation d'information*

Lors de la consultation d'information, la patiente exprime son souhait d'avorter. Le praticien informe alors verbalement la patiente et lui remet un guide sur l'IVG, qui contient des informations sur les différentes méthodes, les lieux où l'IVG peut être pratiquée, les choix possibles, ainsi que les risques et les effets secondaires éventuels. Cette première consultation n'est pas obligatoirement en présentiel, selon le professionnel de santé qui le propose.

Un entretien psychosocial facultatif pour les majeurs et obligatoire pour les mineurs peut être proposé par le professionnel de santé. Cela permettra d'accéder à un accompagnement.

Comme mentionné précédemment, si le professionnel de santé ne pratique pas l'IVG, il doit obligatoirement réorienter la patiente vers un organisme qui le pratique. À cet effet, il restituera la demande à la patiente et lui remettra une attestation prouvant que la première étape du parcours abortif a été réalisée. Auparavant, il existait un délai de réflexion minimal entre la consultation d'information et le recueil du consentement. Celui-ci a été supprimé avec la loi de modernisation de notre système de santé de 2016. Cependant, il est toujours possible pour la patiente de prendre ce temps pour elle-même dans le cadre du délai légal de l'avortement.

b) *Le recueil du consentement*

Le deuxième temps consiste donc en la remise du consentement. Lors de celui-ci, la patiente confirme sa demande d'IVG par écrit et remet ce document au professionnel de santé concerné (médecin ou sage-femme). C'est lors de ce rendez-vous qu'il sera possible de choisir sa méthode abortive (dans les limites des délais légaux) ainsi que le lieu où elle sera réalisée. Durant cette étape, il sera également possible d'évoquer avec le professionnel de santé la méthode contraceptive à utiliser après cet avortement. De plus, il sera possible de se faire prescrire un dépistage des infections sexuellement transmissibles, ainsi qu'un dépistage du cancer du col de l'utérus (à partir de 25 ans).

Il convient de noter que lorsque la technique envisagée nécessite une anesthésie autre que strictement locale, une consultation pré-anesthésique est obligatoire avant l'intervention.

c) **La réalisation de l'IVG**

Lors de la réalisation de l'IVG deux techniques existent :

- l'IVG médicamenteuse ;
- l'IVG instrumentale ou chirurgicale.

Le choix de la méthode dépend tout d'abord de celui de la patiente, mais également d'éventuelles contre-indications médicales, des conditions de vie de la patiente et du stade de la grossesse.

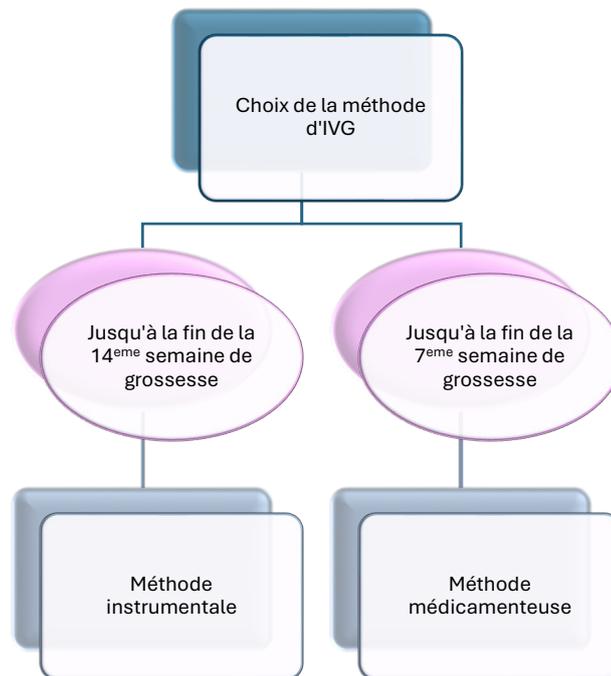


Figure n°3 : Choix de la méthode abortive(41)

Nous pouvons tout d'abord évoquer l'IVG médicamenteuse. Celle-ci est autorisée jusqu'à la fin de la 7^e semaine de grossesse, ce qui correspond à un maximum de 9 semaines après le début des dernières règles. Cette procédure peut être réalisée dans différents lieux et contextes, tels que :

- dans un établissement de santé (hôpital ou clinique) ;
- en cabinet médical avec un médecin ou une sage-femme agréés ;
- dans un centre de santé sexuelle agréé, anciennement centre de planification familiale ;
- dans un centre de santé agréé.

En milieu urbain, seuls les médecins ou les sage-femmes ayant un accord avec un établissement de santé sont autorisés à pratiquer des IVG médicamenteuses. De plus, cette procédure peut être partiellement ou entièrement réalisée via

téléconsultation. En principe ces médicaments sont réservés à l'usage professionnel et par conséquent non délivrables directement à la patiente même sur ordonnance. Cependant durant l'épidémie de Covid-19, afin de limiter les déplacements des femmes vers les établissements de santé et de garantir leur accès continu à l'IVG, des mesures dérogatoires ont été instaurées durant les périodes d'état d'urgence sanitaire. Parmi elle :

- Étendre la possibilité d'effectuer une IVG médicamenteuse en ville, prolongeant ainsi la période autorisée de 7 à 9 semaines d'aménorrhée (ou de 5 à 7 semaines de grossesse),
- Introduction de la téléconsultation pour toutes les consultations requises, permettant la délivrance directe des médicaments abortifs par les pharmacies d'officine aux femmes concernées sous réserves qu'elles se rendent dans l'officine indiquée sur l'ordonnance(27).

Ces dérogations furent entérinées par le décret du 19 janvier 2022(42).

L'IVG médicamenteuse se déroule en plusieurs étapes. Tout d'abord, elle nécessite la prise d'un premier médicament : la mifépristone. C'est lui qui initie l'interruption de la grossesse en bloquant l'action de la progestérone, hormone nécessaire au maintien de la grossesse. Cette prise peut avoir lieu à domicile ou lors d'une consultation.

La deuxième étape consiste à prendre du misoprostol 24 à 48 heures plus tard. Ce médicament augmente les contractions utérines et provoque l'interruption de la grossesse. Des antalgiques sont souvent prescrits à cette étape, car l'action du misoprostol entraîne des douleurs similaires à celles des règles mais de plus forte intensité.

Les premiers saignements peuvent apparaître dès la prise de la mifépristone, mais ils seront plus abondants lors de la prise du misoprostol. Ces saignements permettent alors l'évacuation de l'embryon. Dans 60 % des cas, l'évacuation de la grossesse se produit dans les 4 heures suivant la prise du misoprostol, tandis que dans 40 % des cas, elle survient entre 24 et 72 heures après la prise du médicament. La durée moyenne des saignements est de 15 jours. Cette méthode ne nécessite aucune anesthésie, mais la prise du deuxième médicament peut être effectuée à l'hôpital si nécessaire. Le pourcentage de réussite de cette méthode s'élève à 95%.

Nous pouvons maintenant aborder l'IVG instrumentale. C'est généralement le chemin emprunté lorsque les délais légaux de l'IVG médicamenteuse ont été dépassés. Elle peut être pratiquée jusqu'à la fin de la 14ème semaine de grossesse, soit 16 semaines après le début des dernières règles. L'intervention est effectuée par un médecin dans un établissement de santé ou un centre de santé agréé, ou par une sage-femme qualifiée travaillant dans un établissement de santé autorisé pour ce type de procédure.

La méthode d'IVG instrumentale implique l'aspiration du contenu de l'utérus après avoir dilaté le col. Parfois, l'ouverture du col utérin est facilitée par l'administration de mifépristone. Un médecin ou une sage-femme introduit une canule adaptée au stade de la grossesse dans l'utérus pour aspirer son contenu. L'intervention peut être réalisée sous anesthésie locale ou générale, selon votre préférence et en consultation avec le professionnel de santé. En général, une surveillance de quelques heures dans l'établissement ou le centre de santé est

suffisante pour une IVG, même en cas d'anesthésie générale. La durée de l'intervention est d'environ dix minutes. Une fois l'IVG effectuée, une contraception sera immédiatement proposée à la patiente pour une protection efficace. Le pourcentage de réussite de cette méthode s'élève à 99,7 %.

Dans les deux cas (IVG médicamenteuse ou instrumentale), si le groupe sanguin de la patiente est rhésus négatif, elle recevra une injection de gammaglobulines anti-D au plus tard dans les 72 heures suivant le début du saignement pour éviter des complications lors d'une prochaine grossesse. Ce phénomène s'appelle l'allo-immunisation. Ce phénomène se traduit par la présence chez une femme enceinte d'allo-anticorps dirigés contre des antigènes de groupe sanguin présents sur les hématies du fœtus et hérités du père. Le médicament utilisé pour la prévention de l'allo-immunisation foeto-maternelle est le Rhophylac. C'est un médicament dérivé du sang. Cela implique qu'il doit être inscrit au registre spécifique de traçabilité à conserver 40 ans(43). Les immunoglobulines anti-D (Rh) contenues dans ce médicament vont détruire les globules rouges étrangers Rh(D) positif de manière immédiate. De ce fait, le système immunitaire de la patiente n'aura pas le temps nécessaire pour fabriquer ses propres anticorps.

d) Le suivi post IVG

La quatrième étape du parcours d'IVG est la consultation de suivi. Elle est obligatoire et permet de confirmer l'interruption de la grossesse et l'absence de complications. Cette consultation a lieu entre le 14ème et le 21ème jour après l'IVG, mais peut se faire plus tôt selon les circonstances cliniques. Lorsque l'IVG réalisée fut instrumentale, la consultation est à réaliser avec le médecin ou la sage-femme. Lorsqu'elle fut médicamenteuse, plusieurs choix s'offrent à la patiente pour cette consultation de suivi : au cabinet du médecin ou de la sage-femme, en centre de santé sexuelle agréé, en centre de santé agréé ou en établissement de santé. Elle peut éventuellement être réalisée en téléconsultation. Ce rendez-vous permettra, en plus du suivi, de rediscuter du moyen de contraception qui peut être employé.

Il est également possible d'avoir recours, en plus de cette consultation de suivi, à une consultation psychosociale.

Comme nous avons pu le voir, la démarche pour accéder à l'IVG en France est intrinsèquement liée à la détermination du délai autorisé pour la procédure. Cette articulation entre le processus administratif et les limites temporelles définies par la loi illustre l'équilibre délicat entre les droits individuels et les réglementations publiques dans le domaine de la santé reproductive. Initialement fixé à 10 semaines de grossesse, ce délai a été progressivement allongé à 12 semaines, puis à 14 semaines. Nous allons pouvoir explorer les conditions de ce choix.

2. Choix du délai

Dès la loi Veil, l'obligation de fixer des limites, et donc un délai concernant l'IVG, apparaît. Lors du vote de cette loi, fruit de compromis, la fin de la dixième semaine de grossesse fut choisie comme délai pour l'IVG médicamenteuse. Outre les différentes pressions extérieures, ce délai est expliqué par les risques accrus que prendraient les femmes à faire cette intervention au-delà de la dixième semaine à cette époque(44). Mais ce délai fut, comme on a pu le voir, amené à être modifié.

Tout d'abord, en l'an 2000, une proposition de loi portée par Martine Aubry, alors ministre de l'Emploi et de la Solidarité, propose de passer le délai à la douzième semaine de grossesse sur les recommandations des professeurs Israël Nisand & Michèle Uzan, qui ont remis leurs rapports sur l'IVG en 1999. Afin de modifier ce délai, il y a également eu une influence extérieure. En effet, à l'étranger, l'IVG était utilisée jusqu'à 12 semaines de grossesses en Espagne et en Italie et jusqu'à 24 semaines hors interruption médicale pour la Grande Bretagne. De ce fait, la Ministre a saisi l'AFSSAPS (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) afin de connaître son avis sur cette utilisation. L'AFSSAPS a répondu positivement à ce questionnement(45).

Afin de préjuger de la favorabilité de cette décision pour le peuple français, le CCNE (Comité consultatif National d'Ethique) a été saisi le 4 octobre 2000 par le Président du Sénat et le 5 octobre par le président de l'Assemblée Nationale au sujet de ce projet de loi de la ministre, particulièrement sur le risque de dérive eugénique susceptible d'en résulter. Dès lors, le CCNE révèle lui-même que cette proposition émane de la société plus que d'une quelconque évolution scientifique. Ce texte a cependant recueilli l'approbation de l'ensemble des 40 membres du CCNE, sauf un(46).

Le CCNE sera de nouveau sollicité sur le même sujet en octobre 2020 par le ministre des Solidarités et de la Santé. Cette fois-ci, c'est pour une augmentation du délai de 12 semaines à 14 semaines, comprise dans la proposition de loi « visant à renforcer le droit à l'avortement ». Cette fois-ci, le CCNE s'est orienté sur la protection des femmes par la loi. Il rappelle que par nature, la pratique de l'IVG ne peut être considérée comme un acte médical ordinaire. Il rappelle également qu'en 2019, la moitié des IVG réalisées concernaient des grossesses de moins de 6 semaines et que celles réalisées les deux dernières semaines ne représentaient que 5,3% de l'ensemble des IVG. Il évoque également le fait que l'OMS a défini la viabilité du fœtus à 20 semaines de grossesse. Ils rappellent également que même si la liberté d'avorter n'est pas remise en cause en France, les moyens d'y parvenir sont parfois insuffisants et peuvent contribuer à la difficulté de la réalisation de l'acte dans les délais légaux de 12 semaines. De plus, ils ajoutent que les risques entre la semaine 12 et la semaine 14 diffèrent peu. En ce sens, le projet de loi a été approuvé majoritairement par les membres présents(47).

Nous avons donc pu observer que depuis la loi Veil de 1975, le délai pour l'interruption volontaire de grossesse en France a connu des évolutions. Initialement fixé à la fin de la dixième semaine de grossesse, ce délai a été prolongé à la douzième semaine en 2001, puis à la quatorzième semaine en 2022. Ces changements ont été influencés par des recommandations médicales, des pratiques étrangères et des

considérations éthiques, reflétant ainsi une adaptation progressive de la législation aux besoins.

Après avoir examiné le choix des délais légaux pour l'IVG en France, il est crucial de se pencher sur les différents produits disponibles en officine de ville pour cette procédure. En France, comme nous l'avons vu précédemment, la législation permet l'IVG jusqu'à 14 semaines d'aménorrhée, soit 12 semaines de grossesse. Cette réglementation stricte s'accompagne d'un accès facilité aux médicaments nécessaires pour les IVG médicamenteuses. Les pharmaciens jouent un rôle clé dans la dispensation de ces médicaments, tels que la mifépristone et le misoprostol, garantissant ainsi que les patientes puissent suivre le protocole médical recommandé avec le soutien et les conseils appropriés. L'intégration harmonieuse de la législation et de la disponibilité des traitements en officine de ville assure une prise en charge efficace et sécurisée des IVG médicamenteuses en France.

3. Les différents produits (Mifégyne[®], Mifée[®] / Misoone[®], Gymiso[®])

Cinq spécialités pharmaceutiques indiquées pour l'IVG médicamenteuse sont disponibles en officine de ville :

- Mifée[®] 200mg, Mifégyne[®] 200mg, Mifégyne[®] 600mg (mifépristone),
- Misoone[®] 400µg et Gymiso[®] 200µg (misoprostol).

Nous allons les décrire une à une afin de comprendre la pluralité du choix de traitement lors d'une interruption volontaire de grossesse.

a) Mifépristone

La mifépristone est un stéroïde synthétique qui agit comme un antagoniste de la progestérone. Dans le cas des interruptions volontaires de grossesse, elle est le principe actif de deux médicaments :

- Le Mifégyne[®] 200 mg et 600 mg
- Le Mifée[®] 200 mg

Nous allons pouvoir aborder ces différents produits et ainsi relever leurs différences.

Tout d'abord, nous allons nous intéresser au Mifégyne[®]. Ce médicament est disponible sous deux dosages : 200 mg et 600 mg. Ces deux dosages se présentent sous forme de comprimés jaune pâle, biconvexes, en forme d'amande, portant respectivement la marque « 167 B » sur une face pour le premier, et la marque « γ » sur une face et « 600 » sur l'autre pour le second. Les différentes indications présentes dans le RCP sont :

L'interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine évolutive en association séquentielle à un analogue de prostaglandine, au plus tard au 63ème jour d'aménorrhée.

La préparation à l'action des analogues de prostaglandines lors des interruptions de grossesse pour raisons médicales (au-delà du premier trimestre).

L'induction du travail lors de mort fœtale in utero.

Le ramollissement et la dilatation du col utérin en préparation à l'interruption chirurgicale de grossesse du premier trimestre (uniquement pour le 200 mg).

Pour la première indication, celle correspondant à notre sujet, le mode d'administration est différent selon l'avancement de la grossesse. Jusqu'au 49^{ème} jour d'aménorrhée, le Mifégyne[®] est pris sous forme de dose orale de 600 mg (soit un comprimé de 600 mg soit trois comprimés de 200 mg), suivie 36 à 48 heures plus tard de l'administration d'un analogue de la prostaglandine : soit 400 µg de misoprostol par voie orale, soit 1 mg de géméprost par voie vaginale. Il est également possible de prendre une seule dose de 200 mg accompagnée 36 à 48 heures plus tard de l'administration de 1 mg de géméprost par voie vaginale. Du 53^{ème} au 63^{ème} jour d'aménorrhée, la prise de mifépristone est similaire (soit 600 mg, soit 200 mg par voie orale), mais la prise de misoprostol 36 à 48 heures plus tard nécessite l'administration de 1 mg de géméprost par voie vaginale.

Ces médicaments sont contre-indiqués en cas d'insuffisance surrénalienne chronique, d'asthme sévère non contrôlé par traitement, de porphyrie héréditaire, mais surtout pour l'IVG en cas de grossesse non confirmée par échographie ou biologiquement, de plus de 63 jours d'aménorrhée, en cas de suspicion de grossesse extra-utérine, ou s'il y a une contre-indication à l'analogue de la prostaglandine. De plus, si la grossesse est survenue en présence d'un dispositif intra-utérin in situ, ce dispositif doit être retiré avant l'administration de la mifépristone.

La mifépristone est un stéroïde synthétique avec une action anti-progestative, qui agit en compétition avec la progestérone sur ses récepteurs. Chez la femme, à partir de 1 mg/kg, elle antagonise les effets de la progestérone sur l'endomètre et le myomètre, sensibilisant le myomètre aux contractions induites par les prostaglandines et facilitant la dilatation du col utérin. Pour l'interruption de grossesse du premier trimestre, la combinaison de mifépristone et d'un analogue de prostaglandine a un taux de succès de 95 %. Pour les grossesses jusqu'à 49 jours d'aménorrhée, le taux de succès est de 95 % avec 600 mg de mifépristone et 400 µg de misoprostol, et de 98 % avec 1 mg de géméprost. Pour les grossesses jusqu'à 63 jours d'aménorrhée, le taux de succès est de 95 % avec géméprost. Les taux d'échec et complications sont présentés ci-dessous :

- Taux d'échec : 1,3 à 7,5 % selon les études.
- Grossesses évolutives : 0 à 1,5 %.
- Grossesses arrêtées mais incomplètement expulsées : 1,3 à 4,6 %.
- Curetage hémostatique : 0 à 1,4 %.

Les 600 mg de mifépristone sont rapidement absorbés. La concentration maximale de 1,98 mg/l est atteinte après environ 1 heure 30. Dans le plasma, celle-ci est liée à 98 % aux protéines plasmatiques avec une fixation saturable. La liaison se fait essentiellement à l'alpha-1-glycoprotéine acide, mais également à l'albumine. En raison de cette fixation, le volume de distribution et la clairance plasmatique de la mifépristone sont inversement proportionnels à la concentration plasmatique d'alpha-1-glycoprotéine acide. Concernant la biotransformation, la N-déméthylation et l'hydroxylation terminale de la chaîne 17-propynyle sont les principales voies métaboliques du métabolisme hépatique oxydatif. Enfin, la cinétique de l'élimination n'est pas linéaire. Après une phase de distribution, l'élimination est d'abord lente, la concentration diminuant de moitié entre 12 et 72 heures environ, puis plus rapide, pour aboutir à une demi-vie d'élimination de 18 heures. La demi-vie terminale de la mifépristone est de 90 heures, incluant tous les métabolites de la mifépristone se liant aux récepteurs de la progestérone. Les métabolites de la mifépristone sont principalement excrétés dans les fèces. Après administration d'une dose radiomarquée de 600 mg, 10 % de la radioactivité totale est éliminée dans l'urine et 90% dans les fèces.

Il existait auparavant la spécialité Mifée[®], médicament par voie orale composé de 200 mg de mifépristone. Mais cette spécialité fait l'objet d'un arrêt de commercialisation depuis le 31 décembre 2019. Le Mifée[®], contrairement au Mifégyne[®], possédait une AMM uniquement pour l'interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine évolutive en association séquentielle avec un analogue des prostaglandines, au plus tard au 63^{ème} jour d'aménorrhée. Il pouvait être administré seulement à la posologie de 200 mg, suivi par un ovule de géméprost dans les 36 à 48 heures.(48).

b) Misoprostol

Le misoprostol est un analogue synthétique de la prostaglandine E1. Auparavant utilisé comme gastroprotecteur (réduction de la sécrétion d'acide gastrique et cytoprotection de la muqueuse gastrique) (49) il est aujourd'hui employé en combinaison avec la mifépristone dans les IVG. Il est disponible sous deux noms de spécialités :

- Gymiso[®] 200 µg
- MisoOne[®] 400 µg

Il peut également être employé pour le déclenchement du travail sous le nom de spécialité Augusta(50).

Nous allons tout d'abord nous pencher sur le Gymiso[®]. Ce médicament se présente sous la forme d'un comprimé blanc, rond et plat, avec les lettres « ML » gravées sur une face et « 200 » sur l'autre. Ce médicament est indiqué pour l'interruption médicale de grossesse intra-utérine, en association avec la mifépristone, au plus tard au 49^e jour d'aménorrhée, ainsi que pour la préparation du col utérin avant l'interruption chirurgicale de grossesse au cours du premier trimestre. Pour l'indication qui nous intéresse, à savoir l'interruption de grossesse, il doit être administré, comme vu précédemment, 36 à 48 heures après la prise de la mifépristone, avec une posologie de 400 µg, ce qui correspond dans notre cas à deux comprimés.

Il est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité au misoprostol, d'antécédents d'allergie aux prostaglandines, de grossesse non confirmée biologiquement ou par échographie, de suspicion de grossesse extra-utérine et de grossesse de 50 jours d'aménorrhée ou plus.

Le misoprostol entraîne des contractions des fibres musculaires lisses du myomètre et un relâchement du col utérin. Les propriétés utérotoniques du misoprostol devraient faciliter l'ouverture du col utérin et l'expulsion des débris intra-utérins. Après administration orale, il est absorbé, puis rapidement métabolisé par le foie, principalement en misoprostol acide. Celui-ci atteint son pic de concentration plasmatique environ 30 minutes après l'administration, avant de diminuer rapidement. De ce fait, la contractilité utérine augmente et atteint un plateau au bout d'une heure environ. Il est important de noter que l'ingestion de nourriture concomitante à la prise du Gymiso[®] entraîne une diminution de sa biodisponibilité.

Nous allons maintenant nous intéresser au MisoOne[®]. Ce médicament se présente sous la forme d'un comprimé blanc, rond et sécable en deux parties équivalentes, avec la lettre « M » inscrite dessus. Il est indiqué pour l'interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine évolutive, en administration séquentielle avec la mifépristone, au plus tard au 49^e jour d'aménorrhée, ainsi que pour la

préparation du col utérin avant l'interruption chirurgicale de grossesse au cours du premier trimestre. Pour l'indication qui nous concerne, il doit être pris en une seule dose de 400 microgrammes par voie orale 36 à 48 heures après la prise d'une seule dose de 600 mg de mifépristone par voie orale.

Il est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité au misoprostol ou à d'autres prostaglandines, en cas de grossesse non confirmée par échographie ou par des tests biologiques, ainsi qu'en cas de suspicion de grossesse extra-utérine. Il est également déconseillé pour les patientes souffrant de dénutrition, d'insuffisance rénale ou hépatique.

Tout comme le Gymiso®, le MisoOne® entraîne des contractions des fibres musculaires lisses du myomètre et un relâchement du col utérin. Les propriétés utérotoniques du misoprostol devraient faciliter l'ouverture du col utérin et l'expulsion des débris intra-utérins.

Le MisoOne® est rapidement absorbé après administration orale, atteignant un pic de concentration plasmatique du métabolite actif (misoprostol acide) en environ 30 minutes, avec une demi-vie plasmatique de 20 à 40 minutes. Le misoprostol acide libre se lie à moins de 90 % aux protéines plasmatiques et est métabolisé par les systèmes d'oxydation des acides gras dans plusieurs organes du corps humain. Après administration orale de H³-misoprostol, environ 73 % de la radioactivité est excrétée dans les urines et environ 15 % dans les selles, avec 56 % de la radioactivité totale éliminée dans les urines en 8 heures. La prise de misoprostol avec de la nourriture ne modifie pas sa biodisponibilité, mais ralentit l'absorption, réduisant ainsi le pic de concentration plasmatique.

c) Géméprost

Le géméprost, sous le nom de spécialité Cervagème®, se présente sous la forme d'un ovule. C'est un analogue synthétique de la prostaglandine E1 utilisé chez la femme, qui entraîne :

- 2 à 4 heures après administration vaginale, des contractions utérines amples (50 à 100 mm Hg), régulières ou non.
- Une dilatation et un ramollissement du col utérin.(51)

Il est indiqué au cours du premier trimestre de la grossesse dans la préparation préopératoire du col utérin pour l'IVG, les rétentions après IVG et les fausses couches spontanées. Il est également indiqué au cours du deuxième trimestre de la grossesse pour l'expulsion du contenu utérin en cas de ruptures de membrane, de grossesses arrêtées (mort in utero) et d'interruptions thérapeutiques de grossesse. Il est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité au géméprost ou à l'un de ses excipients, d'antécédents d'hypersensibilité aux prostaglandines, d'insuffisance cardiaque décompensée, d'hypertension artérielle sévère, d'antécédents vasculaires (en particulier coronariens), ainsi que de contre-indications obstétricales. Le géméprost est administré sous forme d'ovule vaginal à une dose de 1 mg. Une heure après la mise en place de cet ovule, le taux de géméprost dans le sang atteint 6 nanogrammes par millilitre. Ce taux reste stable pendant environ une heure supplémentaire, jusqu'à 2 heures après l'administration, puis commence à diminuer rapidement. Lorsque le géméprost marqué est étudié par injection intraveineuse, il subit une métabolisation importante. Cette métabolisation comprend plusieurs étapes :

- **Hydrolyse rapide** : le géméprost est rapidement converti en un dérivé acide stable.
- **Bêta et oméga-oxydation** : ces processus oxydatifs modifient la structure chimique du dérivé acide.
- **Réduction de la fonction cétonique** : la fonction cétonique présente dans la molécule est réduite.

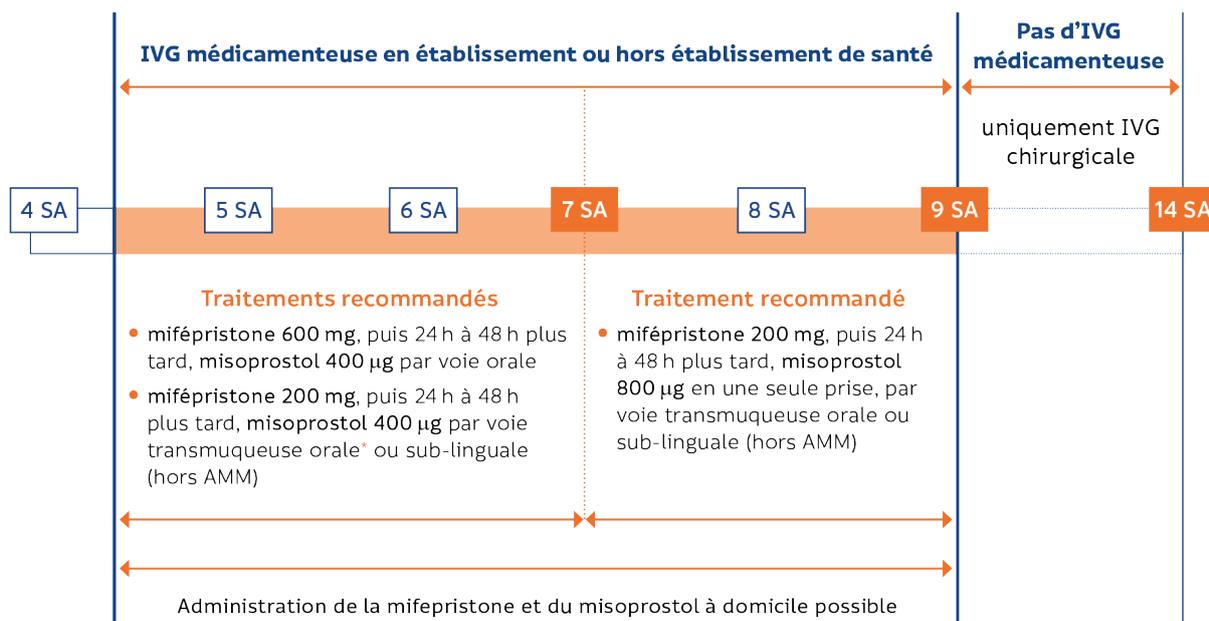
Les produits de cette métabolisation sont principalement excrétés par les urines. Environ 55 % de la radioactivité provenant du produit injecté se retrouve dans les urines après 24 heures, indiquant une élimination significative du géméprost et de ses métabolites par voie rénale.

Il n'existe pas d'études cliniques comparant l'efficacité de la séquence mifépristone – misoprostol avec la séquence mifépristone – géméprost. Les taux de succès vont de 92 à 98 %, sans différence notable selon que la prostaglandine utilisée est le géméprost ou le misoprostol. Cependant, le géméprost, réservé à l'usage hospitalier et uniquement administré par voie vaginale, est très peu utilisé en France en raison de l'intensité des douleurs qui lui sont attribuées et des difficultés de stockage (congélation).

C'est dans cette optique que le groupe de travail de la HAS s'est prononcé en défaveur de l'utilisation du géméprost dans l'IVG, et il n'est donc plus recommandé. À l'inverse, il conseille plutôt :

- Jusqu'à 7 SA en établissement de santé ou hors établissement de santé : une prise de 200 mg de mifépristone par voie orale suivie, 24 à 48 h plus tard, de 400 µg de misoprostol par voie transmuqueuse orale (hors AMM) ou sublinguale (hors AMM).
- Entre 7 et 9 SA en établissement de santé ou hors établissement de santé : une prise de 200 mg de mifépristone par voie orale suivie, 24 à 48 h plus tard, de 800 µg de misoprostol en une seule prise par voie transmuqueuse orale ou sublinguale.

Tout ce que nous avons décrit ci-dessus peut être résumé ainsi :



IVG : interruption volontaire de grossesse ; SA : semaines d'aménorrhée.

*voie transmuqueuse orale : les comprimés sont mis en place entre la joue et la gencive et les femmes doivent avaler les fragments résiduels au bout de 30 minutes.

Figure n°4 : IVG par méthode médicamenteuse (48)

La fixation des délais pour l'IVG ainsi que le choix des produits utilisés revêtent une importance cruciale, car ils sont étroitement liés aux risques associés à cet acte. Plus l'intervention est précoce, plus les risques sont minimisés. Mieux le médicament est utilisé, moins il y a de risques d'effets secondaires et indésirables. Il est donc important d'étudier les différents risques que peut entraîner une IVG.

C. Risques de l'interruption volontaire de grossesse

L'interruption volontaire de grossesse est un acte médical important dans le domaine de la santé reproductive, mais elle comporte des risques pour la santé physique et mentale des personnes concernées. Ces risques soulignent l'importance d'une prise en charge médicale appropriée et d'une information complète pour assurer des soins sécurisés et efficaces.

Dans les sections suivantes, nous aborderons une liste non exhaustive des effets indésirables et des risques associés à l'avortement

1. Risques sur la santé physique

Tout d'abord, nous allons aborder les risques pour la santé physique. Lors des interventions d'IVG, des risques peuvent exister tant pour l'IVG médicamenteuse que pour l'IVG instrumentale. Pour l'IVG médicamenteuse, des troubles généralement non graves peuvent survenir, tels que des douleurs pelviennes, des saignements, ainsi que des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée). Il existe également un risque d'infection. Des cas graves, voire fatals, de choc toxique ou septique après une infection par des pathogènes atypiques (comme *Clostridium sordellii* ou *Escherichia coli*) ont été rapportés après une interruption médicamenteuse de grossesse réalisée avec 200 mg de mifépristone suivie par l'administration vaginale ou buccale non autorisée de comprimés de misoprostol. Cependant ces cas restent rares (52). De plus les dernières recommandations de l'OMS de 2022 à ce sujet ne préconise pas d'antibioprophylaxie pour les IVG médicamenteuses et les recommande plutôt en fonction des inflammations pelviennes de chaque femmes pour les IVG chirurgicaux (une dose unique de nitroimidazoles, de tétracyclines ou de pénicillines ont montré une efficacité prophylactique sur ce type d'IVG)(53). Concernant l'IVG instrumentale, des complications immédiates peuvent survenir, bien que celles-ci soient rares. Ces complications peuvent se manifester sous forme d'hémorragie ou de perforation de l'utérus lors d'une aspiration instrumentale(41).

Il existe également une possibilité de développer d'autres troubles. Tout d'abord, une étude a évoqué que l'avortement, qu'il soit spontané ou provoqué, était un facteur de risque de dysfonctionnement cervical chez les femmes enceintes. Ce syndrome d'insuffisance cervicale se caractérise par des accouchements prématurés spontanés récurrents et/ou des avortements spontanés au cours du deuxième trimestre de grossesse. Ce syndrome touche environ 1% de la population obstétricale. Il a été démontré qu'une corrélation existe entre des antécédents d'avortements spontanés et provoqués, une insuffisance cervicale et une naissance prématurée. Cette étude, basée sur une revue systématique ainsi qu'une méta-analyse, confirme que les femmes enceintes ayant des antécédents d'avortement, par rapport à celles qui n'en ont pas, présentent un risque 2,71 fois plus élevé de dysfonctionnement cervical pendant la grossesse. Il semblerait même qu'une relation de cause à effet entre le nombre d'avortements antérieurs et l'augmentation de la possibilité de subir ce trouble existe(54).

Une autre possibilité à explorer est un lien de causalité entre l'induction d'un avortement et les risques d'adénomyose utérine. Cette pathologie se traduit par l'infiltration du tissu endométrial ectopique dans le myomètre. Cela entraîne une augmentation du volume de l'utérus et se caractérise par des saignements menstruels importants, une dysménorrhée et une anémie(55). Sur un total de 255 femmes, 85 femmes souffraient de cette maladie. Parmi ces 85 femmes, 39% avaient subi un avortement antérieur. Pour le groupe témoin ne souffrant pas de cette pathologie, 25% des patientes avaient subi un avortement. Cette étude permet de révéler que les femmes qui ont eu recours à un avortement sont plus susceptibles d'avoir reçu un diagnostic d'adénomyose que les femmes qui n'ont pas avorté. Cependant, selon les propos de l'autrice elle-même, d'autres études doivent être menées afin de pouvoir étendre ces résultats(56).

On peut également évoquer un syndrome qui peut apparaître à la suite d'un avortement chirurgical : le syndrome d'Asherman. Celui-ci a été décrit en 1948 et se manifeste à la suite d'une chirurgie gynécologique, généralement un curetage (après

un avortement ou une césarienne). Ce syndrome se caractérise par des adhérences intra-utérines, initialement minces mais qui évoluent avec le temps pour devenir plus denses. Cliniquement, il se manifeste par des aménorrhées secondaires ou des hyperménorrhées, ainsi que des douleurs pelviennes. Il peut également avoir une incidence sur la fertilité, qui peut s'expliquer par l'obstruction des ostiums tubaires ou du canal endocervical. De plus, il y aura une proportion plus élevée de mort fœtal in utero pour les personnes ayant réussi à concevoir. Cependant, ce problème peut être pris en charge grâce à l'hystérocopie. Ainsi, les adhérences pourront être lysées et l'endomètre pourra retrouver son état initial. Plus la prise en charge est précoce, plus il sera aisé d'endiguer la pathologie(57).

Afin de clôturer cette liste non exhaustive des risques physiques d'une interruption volontaire de grossesse, nous pouvons évoquer la rétention trophoblastique. Celle-ci est une complication fréquemment observée à la suite d'une IVG. Elle se caractérise par la persistance de résidus trophoblastiques dans l'utérus. Ce phénomène survient majoritairement lors d'une IVG médicamenteuse et constitue en quelque sorte un échec dans la pratique de l'avortement, nécessitant parfois une intervention médicale supplémentaire pour évacuer ces résidus et éviter toute complication ultérieure(58).

Il est également nécessaire de s'interroger sur le lien entre l'avortement et le cancer du sein, une théorie largement répandue depuis des décennies. De nombreux articles sur les sites de revues scientifiques ont créé un lien entre cette pathologie et le recours à l'IVG. L'argument avancé est que l'avortement interrompt le cycle normal des hormones pendant la grossesse, ce qui pourrait entraîner une augmentation du risque de cancer, étant donné que le cancer du sein est sensible aux variations hormonales. Cependant, selon l'*American Cancer Society*, cela dépend des études réalisées. Les études de cohorte et celles utilisant les dossiers des patients n'ont pas révélé d'augmentation du risque. En revanche, certaines études cas-témoins ont constaté une augmentation du risque. Cette différence s'explique par le biais de rappel, où les femmes atteintes de cancer du sein sont plus susceptibles de déclarer avoir eu recours à un avortement que celles qui n'en ont pas eu, car l'avortement peut être tabou et donc sous-déclaré. En conclusion, à l'heure actuelle, les preuves scientifiques ne soutiennent pas l'idée selon laquelle l'avortement, quel qu'il soit, augmente le risque de cancer du sein ou de tout autre type de cancer.(59).

A l'instar de la santé physique, le fait de subir une IVG entraîne des risques pour la santé mentale. Nous allons pouvoir explorer ce champ.

2. Risques sur la santé mentale

Le sujet de la santé mentale lors d'une IVG est controversé et suscite autant de débats que de consensus. Les chercheurs reconnaissent que certaines femmes peuvent éprouver des réactions psychologiques négatives après un avortement, telles que la tristesse, le chagrin, la dépression et l'anxiété. Cependant, il existe des désaccords quant à la prévalence, à la gravité et à l'impact de ces réactions sur la santé publique.

Le rapport de 2008 du groupe de travail sur la santé mentale et l'avortement de l'*American Psychological Association* admet que certains groupes de femmes sont plus susceptibles de souffrir de conséquences psychologiques négatives après un avortement, notamment celles confrontées à des conflits dans le processus de prise de décision et celles ayant des problèmes de santé mentale préexistants ou un manque de soutien social.

Il est recommandé aux prestataires de services d'avortement de dépister ces facteurs de risque et de fournir un soutien supplémentaire avant et après l'intervention. Cependant, il y a peu de recherches sur la question de savoir si l'avortement est bénéfique pour la santé mentale des femmes par rapport au fait de mener une grossesse non désirée, pour de multiple raison, à terme.

Il est important de noter que toutes les études sur l'avortement et la santé mentale sont confrontées à des limites inhérentes au sujet, notamment l'impossibilité d'effectuer des essais cliniques randomisés en double aveugle et l'exclusion de certaines situations(60).

Après avoir examiné les risques auxquels les femmes sont confrontées lors du choix d'une IVG, il est important de rappeler que celles qui recourent à des avortements clandestins courent les plus grands risques. Comme l'a souligné Simone Veil en 1974, "Aucune femme ne recourt de gaieté de cœur à l'avortement mais rien n'arrête une femme qui a décidé d'avorter. Pas même la loi."

À l'échelle mondiale, l'OMS a signalé en 2022 qu'environ 25 millions d'avortements non sécurisés se produisent chaque année. Les conséquences néfastes de ces avortements sont nombreuses, notamment l'évacuation incomplète des tissus et produits de la grossesse, les hémorragies, les infections, les perforations de l'utérus, ainsi que les lésions de l'appareil génital et des organes internes. Ces risques mettent en évidence l'importance de garantir l'accès à des services d'avortement sûrs et légaux pour protéger la santé des femmes (54).

La question de l'avortement clandestin et l'accès au marché des médicaments abortifs sont deux aspects interconnectés de la santé reproductive qui soulignent l'importance critique d'une politique de santé publique éclairée et inclusive. Alors que l'avortement clandestin persiste dans les régions en voies de développement en raison de divers facteurs socio-économiques, culturels et légaux, l'accès limité aux médicaments abortifs peut aggraver la situation des femmes en poussant certains vers des pratiques dangereuses et non médicalisées.

Après avoir évoqué l'aspect médical de l'interruption volontaire de grossesse nous allons pouvoir nous étendre sur l'accès au marché des médicaments abortifs en décrivant le processus de recherche et de développement qui inclut les étapes de recherche et développement mais également les études cliniques et non cliniques. Nous allons ensuite pouvoir nous intéresser au processus réglementaire de la mise sur le marché en évoquant les produits concernés, les exigences réglementaires et enfin les acteurs gouvernementaux et industriels impliqués.

III. L'accès au marché de la pilule abortive

A. Processus de recherche et développement

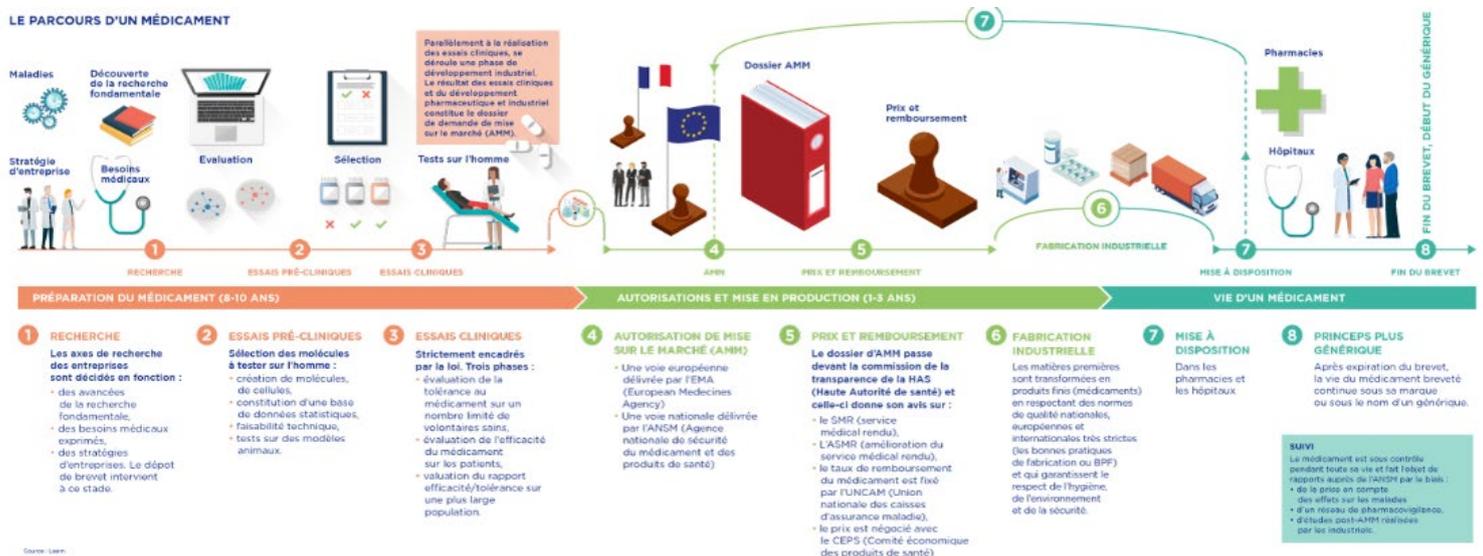


Figure n°5 : Le parcours d'un médicament – Annexe 1 (61)

Le parcours du médicament avant sa mise sur le marché comporte de nombreuses étapes et consomme beaucoup de temps. En effet, l'étape en amont de l'autorisation de mise sur le marché dure à elle seule en moyenne 10 ans.

Le parcours du médicament commence par la recherche et le développement de nouveaux produits. Chaque entreprise organise sa recherche. L'innovation est aujourd'hui majoritairement amenée par les startups, qui effectuent les premières phases de R&D jusqu'aux premiers essais cliniques(62). Leurs recherches seront le plus souvent orientées par les avancées actuelles, les besoins médicaux exprimés et les stratégies internes. Il est important de noter que sur 10 000 molécules criblées lors de la recherche du candidat médicament, seulement 10 feront l'objet d'un dépôt de brevet, et une seule et unique molécule parviendra à la commercialisation(63).

Une fois que la recherche fondamentale est effectuée et que des molécules en sont ressorties, il faut sélectionner celles qui seront impliquées dans les essais précliniques et qui seront donc testées sur l'être humain. Ces essais précliniques constituent une base de données statistiques pour la sécurité du médicament. Les essais précliniques sont effectués sur des modèles animaux. Cependant, une démarche éthique est présente en Europe et en Amérique du Nord concernant leur utilisation : le principe des 3R. Ces 3R correspondent à :

- **Réduire** : action de diminuer le nombre d'animaux engagés dans la recherche aux seules expériences où ils ne peuvent être substitués.
- **Remplacer** : action de remplacer les modèles animaux par des solutions in vitro (cellules et tissus) ou des modèles numériques.
- **Raffiner** : action de réduire, supprimer ou soulager leur douleur afin d'améliorer leur bien-être(64).

Suite à ces essais précliniques, nous pouvons déterminer :

- La toxicité aiguë ou à dose unique, qui permet de connaître les doses toxiques chez l'animal et les organes impactés. Elle déterminera également la DL50, qui correspond à la dose létale tuant 50 % des animaux.
- La toxicité chronique ou à doses répétées, qui permet de connaître les zones d'accumulation du produit au niveau des tissus et organes.
- La fonction de reproduction, qui permet de connaître l'impact sur la fertilité et sur la gestation.
- La mutagenèse et génotoxicité, qui permettent de détecter la modification possible d'un matériel génétique.
- La cancérogenèse, pour évaluer le développement potentiel de cancers.
- La pharmacodynamie, qui permettra la détection d'éventuels effets généraux d'interaction, mais également la détermination de la DE50, qui est la dose entraînant 50 % de l'effet maximum du médicament.
- La pharmacocinétique, qui permettra de comprendre le devenir de la molécule en distinguant l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'élimination(65).

Les essais cliniques sont ensuite effectués sur l'être humain. Ces essais sont strictement encadrés par la loi (66). Lors de ces essais cliniques, on évaluera :

- La tolérance au médicament sur un nombre limité de volontaires sains ;
- L'efficacité du médicament sur les patients ;
- Le rapport efficacité/tolérance sur une plus large population.

En parallèle de ces essais cliniques, un développement pharmaceutique et industriel se déroule.

Après ces étapes de recherche et de développement, l'industriel souhaitant commercialiser un médicament possède normalement toutes les données nécessaires pour constituer un dossier de demande de mise sur le marché. Entre la demande de mise sur le marché et la mise en production, cette étape peut prendre entre 1 an et 3 ans. Plusieurs voies existent concernant l'autorisation de mise sur le marché. Tout d'abord, il y a une voie nationale, avec pour autorité compétente l'ANSM, qui délivrera l'AMM. La seconde voie possible est la voie européenne, où l'autorité compétente d'évaluation sera l'EMA et où c'est la Commission européenne qui délivrera l'AMM. La voie européenne permet plusieurs types de procédures :

- La procédure centralisée : permet une mise sur le marché européenne et contraignante pour certains types de médicaments.
- La procédure de reconnaissance mutuelle : permet, à partir d'une AMM nationale pré-existante, d'obtenir une autorisation étendue aux autres pays de l'UE.
- La procédure décentralisée : permet d'obtenir simultanément des AMM nationales dans différents pays européens.

À la suite de la délivrance de l'AMM, il faut établir le prix et le remboursement du médicament. Pour cela, en France, le dossier d'AMM passe devant la Commission de la Transparence de la HAS (Haute Autorité de Santé). Celle-ci va alors donner son avis sur le SMR (Service Médical Rendu), qui donnera une indication sur le prix/remboursement, et sur l'ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu), qui donnera également une indication sur le prix/remboursement. Par la suite, c'est

l'UNCAM (Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie) qui fixera le taux de remboursement. Enfin, le prix sera négocié entre le CEPS (Comité économique des produits de santé) et l'industriel et le médicament accompagné de cette information sera inscrit au Journal officiel de la République française.

Il est possible d'éviter cette détermination du prix en faisant le choix stratégique de commercialiser le médicament d'emblée en non remboursable. Cela permettra la possibilité d'une publicité auprès du grand public. C'est le cas pour les médicaments dit « de confort » ou pour ceux soignant une pathologie tropicale par exemple.

La mise sur le marché du médicament ne marque néanmoins pas la fin de sa vie. En effet, en post-autorisation, le médicament reste sous surveillance, notamment grâce à la pharmacovigilance. Il fera l'objet de rapports auprès de l'ANSM par le biais de la prise en compte des effets sur les malades, d'un réseau de pharmacovigilance et d'études post-AMM réalisées par les industriels.

Maintenant que nous avons parcouru les différentes étapes de la découverte, de la fabrication, de la mise sur le marché et du suivi du médicament en général, nous allons pouvoir nous pencher sur ces étapes appliquées aux médicaments abortifs en particulier.

1. Recherche et développement concernant les médicaments abortifs

a) Mécanisme d'action des récepteurs hormonaux

Dans les années 1990, et depuis déjà plusieurs dizaines d'années, les hormones stéroïdiennes sont au cœur de la recherche biomédicale. La cortisone et la "pilule", entre autres, sont des références de la recherche scientifique visant à améliorer la condition humaine. Les stéroïdes sont reconnus comme une classe de composés puissants, actifs au niveau de la cellule cible à une concentration extrêmement faible (environ 1 nmol/L). Seules des différences limitées dans les structures de ces petites molécules plutôt rigides, toutes dérivées du cholestérol, sont responsables de la diversité dans l'action des hormones (par exemple, les glucocorticostéroïdes pour le stress et les stéroïdes sexuels lors de la reproduction). Grâce à cette spécificité structurale, les chimistes ont cherché des dérivés de ces molécules afin de créer de nouveaux médicaments. À cette époque, l'endocrinologie des stéroïdes était devenue sophistiquée, avec la disponibilité d'hormones radioactives, d'immunodosages et de méthodes de chromatographie. C'est alors que la période d'étude des récepteurs dans la recherche sur les stéroïdes a commencé. Ce sont d'ailleurs les premiers récepteurs hormonaux à avoir été détectés physiquement. Cette détection a permis d'ouvrir la voie à une nouvelle approche pharmacologique.

Afin de mieux comprendre comment ces molécules participent à l'activité de notre corps, nous allons reprendre les fondamentaux de leurs mécanismes d'action. Ces hormones sont véhiculées jusqu'à leur organe cible grâce au sang. Elles vont ensuite se fixer à un récepteur nucléaire. Cette fixation donne naissance au complexe récepteur-hormone, essentiel pour le rôle de l'hormone. En effet, en se fixant, elles vont modifier la conformation du récepteur et l'activer. Ils iront ensuite se fixer à une protéine acceptrice, ce qui déclenche la transcription de gènes et, par extension, la synthèse de protéines(67).

b) Application au RU486

Les propriétés abortives de la mifépristone furent découvertes par le laboratoire français Roussel-Uclaf en 1982, notamment grâce à Émile Beaulieu. Cette molécule s'appelait alors le RU 486 et avait déjà été mise au point par le laboratoire en 1981(68) à la suite de recherche d'anti-glucocorticoïdes dont certains sont apparus comme étant également des anti-progestérones.(69)

Au moment de la recherche et du développement de ce qui deviendra la mifépristone, il était établi que la progestérone était impliquée dans toutes les étapes des processus de reproduction. C'est en ce sens que des antagonistes de la progestérone furent activement recherchés. Au début des années 1970, le récepteur utérin à la progestérone fut découvert (70). La méthode utilisée sera alors la liaison compétitive, qui déterminera dans ce cas la capacité de la molécule à déplacer la progestérone radiomarquée ou le progestatif synthétique à haute affinité se liant au récepteur.

À cette même période, les chimistes de Roussel-Uclaf travaillent à améliorer la synthèse de nouveaux glucocorticostéroïdes. Pour ce faire, ils utilisent la protéine du blanc d'œuf provenant de l'oviducte de poussin. C'est ainsi qu'ils découvrent le 4-hydroxytamoxifène, un dérivé anti-œstrogénique du tamoxifène qui a démontré une activité anti-œstrogénique pure et une haute affinité pour les récepteurs œstrogènes.

Principes de chimie :

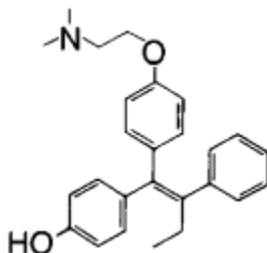


Figure n°6 : Hydroxytamoxifène

L'hydroxytamoxifène, comme d'autres anti-œstrogènes non stéroïdiens, possède une structure triphényléthylène, avec deux cycles, alpha et delta, correspondant aux cycles A et D des stéroïdes hormonaux, comme on le voit également dans l'œstrogène non stéroïdien diéthylstilbestrol (cf. figure 7). Le troisième groupe phényle se positionne juste à côté de celui correspondant au carbone 11, du côté bêta du plan d'ensemble du stéroïde, une organisation spatiale qui s'est avérée d'une grande importance pour la fonction antihormonale. Ce groupe phényle le distingue du diéthylstilbestrol, qui est un agoniste œstrogénique.

Les chimistes de Roussel-Uclaf trouvèrent une nouvelle façon de produire des dérivés 11 β des stéroïdes. Ces recherches sur la synthèse des glucocorticostéroïdes ainsi que les études biologiques sur les œstrogènes/anti-œstrogènes ont atteint un point important avec l'arrivée de la série de composés RU 486, synthétisée par

Georges Teutsch et ses collègues. C'est dans cette série de composés qu'apparut la mifépristone.

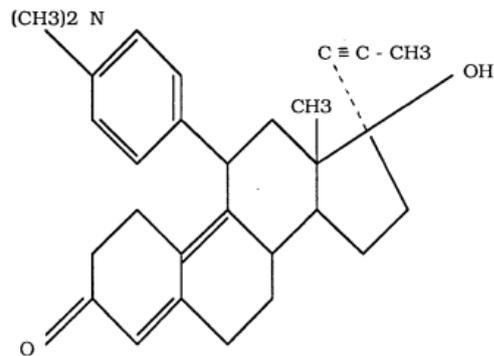


Figure n°7 : RU 486

(Diméthylamino - 4 phényl) - 11 ~ hydroxy-17 ~ (propyne-1 yl) -17 a estradiene - 4,9 one - 3

Le RU 486 est un dérivé de la noréthindrone. C'est un stéroïde possédant :

- un groupe 11 bêta-hydroxyle, qui lui confère ses propriétés antagonistes ;
- une courte chaîne alkyle en 17 alpha, qui augmente son affinité pour le récepteur à la progestérone.

Il est utilisé par voie orale comme 19-norprogestatif de synthèse active(67).

Cholestérol			
	Hormone	Agoniste Synthétique	Anti-hormone
Série progestative			
	Progesterone	Noréthindrone	RU 486

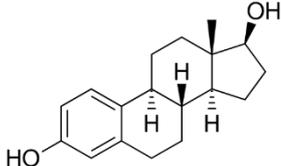
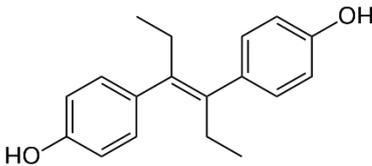
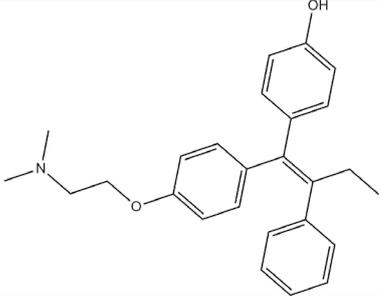
Série oestrogénique			
	E stradiol	Di éthylstilboestrol	Hydroxy tamoxifène

Tableau n°2 : Table comparative des structures chimiques stéroïdiennes

Principe de liaison :

Comme vu précédemment, afin d'agir, une hormone doit se lier à son récepteur. La progestérone va donc se fixer au récepteur à la progestérone. En l'absence de progestérone, le récepteur se trouve dans le cytoplasme des cellules et est associé à des protéines HSP. En présence de progestérone, les protéines HSP se dissocient du récepteur, celui-ci entre dans le noyau, se dimérise et agit sur la transcription des gènes. Le complexe progestérone/récepteur à la progestérone se fixe sur l'ADN et permet le recrutement de la machinerie transcriptionnelle. Un agoniste se fixe donc au même titre que la progestérone et active le récepteur. Un antagoniste, quant à lui, se fixe également au récepteur mais empêche la fixation de la progestérone et donc son action. Le RU 486 est à la fois un agoniste et un antagoniste. Il permet la fixation du complexe RU 486/récepteur de la progestérone sur les éléments de réponse à la progestérone, mais il peut soit activer, soit inhiber l'expression des gènes cibles selon les cellules impliquées. Le RU 486 empêche le recrutement des coactivateurs(71).

Des études de liaison aux récepteurs ont été réalisées à l'époque avec de nombreux dérivés du RU-486. Elles suggèrent que le domaine de liaison du ligand de la plupart des récepteurs à la progestérone et des récepteurs glucocorticoïdes contient deux poches capables d'accueillir des substituants hydrophobes relativement grands en positions 11 β et 17 α .

Il est également proposé que la HSP90 (protéine de choc thermique) masque le domaine de liaison à l'ADN du récepteur en l'absence d'hormone. La liaison du RU-486 stabilise le complexe récepteur dans une forme ne liant pas l'ADN, empêchant ainsi la transcription.

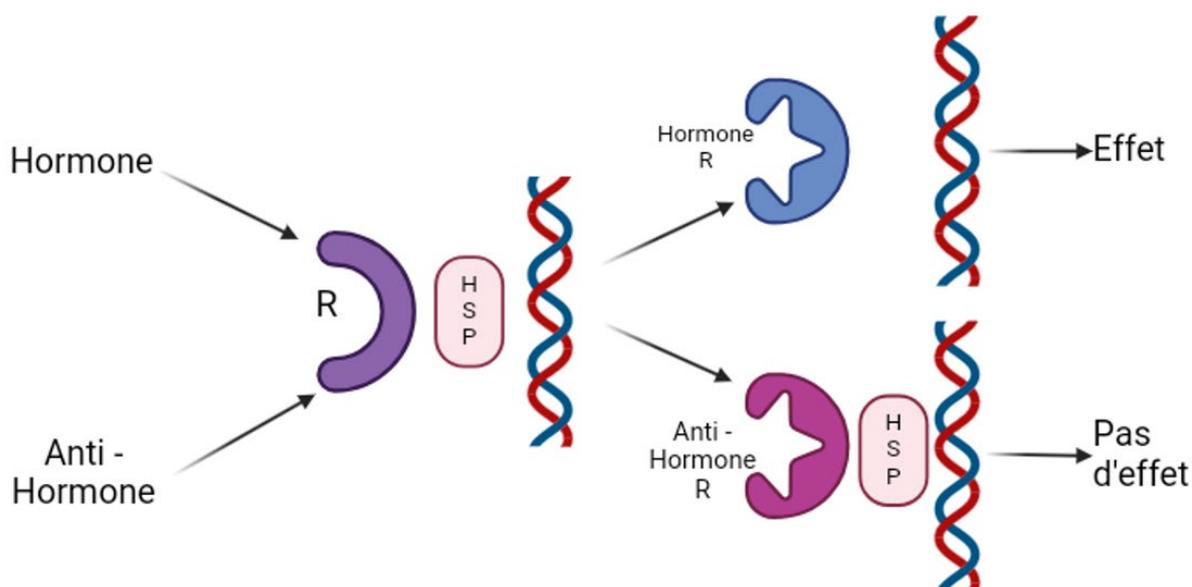


Figure n°8 : Mécanisme d'action de la progestérone et du RU 486

Ce phénomène a démontré une activité antiglucocorticostéroïdienne, puis anti-progestéronique. Après des études endocrinologiques et pharmacologiques réalisées par Daniel Phillipbert et ses collègues, la décision de tester cette molécule pour l'avortement humain a été prise.

2. Etudes non cliniques concernant les médicaments abortifs

Le RU-486, également connu sous le nom de mifépristone, a été développé sur la base de l'hypothèse qu'une interruption brève de l'action de la progestérone pourrait endommager de manière irréversible l'endomètre conduisant à l'évacuation de l'embryon. Cette hypothèse a été confirmée dans plusieurs études animales avant d'être testée chez l'humain(70).

Tout d'abord, en ce qui concerne l'effet anti-progestatif, il a été démontré chez les lapins immatures que le traitement par l'œstradiol, suivi par la progestérone, entraînait une modification de l'endomètre. Cependant, le traitement par l'œstradiol, suivi par la mifépristone, n'induisait pas de prolifération endométriale. De plus, il a été observé que la mifépristone, combinée à la progestérone après sensibilisation par l'œstradiol, exerce un effet inhibiteur dose-dépendant (inhibition complète pour 20 mg/kg). Ces éléments nous permettent de comprendre que la mifépristone n'a pas d'activité agoniste chez le lapin immature. Cependant, en présence de progestérone, le RU 486 exerce un effet antagoniste.

Chez des rates ovariectomisées, l'action du RU 486 en présence de progestérone à la dose de 10 mg/kg induit une inhibition de l'augmentation de la densité volumineuse des mitochondries situées dans les cellules glandulaires de

l'épithélium utérin. Chez des rates également ovariectomisées, mais en gestation cette fois, l'administration de 75 mg/kg de progestérone suivie de 5 mg/kg de RU 486 engendre une interruption de la grossesse. Chez les souris, il antagonise la formation de la caduque (chorion endométrial après l'implantation de l'œuf). Chez d'autres rongeurs en gestation, le RU 486 interrompt également la gestation.

Chez des guenons, la molécule interrompt le cycle menstruel et provoque des menstruations prématurées à des doses de 15 mg/kg pendant deux jours.

Chez les rongeurs, le RU 486 semble donc mener à l'interruption de la gestation, ce qui est cohérent avec le fait que la progestérone soit nécessaire au maintien d'une grossesse(67).

Les études ont été réalisées sur divers animaux, notamment des rats, des souris, des cobayes, des lapins, des chiens et des macaques. Ces essais ont permis d'observer les effets du RU-486 à des doses d'environ 10 mg/kg par jour pendant 1 à 4 jours. Le RU-486 a démontré la capacité d'interrompre la gestation précoce chez ces espèces. L'interruption de la gestation a été observée dans ces modèles animaux après l'administration du RU-486.

Les études sur les animaux ont montré que le RU-486 est une molécule ayant une affinité pour les récepteurs progestatifs(72). Ces études sur les animaux ont été essentielles pour comprendre les mécanismes d'action du RU-486 et pour déterminer les doses efficaces pour l'interruption de la gestation, permettant ainsi de développer des protocoles pour son utilisation chez l'humain. Cependant, en raison des variations de l'affinité des progestagènes pour le récepteur de la progestérone sur lequel ils se fixent chez les animaux, les résultats pharmacologiques obtenus ne peuvent pas être directement extrapolés à l'homme.

Après les études non cliniques réalisées sur les animaux, des études cliniques peuvent être effectuées sur l'homme

3. Etudes clinique concernant les médicaments abortifs

L'avortement précoce a offert la première opportunité de tester l'activité du RU 486 chez les femmes. Cela a été initialement réalisé sur un petit groupe de volontaires sous la direction de Walter Herrmann à l'Hôpital Cantonal de Genève en 1982. Comme le mécanisme d'action postulé suggérait qu'une dose unique devrait être suffisante et que le composé était rapidement éliminé de l'organisme, seules des études toxicologiques assez courtes étaient nécessaires.

Le RU 486 a été administré par voie orale à une dose de 200 mg par jour pendant 4 jours consécutifs à 11 femmes âgées de 18 à 34 ans souhaitant avorter au cours du premier trimestre. Le saignement est survenu dans la plupart des cas le premier jour, suivi d'une expulsion :

- le 3^e jour dans 2 cas,
- le 4^e jour dans 3 cas,
- le 5^e jour dans 3 cas,
- et le 8^e jour dans 1 cas.

Soit un total de 9 patientes ayant pu avorter sur les 11.

Deux patientes n'ont pas réussi à avorter. Aucune complication majeure n'a été observée, et une seule patiente a nécessité une transfusion sanguine. L'activité ovarienne normale a repris dans tous les cas. Cette étude a montré que le RU 486, en tant qu'agent abortif, est plus efficace que l'utilisation de doses massives d'œstrogènes ou de prostaglandines, et sans doute moins traumatisant que le curetage ou l'aspiration sous vide. Les contre-indications à son utilisation et les effets secondaires potentiels, notamment hépatiques, restaient cependant à établir(72).

À la suite de cette étude, les résultats ont été si significatifs que le RU 486 a rapidement été surnommé la « pilule abortive », malgré les nombreuses autres utilisations médicales potentielles déjà envisagées lors de l'annonce du composé (ces applications se sont progressivement concrétisées). Les premières études à grande échelle ont montré un taux de succès d'environ 80 % pour les grossesses de 42 jours d'aménorrhée, et le composé a été présenté pour enregistrement au ministère français de la Santé.

Cependant, après l'étude de Bygdeman et Swahn en 1985, il a été constaté que l'administration d'une petite dose de prostaglandine 48 heures après l'administration du RU 486 améliorait les résultats. Cela a conduit à l'obtention de l'AMM en septembre 1988 pour l'association du RU 486 avec la prostaglandine, jusqu'à 49 jours de grossesse avec aménorrhée, dans le cadre de la loi française sur l'avortement. La longue demi-vie du RU 486 chez l'être humain (environ 20 heures) semble être due à sa capacité à se lier à l'orosomucoïde plasmatique, une protéine de faible poids moléculaire et fortement glycosylée, qui se lie à certains stéroïdes, notamment la progestérone.

La plupart des résultats ont été obtenus en utilisant 600 mg de RU 486 suivi de 400 µg de misoprostol (deux comprimés) 48 heures plus tard. Quatre heures après la prise de misoprostol, environ 70 % des femmes avaient expulsé l'embryon. Si l'expulsion n'avait pas eu lieu, un troisième comprimé de misoprostol (200 µg) était proposé aux patientes. Une efficacité supérieure à 98 % a été obtenue selon les essais en cours chez les femmes présentant une grossesse avec aménorrhée de 49 jours. En plus de son efficacité, ce protocole a été bien toléré, les crampes utérines étant minimisées (73).

Cependant, le RU486 a démontré d'autres propriétés. En effet, une étude a été réalisée sur des femmes postménopausiques qui ne sécrétaient plus de progestérone endogène et étaient traitées par des œstrogènes pour éviter les symptômes de la ménopause. Le RU486, administré à raison de 100 à 200 mg par jour pendant 6 jours, a provoqué une baisse de l'activité de l'ADN polymérase et une hausse de l'activité de l'estradiol déshydrogénase. Il est ainsi à l'origine de la transformation sécrétoire de l'épithélium glandulaire de l'endomètre, tout comme la progestérone administrée dans les mêmes conditions à la dose de 25 mg par jour pendant 6 jours. Le produit se comporterait alors comme un agoniste partiel puisque, pour 100 et 200 mg par jour, les réponses sont sensiblement les mêmes chez la femme. En revanche, le RU486 administré aux mêmes doses en présence de progestérone inhibe totalement l'action de cette dernière. Chez la femme, il possède donc, en l'absence de progestérone, une action progestomimétique(67).

En conclusion, le RU486 a prouvé son efficacité non seulement comme agent abortif, mais aussi dans d'autres contextes médicaux. Ses propriétés ont ouvert des

perspectives d'utilisation variées, notamment par la démonstration d'une baisse de l'activité de l'ADN polymérase et d'une hausse de l'activité de l'estradiol déshydrogénase. Ces résultats soulignent la polyvalence du RU486, qui agit comme un agoniste mixte en l'absence de progestérone. La reconnaissance de ses multiples usages s'est concrétisée par l'octroi de brevets, mettant en lumière son importance dans le domaine médical. C'est ce que nous allons aborder.

4. Brevet d'invention

a) *Principe*

Lors du développement d'une invention, il est important de protéger ces découvertes par des brevets. Aujourd'hui cette règle s'applique également au médicament mais ce ne fut pas toujours le cas. En effet dans l'histoire, le médicament n'était pas brevetable de 1844 à 1959. C'est seulement en 1959 qu'apparaît le « brevet spécial du médicament ». Enfin en 1968 le médicament rejoint le droit commun du brevet « sous réserve des dispositions d'exception destinées à sauvegarder les intérêts particuliers de la santé publique ». Entre autre, les licences d'office qui sont décidées par le Ministère de la santé(74).

Lorsqu'un brevet est accordé pour un médicament, deux périodes distinctes de protection entrent en jeu : la durée de vie du brevet et l'exclusivité commerciale.

La durée de vie d'un brevet est de 20 ans. Pendant cette période, le détenteur du brevet a le droit exclusif de fabriquer, utiliser, vendre et importer le médicament couvert par le brevet. Cela empêche légalement d'autres entreprises de commercialiser des versions génériques ou des copies du médicament breveté sans autorisation. Cependant, le développement d'un médicament durant en moyenne 8 à 10 ans (Cf. figure 5), une bonne partie du brevet est déjà consommée au moment de la mise sur le marché du médicament.

La période d'exclusivité commerciale est de 8 ans. Pendant celle-ci, les autorités de santé ne peuvent pas approuver une version générique du médicament. Cela s'applique même si le brevet du médicament expire avant la fin de la période d'exclusivité commerciale. Cette exclusivité supplémentaire vise à compenser le temps et les coûts élevés de la recherche et du développement, ainsi que les délais nécessaires pour obtenir les approbations réglementaires. Elle encourage l'innovation en offrant une protection supplémentaire aux développeurs de médicaments.

Plusieurs critères sont nécessaires afin qu'une invention (ici, en l'occurrence, notre molécule) puisse être brevetable :

- **La nouveauté** : Une invention est nouvelle si elle n'est pas incluse dans l'état de la technique, qui comprend tout ce qui a été rendu accessible au public avant la date de dépôt ou de priorité. La nouveauté doit être évaluée strictement et de manière absolue, en tenant compte des informations disponibles mondialement.
- **L'activité inventive** : On évalue si une invention découle de manière évidente de l'état de la technique pour un homme du métier en déterminant l'état de la technique le plus proche et en considérant si la solution est évidente pour cet expert.

- **L'application industrielle** : Une invention doit avoir une utilité dans l'industrie pour être brevetée(75).

Maintenant que nous avons abordé les critères de brevetabilité et les brevets dans leur globalité, nous allons pouvoir explorer ce qu'il en est des brevets concernant le RU 486 et comprendre pourquoi, alors que la molécule fut développée dans les années 1980 et mise sur le marché en 1988 en France, elle est toujours sous le coup de brevets de nos jours et, de ce fait, non génériquée.

b) Application au RU 486

Les premiers brevets couvrant le RU 486 apparaissent dans les années 80. A cette époque comme dit précédemment le laboratoire Roussel-Uclaf fait alors des recherches sur les dérivés de stéroïdes(76,77). Cette molécule fut tout d'abord protégé par brevet vis-à-vis de sa forme chimique puis par son usage pharmacologique.

De nos jours il s'agit encore d'un produit protégé par brevet, mais ceux le concernant ne font plus référence à sa formule chimique mais plutôt à sa composition, à sa préparation et à ses différentes formes galéniques possibles(78). Cela permet à l'industriel de garder le monopole de cette molécule.

Les brevets jouent donc un rôle crucial dans la réglementation et la distribution des médicaments, influençant leur accessibilité dans les différents pays et la manière dont ceux-ci seront rendus disponibles. Nous allons maintenant essayer de comprendre les différents processus réglementaires qui peuvent conduire à la délivrance de l'AMM.

B. Processus réglementaire concernant les médicaments abortifs

Avant d'être mis sur le marché, tout produit de santé doit obtenir une autorisation. On parlera de marquage CE pour les dispositifs médicaux et d'autorisation de mise sur le marché ou accès dérogatoires pour les médicaments. Dans cette partie, nous allons explorer les bases réglementaires d'une demande et d'une autorisation de mise sur le marché, puis nous pourrons examiner les processus auxquels ont été soumis le RU486 et les produits actuels.

1. Exigence réglementaire

L'autorisation de mise sur le marché est un requis obligatoire pour que les médicaments puissent être mis à disposition des patients. En France, ce requis est inscrit dans le Code de la Santé Publique, Article L.5121-8.:

« Toute spécialité pharmaceutique ou tout autre médicament fabriqué industriellement ou selon une méthode dans laquelle intervient un processus industriel ainsi que tout générateur, trousse ou précurseur qui ne fait pas l'objet d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'Union européenne en application du règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil, du 31 mars 2004, établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments doit faire l'objet, avant sa mise sur le marché ou sa distribution à titre gratuit, d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. »

L'AMM est un document constitué d'une décision d'octroi d'AMM et des annexes suivantes :

- L'annexe I qui est constituée du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)
- L'annexe II
- L'annexe IIIa constitué de l'étiquetage,
- L'annexe IIIb constitué de la notice ou information du patient

Cette AMM peut être délivrée selon quatre processus différents :

- La procédure nationale, dépendant du pays dans lequel l'autorisation est demandée.
- La procédure décentralisée, avec deux parties dans l'évaluation : les pays concernés et le pays référent, permettant d'obtenir une AMM dans certains États membres choisis par le laboratoire.
- La procédure de reconnaissance mutuelle, avec également les deux parties susmentionnées, permettant d'obtenir une AMM identique dans plusieurs États membres à partir d'une première AMM nationale.
- La procédure centralisée, régie par l'EMA (Agence européenne du médicament située à Amsterdam) et la Commission Européenne, permettant d'obtenir une AMM dans tous les États membres de l'Europe.

Nous allons passer ces différentes procédures en revue afin de mieux comprendre les enjeux de chacune.

Tout d'abord, la procédure nationale. Celle-ci permet à une industrie de mettre sur le marché son produit uniquement dans le pays où elle a émis la demande d'AMM (quand la spécialité pharmaceutique a un intérêt local ou quand sa commercialisation n'est envisagée que dans un seul pays). La demande est alors adressée au directeur général de l'ANSM accompagnée d'un dossier d'AMM, et une redevance devra être versée. Après le dépôt, le processus commence par l'évaluation de la recevabilité administrative et technico-réglementaire du dossier et son enregistrement. Ensuite, celui-ci est évalué par des experts qui rédigent un rapport d'évaluation. À cette étape, il est possible de programmer une session avec le comité permanent qui donnera son avis. Une décision sera alors rendue par le directeur général, et celle-ci sera par la suite notifiée. La procédure se déroule en 210 jours à compter de la date du dossier complet et comprend des possibilités de suspension du calendrier en cas de demande d'informations complémentaires de la part des autorités. Cette AMM est délivrée pour 5 ans et peut être renouvelée sans limitation de durée, sauf si des problèmes de pharmacovigilance nécessitent un renouvellement supplémentaire. Celle-ci peut cependant être rendue caduque si elle n'est pas mise sur le marché dans les 3 ans

suivant la délivrance de l'AMM, mais également dans le cas où le médicament autorisé n'est plus commercialisé pendant 3 années consécutives.

Une AMM nationale pourra évoluer vers une reconnaissance mutuelle. Celle-ci dépend de l'article 28-2 de la Directive 2001/83/CE. Si le médicament a déjà une AMM nationale dans un des pays membres de l'UE, les États membres concernés par la procédure pourront reconnaître cette AMM. Pour cela, l'État membre de référence (État membre dans lequel le produit a déjà l'AMM et qui a été désigné par le laboratoire) devra rédiger un rapport d'évaluation du médicament dans un délai de 90 jours à compter de la réception de la demande valide de reconnaissance mutuelle. C'est le laboratoire qui désignera les États membres concernés. Cette procédure est obligatoire pour tout médicament destiné à être mis sur le marché dans plus d'un État membre et qui a déjà une AMM nationale. Après la phase nationale, qui se déroule comme décrit ci-dessus, le pays référent envoie son rapport simultanément aux pays concernés. Ceux-ci ont 90 jours pour apporter une réponse. Puis, s'ils donnent leur accord, les autorités compétentes de chaque pays auront 30 jours pour délivrer une AMM. À noter que 5 jours après la finalisation de la procédure, le demandeur adresse un projet de traduction du RCP, de la notice et de l'étiquetage aux États membres concernés. Avec cette procédure, il est possible de faire des nouvelles vagues de reconnaissances mutuelles qui incluront de nouveaux États membres.

Afin que plusieurs pays membres de l'UE puissent accéder à un médicament, il est également possible de réaliser une procédure décentralisée. Celle-ci ne sera possible que si le médicament n'a pas encore obtenu d'AMM dans un des États membres de l'UE. Son plus grand avantage face à la procédure de reconnaissance mutuelle est d'éviter la contrainte d'une procédure nationale préexistante. Cette procédure s'articule entre l'article 28(3) et l'article 28(4-5) de la Directive 2001/83/CE. La procédure, qui dure 210 jours, et l'instruction du dossier démarrent simultanément dans les différents États membres, mais il y aura tout de même, comme dans la procédure de reconnaissance mutuelle, un État membre référent qui devra rédiger un rapport d'évaluation. Elle se compose de deux phases, la première durant 90 jours et la deuxième, ces phases étant séparées par un clock-stop. Après accord, le demandeur devra envoyer un projet de traduction du RCP, de la notice et de l'étiquetage dans les 5 jours suivant la fin de la procédure. L'AMM sera délivrée par les autorités compétentes de chaque État membre dans les 25 jours suivants. Il sera également possible de réaliser une nouvelle vague, mais celle-ci se fera selon les règles de la procédure de reconnaissance mutuelle.

Enfin, la dernière procédure utilisable est la procédure centralisée, régie par le règlement (CE) n°726/2004 du 31 mars 2004. Elle permet de mettre un médicament sur le marché dans toute l'UE sans qu'un État membre puisse s'y opposer. Elle est d'abord composée d'une phase de pré-soumission pendant laquelle plusieurs points peuvent être évoqués :

- Le statut SME pour les petits laboratoires, qui peut permettre d'obtenir des avantages financiers mais également un accompagnement technique.
- *L'Innovation Task Force* : plateforme multidisciplinaire permettant de se préparer au dialogue ainsi qu'aux méthodes innovantes et aux différentes technologies.
- La désignation de médicament orphelin si le médicament y est éligible. Pour cela, il doit respecter 3 critères : gravité forte, prévalence faible ou absence

probable de retour sur investissement, et l'absence de méthodes alternatives de prévention, traitement ou diagnostic (ou sa supériorité face aux méthodes déjà présentes sur le marché).

- La nécessité d'un avis scientifique.
- La possibilité de soumettre un plan d'investigation pédiatrique si le laboratoire décide d'initier des études pédiatriques sur son produit. Celles-ci étant rares, elles peuvent être récompensées par un temps de protection supplémentaire.

L'éligibilité à la procédure est ensuite évaluée en même temps que la dénomination du médicament. Puis, les rapporteurs et co-rapporteurs associés à l'évaluation de cette demande sont désignés. Cette demande d'autorisation de mise sur le marché est évaluée par le CHMP (Comité des Médicaments à Usage Humain), qui fait partie de l'EMA. Les rapporteurs et co-rapporteurs sont nommés parmi les membres du CHMP, mais en fonction de la demande, ils peuvent également être nommés au sein du PRAC (pour la pharmacovigilance) ou du CAT (pour les médicaments de thérapie innovante). Le président du CHMP prend la décision de désignation des rapporteurs, co-rapporteurs et Peer-Reviewers. Le Peer-Reviewer a pour mission de revoir le travail des rapporteurs et co-rapporteurs. Le président du CHMP soumet ensuite ses choix lors de la réunion du CHMP. Pour les produits de thérapie innovante, la décision est prise conjointement par le président du CHMP et du CAT. Le laboratoire est informé du choix des rapporteurs, co-rapporteurs et Peer-Reviewers dans la semaine qui suit la réunion du CHMP. C'est le CHMP qui rendra un avis sous 210 jours, mais c'est la Commission Européenne qui délivrera l'AMM. La procédure centralisée est obligatoire pour :

- Les médicaments de thérapie innovante.
- Les médicaments issus des biotechnologies.
- Les médicaments contenant une nouvelle substance active non autorisée utilisée dans le traitement du SIDA, du cancer, des maladies neurodégénératives ou du diabète.
- Les médicaments orphelins.
- Les traitements des maladies auto-immunes et dysimmunitaires.
- Les traitements contre les maladies virales.

Elle est possible mais optionnelle pour les traitements suivants :

- Médicaments contenant une nouvelle substance active non autorisée dans la communauté.
- Médicaments constituant une innovation significative sur le plan thérapeutique, scientifique ou technique.
- Médicaments présentant un intérêt au niveau communautaire pour les patients.

Concernant les génériques de ces médicaments autorisés par procédure centralisée, ils peuvent faire une demande d'éligibilité à l'EMA. À noter qu'une procédure accélérée en 150 jours est envisageable pour les médicaments d'intérêt majeur du point de vue de la santé publique ou qui ne possèdent pas d'alternative thérapeutique.

Il y a donc une multitude de procédures possibles afin d'obtenir une AMM. Une fois celle-ci obtenue, des modifications peuvent être apportées. Celles-ci se nomment variations et sont classées en différents types :

- Type IA : Mineure, représentant toute modification dont les répercussions sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament concerné sont minimales ou nulles. Elles sont surnommées « Do and Tell ».
- Type IA_{IN} : Mineure, comme la IA, mais doit être soumise immédiatement (alors que la IA doit être soumise dans les 12 mois).
- Type IB : Mineure, représentant toutes les modifications qui ne constituent ni une modification de type IA ni une modification de type II. Elles sont surnommées « Tell, wait and do ».
- Type II : Majeure, représentant toute modification susceptible d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament concerné. Elles sont surnommées « Tell and wait – prior approval»(79).

Ces différentes variations ainsi que la manière dont elles peuvent être mises en œuvre sont décrites dans le tableau ci-dessous :

Type de variations	Calendrier	Mise en œuvre	Notification de la décision
Type IA	30 jours	À tout moment (soumissions dans les 12 mois)	6 mois
Type IA _{IN}	30 jours	À tout moment (soumission immédiate)	
Type IB	30 jours + 30 jours (si clock-stop)	Dès réception de l'accord	6 mois
Type II	60 jours : calendrier normal 30j : si variation urgente 90 jours : extension d'indication	30 jours après réception de l'accord	2 mois

Tableau n°3 : Table descriptive des différentes variations

Maintenant que nous avons vu les principales bases réglementaires de la mise sur le marché d'un médicament, nous allons pouvoir examiner lesquelles ont été utilisées pour les produits considérés.

2. Application aux médicaments abortifs

a) *RU 486 – Mifégyne*[®]

Tout d'abord, il est à noter que le RU486 a obtenu une AMM nationale en France en 1988. À cette époque, l'entité chargée de l'étude de ces dossiers était la Direction de la Pharmacie et du Médicament, une branche du ministère de la Santé. Celle-ci a disparu au profit de l'Agence du Médicament en janvier 1993(80).

L'AMM du RU486 a été délivrée par le ministère de la Santé. Pour ce faire, cette molécule a fait l'objet de deux examens en Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché, le premier ayant eu lieu le 15 janvier 1988. La Commission a attendu le second examen le 23 septembre 1988 et les informations complémentaires pour émettre un avis favorable. Cependant, cette mise sur le marché était conditionnée à plusieurs éléments en termes d'utilisation et selon les acteurs du circuit du médicament.

En effet, pour le fabricant et les distributeurs en gros de la spécialité, il était obligatoire de conserver le Mifégyne® dans des armoires ou locaux fermés à clé. De plus, l'achat ou la cession par un établissement pharmaceutique de ce médicament devait être inscrit sur un registre spécial, coté et paraphé par le maire ou le commissaire de police. L'inscription sur le registre devait à chaque opération recevoir un numéro d'ordre et être faite sans aucun blanc, rature ni surcharge au moment même de la réception ou de la livraison, en indiquant également le nom, la profession et l'adresse de l'acheteur ou du vendeur, ainsi que la quantité de Mifégyne® achetée ou vendue. Ce registre devait être conservé 10 ans. Le fabricant s'astreignait également à une information récurrente de la Direction de la Pharmacie et du Médicament. En effet, il devait adresser trimestriellement les données concernant les quantités fabriquées et vendues de Mifégyne®. De plus, il devait faire un état des lieux des quantités entrées et vendues sur l'année le 1^{er} février de l'année suivante.

Pour les établissements pratiquant des IVG, l'achat ainsi que la dispensation de la spécialité étaient conditionnés à de nombreux documents administratifs. De même, la manière de stocker, la quantité maximale stockable et la dispensation du Mifégyne® étaient fortement réglementés. Le pharmacien ne pouvait remettre le comprimé qu'aux médecins habilités à le prescrire ou à la surveillante du service pratiquant les IVG. La prise de ce comprimé avait lieu dans le service en présence du médecin prescripteur. Enfin, chaque mois, le pharmacien devait effectuer, en compagnie du directeur de l'établissement, la visite de l'armoire du service où était détenue la spécialité Mifégyne® 200 mg(81).

Après son autorisation de mise sur le marché nationale de 1988, le Mifégyne® a été approuvé dans de nombreux pays européens en 1999 par la procédure de reconnaissance mutuelle, avec la France comme État membre de référence(82). En effet sur la base de l'autorisation française de 1988, une procédure de reconnaissance mutuelle a été achevée en 1999. Cette procédure a débouché sur des autorisations nationales en Autriche, en Belgique, au Danemark, en Finlande, en Allemagne, en Grèce, au Luxembourg, aux Pays-Bas et en Espagne. Des autorisations nationales indépendantes ont été accordées par la Suède, le Royaume-Uni, l'Estonie et la Lettonie. En 2005, le RU486 (Mifégyne) était donc autorisé dans 14 États membres et en Norvège(83). Ces autorisations couvraient :

- L'interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine évolutive, en association avec un analogue des prostaglandines, jusqu'à 49 jours d'aménorrhée ;
- Le ramollissement et la dilatation du col utérin en préparation à l'interruption chirurgicale de grossesse du premier trimestre ;
- La préparation à l'action des analogues des prostaglandines dans l'interruption de grossesse pour raison médicale au-delà du premier trimestre ;
- L'induction du travail lors de mort fœtale in utero : lorsque les prostaglandines ou l'ocytocine ne peuvent être utilisées.

En 2007, ce médicament a été soumis, sur demande de la France, à un arbitrage européen (selon l'Article 31 de la Directive 2001/83/EC amendée) en vue d'harmoniser la dose de Mifégyne® administrée en association séquentielle avec des analogues des prostaglandines dans l'interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine évolutive(84).

Les procédures d'arbitrage permettent, en cas de risque pour la santé publique, de dysharmonie de l'information ou de problème d'intérêt communautaire concernant un médicament ou une classe de médicaments enregistrés par une procédure centralisée, de reconnaissance mutuelle ou décentralisée, de résoudre les divergences entre les états membres. Ces procédures aboutissent à des décisions contraignantes pour tous les états membres. Après évaluation des données scientifiques et du rapport bénéfice/risque, cette procédure a permis l'utilisation de la mifépristone jusqu'à 63 jours d'aménorrhée au lieu de 49 jours. Elle a également entraîné certaines modifications au sein du schéma posologique(85).

b) Misoprostol : Gymiso® et MisoOne®

Concernant le Gymiso®, il a été autorisé par une procédure nationale en France le 29 octobre 2003 avec une restriction de prescription aux médecins, sage-femmes et centres habilités conformément à l'article L.2212-2(86) et un usage réservé aux professionnels de santé.

Le MisoOne® lui a obtenu son AMM dans l'interruption volontaire de grossesse médicamenteuse le 3 mai 2013 des suites d'une procédure décentralisée avec les Pays-Bas comme état membre de référence(87).

Ces deux médicaments ont bénéficié d'une RTU le 16 février 2018 à la suite de l'arrêt de commercialisation du Cytotec®. Bien que commercialisé pour des indications gastro-entérologiques, le Cytotec® a été largement utilisé hors-AMM pour des interventions en gynécologie-obstétrique, notamment l'interruption volontaire de grossesse (IVG), la gestion des fausses couches précoces, l'interruption médicale de grossesse (IMG), la mort fœtale in utero (MFIU) et le déclenchement de l'accouchement. Afin de garantir une prise en charge sécurisée et encadrée des interventions gynécologiques et obstétricales nécessaires, et en attendant la mise en œuvre de conditions pérennes de prise en charge, cette RTU a donc été mise en place. Elle couvre les fausses couches précoces du premier trimestre (avant 14 semaines d'aménorrhée - SA) en cas de grossesses arrêtées, ainsi que les IMG et les MFIU au-delà de 14 SA, en association avec la mifépristone(88). Ces RTU sont donc élaborées par l'ANSM pour encadrer des prescriptions non conformes à l'AMM, sous réserve qu'il existe un besoin thérapeutique et que le rapport bénéfice/risque du médicament soit présumé favorable, notamment à partir de données scientifiques publiées sur son efficacité et sa tolérance. En ce sens, l'ANSM a décidé le 18 mai 2021 de renouveler cette RTU. La HAS s'est auto-saisie de ce renouvellement afin de valider son bien-fondé, ce qu'elle a fait(89).

En 2022, un cadre de prescription compassionnelle (CPC) pour l'utilisation du misoprostol, en association avec la mifépristone dans l'IVG médicamenteuse à la 8^{ème} et à la 9^{ème} semaine d'aménorrhée, a été mis en place. Ce CPC est une procédure dérogatoire permettant de sécuriser la prescription d'un médicament en dehors de son

AMM pour répondre à un besoin thérapeutique urgent. Cette décision fait suite à la pandémie de COVID-19. En effet, le ministère des Solidarités et de la Santé a modifié les dispositions pour réduire l'exposition des femmes au virus et alléger la charge des équipes hospitalières. Avant la pandémie, les IVG médicamenteuses hors établissement de santé étaient limitées à 7 SA. Les modifications ont permis la prise en charge jusqu'à 9 SA par téléconsultation et la délivrance des médicaments nécessaires en pharmacie d'officine(90). Ce CPC entré en vigueur en février 2022 est valable pour une durée de 3 ans(91).

Comme nous avons pu le voir, les exigences réglementaires visent à garantir la sécurité et l'efficacité de ces médicaments, nécessitant des processus rigoureux de tests cliniques et d'approbation. Parallèlement, les acteurs gouvernementaux jouent un rôle crucial dans l'élaboration et l'application de ces règles, ainsi que dans l'opinion publique du médicament. Les industriels, en tant que développeurs et producteurs de ces médicaments, doivent naviguer dans ces régulations tout en innovant pour répondre aux besoins de santé publique. La synergie entre ces deux parties est donc fondamentale pour assurer que les médicaments abortifs soient disponibles sur le marché et respectent les normes de sécurité tout en étant accessibles aux personnes qui en ont besoin.

En ce sens, nous allons maintenant pouvoir explorer l'implication des acteurs gouvernementaux et industriels dans la mise sur le marché de ces médicaments abortifs

c) *Implication des acteurs gouvernementaux et industriels*

Les gouvernements successifs, au même titre que les industriels, ont eu un impact sur la mise sur le marché de ces médicaments abortifs. Tout d'abord, nous l'avons vu dans la première partie, avec le combat qu'a mené Simone Veil pour le droit à l'avortement, accompagné du président de la République Valéry Giscard d'Estaing, en dépit de l'opposition de son propre camp politique(92). Comme rappelé précédemment, le projet de loi Veil fut adopté en 1975 pour une période de 5 ans, puis définitivement adopté en 1979.

Après ces événements, François Mitterrand, alors en campagne, se positionna en faveur du remboursement de l'IVG par la Sécurité sociale(93). L'engagement du gouvernement français envers la mise sur le marché de la mifépristone ne s'arrête pas là. Conscient de sa responsabilité sociale et politique, il intervint activement dans la distribution du médicament. En septembre 1988, le ministre de la Santé annonça que le RU 486 avait réussi les tests de toxicité et serait bientôt mis sur le marché pour l'IVG médicamenteuse en combinaison avec la progestérone. Cependant, les groupes opposés à l'avortement, bien que le médicament fût encore en phase de test, intensifièrent leurs actions contre le fabricant, le laboratoire Roussel-Uclaf, et son partenaire allemand Hoechst. À l'approche de la mise sur le marché, ces groupes menacèrent Roussel-Uclaf et ses partenaires avec des lettres hostiles adressées au directeur de la firme. De plus, l'évêque de France lança une campagne contre le RU 486, le qualifiant de « arme chimique » qui « empoisonne les enfants ». Face à ces menaces de boycott et aux protestations populaires, Roussel-Uclaf annonça le 26 octobre qu'il ne distribuerait pas le RU 486. Des comparaisons furent même faites

entre Hoechst et la firme I.G. Farben, célèbre pour avoir fabriqué le gaz des chambres à gaz durant la Seconde Guerre mondiale.

Dans ce contexte, le gouvernement français, qui détenait alors 36,25 % des actions de Roussel-Uclaf, ordonna le 28 octobre à la société de reprendre la distribution du RU 486 ou de préparer un transfert de licence à d'autres entreprises. Pour ce faire, le gouvernement invoqua la loi n°68-1 sur les brevets, qui permet aux autorités de délivrer une licence d'exploitation à une entreprise ne possédant pas le brevet, sous certaines conditions. Face à cette pression, Roussel-Uclaf accepta de reprendre la distribution et annonça simultanément que le médicament ne serait pas commercialisé dans d'autres pays.

Simultanément à cet ultimatum, le gouvernement instaura un ensemble de règles pour réguler l'utilisation du RU 486. Le 22 novembre 1988, le médicament fut placé sur la liste des médicaments vénéneux. Le 28 décembre 1988, le RU 486 obtint son AMM avec des injonctions concernant le stockage, la fabrication, la distribution et la dispensation. Pendant cette période, les groupes opposés à la mise sur le marché du mifépristone intentèrent des procès contre le ministre de la Solidarité, de la Santé et de la Protection sociale. Ils affirmèrent que celui-ci n'avait pas l'autorité légale pour émettre de tels ordres et que la mise sur le marché du médicament n'avait pas suivi les procédures appropriées. Ils avancèrent également que cette décision contrevenait à la Constitution française et aux traités relatifs aux droits de l'homme.

Sur les bancs politiques, des voix s'élevèrent également contre cette mise sur le marché. Le 19 décembre 1988, une députée des Yvelines attira l'attention du ministre de la Solidarité, de la Santé et de la Protection sociale, sur les problèmes sociaux découlant de la clause de conscience. Elle se demanda quels recours, autres que la démission, pouvaient être offerts aux personnes professionnelles dans l'obligation de fabriquer (personnel du laboratoire Roussel-Uclaf) ou de commercialiser (délégués médicaux) le RU 486. Ce même jour, un député de l'Essonne souligna que, malgré les interrogations de plusieurs collègues, aucune précision n'avait été communiquée quant aux garanties dont s'était entouré le Gouvernement pour mettre sur le marché le RU 486. Il rappela qu'au-delà des considérations éthiques, le pouvoir réglementaire devait scrupuleusement étudier les incidences à plus ou moins long terme d'un tel médicament sur l'organisme féminin. Afin d'éviter la banalisation de la pilule abortive, au sujet de laquelle les études, notamment aux États-Unis, n'avaient pas dissipé les doutes sur les troubles physiologiques et gynécologiques qu'elle pouvait entraîner, il demanda quelles garanties le Gouvernement avait assorties à sa décision de commercialisation. Enfin, un député du Var demanda au ministre de la Santé de préciser les modalités légales ayant permis, au nom de la santé publique, de faire remettre en vente par la société Roussel-Uclaf le produit abortif RU 486(94). Une commission d'enquête sera par ailleurs créée concernant proposition de résolution relative à la procédure d'autorisation de mise sur le marché et les conditions d'utilisation du RU 486 le 3 avril 1989, celle-ci sera rejeté(95).

Le Conseil d'État a finalement tranché en 1991 sur la question de la légalité des interventions gouvernementales concernant le RU 486. Il a soutenu les arguments des groupes anti-avortement en estimant que l'ordonnance du 28 octobre, qui avait contraint Roussel-Uclaf à distribuer le RU 486 malgré leur décision de ne pas s'impliquer dans la controverse sur l'avortement, avait été prise sans l'autorité nécessaire. Le Conseil d'État a conclu qu'en vertu de la loi n°68-1 sur les brevets, invoquée par le gouvernement comme base juridique, celui-ci ne pouvait pas ordonner à une entreprise pharmaceutique de reprendre la distribution d'un médicament, ni

contraindre une partie non détentrice du brevet à distribuer le médicament. Cette loi ne s'appliquait qu'à des médicaments déjà mis sur le marché et uniquement lorsque la santé publique l'exigeait, en raison d'une insuffisance de production ou de qualité.

Étant donné que le RU 486 n'a été officiellement approuvé pour la distribution qu'en décembre, soit deux mois après l'ordre de distribution du gouvernement, le Conseil d'État a jugé que les dispositions de la loi n°68-1 ne s'appliquaient ni à Roussel-Uclaf ni au RU 486, rendant ainsi l'ordre du ministre invalide. Cependant, le Conseil d'État a validé les autres ordonnances de fin 1988 qui avaient intégré le RU 486 dans le système de soins de santé. Il a d'abord rejeté une action en justice contestant l'ordonnance qui avait inscrit le RU 486 sur la liste des substances vénéneuses à usage médical. Il a rejeté l'argument selon lequel le RU 486 ne pouvait pas être classé comme médicament, étant donné qu'il était utilisé pour interrompre une grossesse plutôt que pour traiter une maladie. Au contraire, le Conseil a estimé que le médicament répondait à la définition officielle de médicament, comme une substance administrée « en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier les fonctions organiques de l'homme ou de l'animal ».

Le Conseil d'État a également rejeté divers arguments procéduraux soulevés contre les ordonnances de décembre 1988, qui approuvaient la commercialisation du RU 486 et établissaient les règles relatives à sa délivrance et son utilisation. Il a aussi écarté la position selon laquelle la législation sur l'avortement violait les traités internationaux relatifs aux droits de l'Homme.

En janvier 1991, la question de savoir comment Roussel-Uclaf avait été contraint de distribuer le RU 486 n'était plus d'actualité. La société n'avait ni contesté l'ordonnance du ministère de la Santé, ni exprimé le désir de retirer le RU 486 du marché. Au contraire, elle poursuivait ses projets d'essai et de commercialisation du médicament à l'international. Cette situation a conduit à des accusations selon lesquelles Roussel-Uclaf n'avait jamais réellement voulu bloquer la distribution du mifépristone et aurait agi en connivence avec le gouvernement pour apaiser les groupes anti-avortement.

Ainsi, le gouvernement français a joué un rôle déterminant dans le développement et la mise sur le marché du RU 486. En possédant une part significative des actions de Roussel-Uclaf, la société ayant développé le médicament, et en intervenant directement dans sa distribution, le gouvernement a eu un impact majeur sur le parcours du médicament(96).

Le 2 avril 1990, le député du Bas-Rhin interpelle le ministre de la Santé lors d'une séance de questions écrites au sujet des risques potentiels de malformation du fœtus associés à l'utilisation du RU 486 pour l'avortement médicamenteux. En février 1990, le ministère avait annoncé que la pilule abortive RU 486 serait « officiellement et effectivement à la disposition des femmes qui ont pris la décision douloureuse d'interrompre leur grossesse ». Un arrêté du 20 février avait également précisé le forfait pour une interruption volontaire de grossesse (IVG) médicamenteuse, désormais prise en charge par l'État.

Cependant, un article publié le 8 mars 1990 dans le *New England Journal of Medicine* faisait état d'une large étude conduite par l'équipe médicale du laboratoire à l'origine du RU 486. Cet article révélait une efficacité globale du médicament de 96%, tout en notant que 1% des grossesses avaient continué, soulevant ainsi des préoccupations quant aux risques potentiels pour le fœtus en cas d'échec du traitement.

Le député demande alors au ministre si le gouvernement a pleinement évalué les risques potentiels pour la santé de la mère et pour le fœtus associé à l'utilisation du RU 486 avant de l'autoriser et de le rembourser sur fonds publics. Cette interrogation reflète une inquiétude croissante quant aux conséquences médicales du médicament, notamment en ce qui concerne la sécurité des procédures d'interruption de grossesse(97).

Entre temps en 1993 la loi du 27 décembre 1993 crée le délit d'entrave à l'interruption volontaire de grossesse et c'est en 2001 que le délai de pratique de l'IVG est allongé de 10 à 12 semaines et que les conditions d'accès sont assouplies(27) notamment ;

- Pour la femme mineure : peut désormais choisir l'entité majeure, possiblement différente des titulaires de l'autorité parentale, qui devra l'accompagner.
- Pour la femme majeure : l'entretien social pré-IVG auparavant obligatoire n'est maintenant plus que systématiquement proposé(98).

Depuis ce moment, et malgré la présence de mouvements anti-avortement, la réglementation sur l'avortement a continué d'évoluer. Comme nous l'avons examiné précédemment, la mise sur le marché des médicaments abortifs en France a été profondément influencée par les acteurs gouvernementaux et industriels. Sous l'impulsion de figures politiques telles que Simone Veil et divers présidents, le gouvernement a mené des batailles législatives et administratives déterminantes, malgré une opposition farouche. Les industriels, notamment Roussel-Uclaf, ont également joué un rôle clé, souvent sous la pression des groupes anti-avortement.

Les politiques favorables à l'avortement ont permis d'assouplir et de renforcer les réglementations, illustrant l'engagement continu des autorités face aux mouvements anti-avortement. Cette intervention coordonnée des gouvernements et des industriels a été cruciale pour garantir l'accès aux médicaments abortifs et protéger les droits des femmes.

Cependant, la mise sur le marché d'un médicament ne se limite pas à son autorisation initiale. Des efforts constants sont nécessaires pour assurer la surveillance post-commercialisation et maintenir un approvisionnement continu sous certaines contraintes logistiques. C'est ce que nous allons explorer dans la dernière partie de cette thèse.

IV. Etapes post-commercialisation

Après sa commercialisation, un médicament passe en phase IV. Celle-ci permet de réaliser des études en vie réelle pour le médicament concerné. Pendant ces études en vie réelle, la pharmacovigilance intervient. Nous allons donc pouvoir nous pencher sur le principe de la pharmacovigilance puis son application au RU 486.

A. Pharmacovigilance

1. Principe général

Le principe de la pharmacovigilance est d'évaluer, de prévenir et de gérer le risque des effets indésirables résultant de l'utilisation des médicaments et produits mentionnés à l'article L.5121-1 du CSP. La pharmacovigilance se compose de :

- Le signalement des effets indésirables et le recueil des informations les concernant
- L'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de prévention
- La réalisation d'études ou de travaux concernant la sécurité d'emploi, tels que les enquêtes nationales de pharmacovigilance
- La mise en place d'actions dans le but de prévention et de réduction des risques : modification(s) des informations destinées aux professionnels de santé et aux patients, suspension ou retrait de l'AMM

Il existe deux systèmes de pharmacovigilance qui sont complémentaires. Tout d'abord, le système national, qui se compose de l'ANSM, d'un réseau national de centres de pharmacovigilance (31 au total) et de laboratoires.

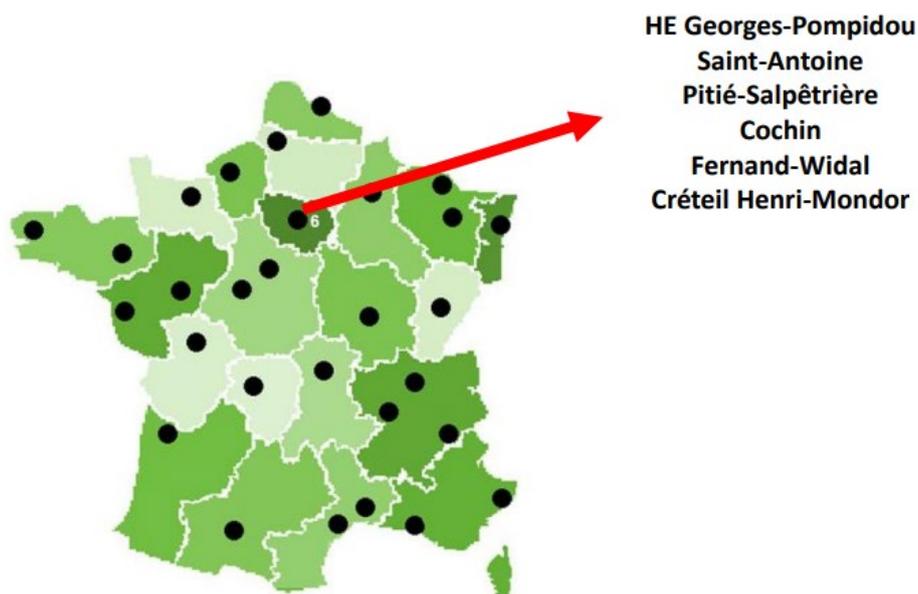


Figure n°9 : CRPV en France (99)

Les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes et pharmaciens ont l'obligation de déclarer tous les effets indésirables suspectés d'être dus à un médicament dont ils ont connaissance aux CRPV via un formulaire de déclaration. Les effets indésirables graves suspectés doivent être déclarés sous 15 jours, tandis que les effets indésirables non graves doivent être déclarés dans les 90 jours. Cette déclaration se fait sur EudraVigilance, qui est une base de données européenne. L'ANSM sera responsable de la mise en œuvre du système de pharmacovigilance.

Le système européen s'articule entre les systèmes nationaux et l'EMA. L'EMA coordonne le système de pharmacovigilance via le PRAC et au moyen de :

- EudraVigilance, qui permet de centraliser les données, d'améliorer la communication et de faciliter la collaboration des autorités compétentes ;
- du système d'alerte rapide.

Le PRAC pourra émettre des recommandations.

2. Application aux médicaments abortifs

Au niveau du mifépristone tout d'abord, dès le 22 novembre 1988 le ministère de la santé le plaça sur la liste des médicaments vénéneux(100). Le médicament étant listé est obligatoirement soumis à prescription ; dans ces conditions, cela permet une meilleure traçabilité et ainsi une meilleure surveillance.

Concernant le misoprostol, plusieurs réunions du Comité Technique de Pharmacovigilance ont été effectuées à son sujet. À la suite de la réunion de ce comité le 7 février 2012 concernant des risques coronariens liés à l'utilisation du misoprostol, l'ANSM avait demandé une enquête de pharmacovigilance. De cette enquête sont remontés 12 effets indésirables vasculaires en France, avec :

- 2 cas d'infarctus du myocarde (1 dans l'indication IVG)
- 7 cas d'angor ou de douleurs angineuses
- 1 cas de douleurs thoraciques
- 2 cas d'accidents ischémiques transitoires (1 dans l'indication IVG)

À l'international, 51 effets indésirables vasculaires ont été retenus. Parmi eux, on retrouve :

- 20 cas d'infarctus du myocarde (dont 4 lors d'une IVG)
- 12 cas d'angor et angor instable (dont 1 en indication gynécologique)
- 14 cas d'AVC (dont 3 lors d'une IVG/fausses couches spontanées)
- 1 cas d'accident ischémique transitoire

À noter que les cas d'infarctus du myocarde avaient été rapportés chez des femmes fumeuses.

À la suite de cette enquête, le Comité Technique de Pharmacovigilance a conclu le 21 mai 2013 sur l'existence d'un risque d'effets indésirables vasculaires, essentiellement coronaires, mais également cérébraux, lors de l'utilisation du misoprostol dans l'IVG. Ces effets sont rares, potentiellement graves, mais évitables car survenant en présence de facteurs de risque cardiovasculaires et lors d'une surexposition liée à l'utilisation hors AMM (double posologie par voie vaginale). Cependant, au vu de cette enquête, cet effet indésirable vasculaire a été ajouté au RCP du Gymiso® et du Cytotec®, comme il l'était déjà pour MisoOne®(101).

Le 25 février 2013, l'ANSM a alerté les professionnels de santé à ce sujet. Elle a indiqué que le Cytotec® ainsi que le Gymiso® n'avaient pas d'indication pour le déclenchement de l'accouchement. Or, le misoprostol contenu dans ces spécialités était utilisé hors AMM par voie vaginale et pour le déclenchement du travail. Ces utilisations hors AMM ont entraîné des effets indésirables disparates :

- Hyperstimulations utérines entraînant généralement des anomalies du rythme cardiaque fœtal (décélérations, bradycardie) et, en fonction de la force de l'hyperstimulation, une rupture utérine.
- Hémorragies de la délivrance et embolies du fluide amniotique(102).

En plus de ces différents éléments de pharmacovigilance le suivi post-AMM peut permettre :

- D'adapter l'utilisation du produit : modification du protocole de l'IVG médicamenteuse jusqu'à 9 SA(48).
- Retirer certains produits du marché : en 2018, le misoprostol sous la marque Cytotec® a été retiré du marché en France. Bien qu'il n'ait jamais été officiellement approuvé pour l'avortement ou le déclenchement du travail, il était largement utilisé à ces fins hors AMM, ce qui a motivé ce choix de retrait. En effet, ce mésusage était à l'origine de risques potentiellement graves pour la mère et l'enfant, comme la survenue de ruptures utérines, d'hémorragies ou d'anomalies du rythme cardiaque fœtal(103). Dans son indications primaires, traitement préventif ou curatif de l'ulcère et des lésions gastroduodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens, il n'était que très peu utilisé depuis l'arrivée des inhibiteurs de la pompe à proton. Son arrêt n'entraîna donc pas un manque dans le choix médicamenteux des professionnels de santé(104).
- Rappel de bon usage de formes adaptés : rappel de la présence du Gymiso® à base de misoprostol 200 et 400g dans l'IVG(103)
- S'adapter aux événements : l'ANSM a temporairement autorisé l'usage de la mifépristone et du misoprostol à domicile pour les interruptions de grossesse médicamenteuses jusqu'à 7 semaines d'aménorrhée. Cette modification a été officialisée en 2021 avec des recommandations précises sur le suivi à distance, notamment via la télémédecine, pour les patientes qui optent pour l'IMG à domicile(105).

La pharmacovigilance est un pilier essentiel de la sécurité des médicaments, en s'assurant que les risques liés à leur usage soient évalués, prévenus et gérés efficacement. Cette dynamique est particulièrement cruciale pour des médicaments sensibles comme les abortifs, où des effets indésirables graves, tels que ceux liés au misoprostol, ont conduit à des révisions d'autorisation de mise sur le marché et même au retrait de certains produits.

La pharmacovigilance, en identifiant et en surveillant les effets indésirables des médicaments, peut influencer directement la disponibilité de certains produits sur le marché. Par exemple, le retrait du misoprostol sous la marque Cytotec® en 2018, en raison de son usage hors AMM et des risques associés, illustre comment des mesures de sécurité peuvent conduire à une rupture d'approvisionnement. Ce médicament avait également été sous le coup d'une affaire d'exportation en gros sans autorisation vers

l'Ukraine ce qui est interdit en France et peut également être une source de manque du médicament au sein des officines(106).

Cette interaction entre pharmacovigilance et réserve médicamenteuse met en lumière l'importance de la gestion proactive des stocks et de l'approvisionnement des médicaments pour prévenir des pénuries qui pourraient résulter de telles décisions réglementaires. C'est ce que nous allons pouvoir étudier dans le chapitre suivant

B. Risque de rupture d'approvisionnement

De nos jours, l'aptitude à gérer l'approvisionnement des médicaments est un point crucial dans le système de santé français, mais également à travers le monde. Elle est impliquée dans les choix de schéma thérapeutique, touche toutes les classes thérapeutiques et conditionne le traitement de millions de patients. Cela a également un enjeu économique avec une consommation de médicaments en France évaluée à près de 33 milliards d'euros en 2022, selon les comptes nationaux de la santé(107). Cet approvisionnement est aussi bien impacté par son propre fonctionnement que par ses différents acteurs (fabricants, titulaires, exploitants, dépositaires, grossistes-répartiteurs, PUI, officines). Cette chaîne d'approvisionnement est vulnérable et est soumise à de nombreuses variations. En 2019, un rapport du LEEM avait évoqué comme principales causes de ruptures :

- Les défauts des outils de production (15%)
- Le manque de matières premières et d'articles de conditionnement (15%)
- La capacité de production insuffisante (15%)
- L'augmentation du volume de ventes (20%)
- Le contrôle des médicaments non conformes (9%)
- Autres : modifications d'AMM, arrêts de commercialisation, logistique (25%)(108)

Un des pari pour la production pharmaceutique, cité dans la feuille de route du ministère des solidarités et de la santé(109), est la proximité géographique des usines avec le territoire français. Selon le Sénat et basé sur la base de données de l'EMA (EudraGMDP), au 30 juillet 2018, 2 335 sites de production de substances pharmaceutiques actives étaient situés dans l'espace économique européen. Cela représente seulement 20 % des sites de production de substances pharmaceutiques actives enregistrés dans la base EudraGMDP.

Les médicaments abortifs ne font pas abstraction des risques de ruptures d'approvisionnement. En effet, fin 2022, l'ANSM a été informée d'un retard de fabrication pour la spécialité Gymiso® 200 µg, comprimé. Ce retard a entraîné une perturbation de la couverture des besoins, estimée à hauteur de 20 %, conduisant à un report d'utilisation vers la spécialité MisoOne® 400 microgrammes, comprimé sécable. Dans ce contexte, afin de gérer au mieux les stocks disponibles, la distribution des boîtes de 1 comprimé de la spécialité MisoOne® a été réservée exclusivement aux pharmacies de ville pour préserver l'accès à l'IVG médicamenteuse, les établissements hospitaliers ayant accès aux boîtes de 16 comprimés. Le 19 avril 2023, Nordic Pharma (responsable de la commercialisation du Gymiso® et du MisoOne®) a publié un courrier concernant des tensions d'approvisionnement du MisoOne® 400 µg. Ces tensions étaient alors justifiées par des « *difficultés rencontrées au niveau des sites de fabrication des produits finis* ». La solution trouvée à ce moment fut la mise à disposition de la spécialité similaire en provenance de la filiale italienne(110). De plus, afin d'éviter ce genre de situation, la vente et l'exportation vers l'étranger de ces

médicaments par les grossistes répartiteurs ont été interdites dès l'identification du risque de tension d'approvisionnement et cela jusqu'à la remise à disposition normale du médicament, afin de protéger l'approvisionnement continu et approprié du marché national.

Plusieurs problèmes peuvent affaiblir l'approvisionnement de ce médicament. En effet, comme nous avons pu le voir, la mifépristone, principe actif du Mifégyne[®], est encore sous brevet détenu par Nordic Pharma. Le deuxième problème est que, même s'il existe deux médicaments disponibles pour pratiquer l'IVG médicamenteuse, le Gymiso[®] et le MisoOne[®], ceux-ci sont produits tous deux par Nordic Pharma. Au vu de cette situation de monopole, aucune alternative n'existe au Gymiso et au MisoOne[®](111).

De même, le Haut Conseil à l'Égalité entre les Femmes et les Hommes a demandé au gouvernement le 18 avril 2023 que la France retrouve rapidement sa souveraineté en matière de production de la pilule abortive. Actuellement, cette production est, comme nous l'avons vu ci-dessus, dominée par un seul fabricant, Nordic Pharma, dont les capitaux pourraient être en grande partie américains. La décision du 7 avril 2023 d'un juge fédéral texan de suspendre l'autorisation de la mifépristone aux États-Unis avait pour risque de provoquer des pénuries mondiales en raison de la constitution de stocks par certains États américains, ainsi qu'une hausse des prix(112). Une proposition de solution fut portée à l'Assemblée le 7 juin 2023. Dans celle-ci, il est précisé que l'usine de production de principe actif de misoprostol et de mifépristone se trouve en Angleterre, près de Newcastle. Les deux usines de production de MisoOne[®] sont quant à elles basées en France. L'usine qui fabrique les comprimés est implantée à Lille, tandis que celle de conditionnement se trouve à côté d'Auxerre. Pour leur part, les comprimés Gymiso[®] sont fabriqués et conditionnés sur le site de Leon Pharma, en Espagne. La proposition de solution porte sur la levée de l'exclusivité des données cliniques dans le but de permettre une production publique de génériques de misoprostol et de mifépristone(113).

À ce jour, aucune suite concrète n'a encore été donnée à cette résolution, car elle n'est pas contraignante et n'oblige pas le gouvernement à agir. Cependant, elle a contribué à attirer l'attention sur la question de la souveraineté pharmaceutique et sur la nécessité de relocaliser la production de ces médicaments en Europe pour sécuriser leur approvisionnement.

Avec ces défauts d'approvisionnement vient le risque d'une pénurie de médicaments abortifs, et avec ce risque, la possible impossibilité pour certaines femmes d'avoir recours, dans des délais légaux, à une IVG médicamenteuse. Il est donc clair, en exposant l'approvisionnement de ces médicaments en France, que cet approvisionnement est intimement lié à la fragilité de l'accès à l'avortement. Nous allons donc maintenant pouvoir explorer ces différentes fragilités.

C. Fragilité de l'accès à l'IVG médicamenteuse

En dépit des progrès législatifs en France, l'accès à l'IVG reste marqué par des inégalités, largement influencées par des choix politiques au niveau local et national. Des groupes conservateurs et anti-avortement ont intensifié leurs attaques contre des

associations comme le Planning familial, illustrant la pression croissante exercée sur ce droit.

Malgré l'absence de propositions explicites pour remettre en cause le droit à l'avortement, des restrictions indirectes comme la double clause de conscience permettent aux médecins de refuser de pratiquer des IVG pour des raisons morales, limitant ainsi l'accès des femmes à ce service. L'extension des délais légaux pour l'IVG de 12 à 14 semaines n'a pas été uniformément appliquée, avec des résistances locales qui ont forcé certaines femmes à se déplacer pour obtenir un avortement. Cette disparité régionale, combinée à la fermeture de centres pratiquant des IVG et à la réduction des créneaux disponibles, exacerbe les difficultés d'accès.

L'accès à l'IVG médicamenteuse est également menacé par la dépendance vis-à-vis d'un seul fournisseur pour les médicaments nécessaires, ce qui expose le système à des pénuries potentielles. Les retards de production et les pénuries de 2023 de misoprostol ont déjà montré la vulnérabilité du système. Enfin, les restrictions budgétaires locales peuvent également limiter l'accès à l'IVG, notamment par le biais du financement des centres de planification familiale, soulignant que le droit à l'avortement en France demeure fragile et susceptible d'être restreint sans modification législative explicite(114).

D'une manière plus moderne, les réseaux sociaux sont eux aussi une menace pour l'accès à l'IVG. Un rapport rédigé pour l'Institut pour le Dialogue Stratégique en collaboration avec la Fondation des Femmes explore la manière dont les réseaux sociaux en France servent de plateformes pour la mobilisation anti-avortement, posant une menace pour le droit à l'IVG. Sur Facebook, Instagram, X (anciennement Twitter), et YouTube, les discours anti-avortement se manifestent principalement par des fausses informations et des affirmations trompeuses visant à dissuader les utilisateurs de recourir à l'IVG. Ces contenus incluent des descriptions erronées du processus d'avortement, la souffrance présumée des fœtus, et les effets secondaires exagérés ou inventés de l'IVG. Or, parmi ces plateformes, seul YouTube dispose de règles spécifiques contre la désinformation sur l'avortement. Cependant, même YouTube ne parvient pas à appliquer ces règles de manière cohérente, laissant passer des contenus qui devraient être supprimés. On peut légitimement se poser la question de la volonté ou non de ces plateformes à limiter ce contenu. En effet, entre mai 2022 et juin 2023, le groupe Meta a généré environ 43 750 euros grâce à des publicités anti-avortement, qui ont atteint près de 9,4 millions d'impressions. Une partie de ces publicités était dirigée vers des utilisateurs mineurs et contenait des messages dissuasifs, souvent choquants. De plus, outre les pages officielles de groupes anti-avortement, d'autres communautés en ligne participent activement à la propagation de discours hostiles à l'IVG.

Ce rapport souligne également l'essor de la désinformation en ligne et la mauvaise application des politiques de contenu par les plateformes. Celles-ci ont créé un environnement où les discours anti-avortement prospèrent. Ces discours menacent non seulement l'accès à des informations fiables sur l'IVG, mais peuvent également entraîner des conséquences sur la santé mentale et physique des utilisateurs, notamment des jeunes, en diffusant des informations erronées ou alarmantes.

Ce rapport émet des recommandations à ce sujet telles que :

- Le renforcement des politiques de lutte contre les contenus choquants et trompeurs sur l'avortement.
- L'adoption de règles plus strictes pour empêcher la diffusion de désinformation sur l'IVG, en particulier en ce qui concerne les algorithmes de recommandation.

- Une meilleure application des politiques existantes par les plateformes, avec une attention particulière aux contenus en langue française(115).

Cependant, on pourrait penser qu'avec la constitutionalisation de la liberté pour une femme d'avoir accès à l'IVG, plus rien ne menace ce droit. Cette proposition de constitutionalisation fait écho à l'arrêt Dobbs de la Cour suprême des États-Unis. En effet, le 24 juin 2022, la Cour suprême américaine annule l'arrêt Roe v. Wade. Celui-ci permettait depuis près de 50 ans de garantir aux Américaines le droit d'avorter. L'annulation de cet arrêt entraîne la possibilité pour chaque État fédéré d'autoriser ou non l'avortement. Une dizaine d'entre eux interdit dès lors le recours à l'avortement. Cette décision, étant prise par la plus haute juridiction du pays, ne pouvait être contestée devant aucune juridiction de niveau supérieur. Elle marque un retour en arrière en raison d'une interprétation stricte de la Constitution. Cette décision est en grande partie influencée par la composition conservatrice de la Cour. Cette révocation reflète les profondes divisions sociales et politiques aux États-Unis, où les États conservateurs tendent à restreindre l'accès à l'avortement, contrairement aux États plus progressistes(116).

En France, la liberté de recourir à l'avortement à été définitivement adoptée le 4 mars 2024 par approbation des parlementaires lors d'un vote au Congrès avec 780 voix pour et 72 contre et promulgué le 8 mars 2024. Ce projet de loi fut proposé en décembre 2023 puis adopté par les députés le 30 janvier 2024 à 493 voix pour, 30 contre et 23 abstentions. Le 28 février 2024 ce fut au Sénat de voter en faveur de ce texte par 267 voix pour et 50 voix contre(117). Le texte se présente sous le nom de LOI constitutionnelle n° 2024-200 du 8 mars 2024 relative à la liberté de recourir à l'interruption volontaire de grossesse et énonce ceci :

« La loi détermine les conditions dans lesquelles s'exerce la liberté garantie à la femme d'avoir recours à une interruption volontaire de grossesse. »

En France, la constitutionalisation de cette liberté n'en fait pas pour autant un droit irréversible. En effet, pour garantir un droit ou une liberté, il faut des décrets d'application des textes existants et des moyens. Cette inscription est donc, à l'heure actuelle, avant tout symbolique. De plus, le choix du terme « liberté » au lieu de « droit » permet une certaine marge de manœuvre au législateur(118).

Conclusion

De tout temps, l'Homme a cherché à contrôler les naissances. La vision de ce contrôle n'a cessé d'évoluer au gré des époques, des courants religieux et des opinions sociétales. Les apothicaires fournissaient depuis des années ce qui s'apparentait auparavant à des mixtures abortives et qui, aujourd'hui, est délivré par nos officinaux sous forme de produits médicamenteux.

L'analyse historique a révélé que la législation française concernant les contraceptifs a été influencée par des facteurs socio-économiques et démographiques. Ces changements législatifs ont non seulement permis l'accès à la contraception moderne, mais ont également accompagné des évolutions importantes dans les mentalités et les comportements vis-à-vis de la régulation des naissances.

La diversification des méthodes contraceptives, particulièrement hormonales, a été un tournant majeur pour la santé des femmes. Elles ont joué un rôle essentiel dans la réduction des grossesses non désirées et dans l'amélioration de l'autonomie reproductive des femmes. Toutefois, ces méthodes ne sont pas sans risques. Les effets secondaires associés continuent d'alimenter les débats publics et scientifiques. Les controverses médiatiques, souvent exacerbées par des études scientifiques ou des cas médicaux isolés, ont contribué à une méfiance croissante vis-à-vis de ces méthodes. Cette méfiance est amplifiée par les perceptions des risques liés à leur utilisation, soulignant la nécessité de fournir aux utilisatrices une information claire et fondée sur des données probantes.

L'interruption volontaire de grossesse et la mise sur le marché des médicaments abortifs en France représentent des enjeux cruciaux dans le domaine de la santé publique et des droits reproductifs des femmes. L'IVG en France, bien qu'elle soit légalisée depuis la loi Veil de 1975, reste un sujet de débat et de tensions politiques. Les efforts pour garantir un accès équitable à l'IVG ont été constants, mais des défis subsistent, notamment en ce qui concerne la disponibilité et la distribution des médicaments abortifs.

La mise sur le marché des médicaments abortifs, notamment du RU486, revêt une importance capitale pour la santé des femmes. En effet, en 1989, Beaulieu recensait entre 30 et 40 millions d'avortements légaux dans le monde et au moins le même nombre d'avortements illégaux. Découlaient de ces interventions entre 100 000 et 200 000 morts directement liées à des complications à la suite d'un avortement. De plus, 500 000 décès étaient alors liés à des grossesses souvent non désirées et menées dans de mauvaises conditions. De nos jours, l'OMS estime à 73 millions le nombre d'IVG pratiquées chaque année dans le monde. Cependant, encore 45 % sont effectuées dans de mauvaises conditions, en grande majorité liées à son interdiction.

En France, malgré leur autorisation, l'accès à ces médicaments n'est pas sans obstacles. Les pénuries récurrentes, dues à la dépendance à un unique fournisseur et à des tensions sur les chaînes d'approvisionnement, posent un risque sérieux pour la continuité des soins. De plus, la question de la production de génériques reste une problématique non résolue en France, exposant encore davantage le système de santé à des ruptures de stock qui pourraient avoir des conséquences graves pour les

femmes souhaitant recourir à une IVG. Les pressions exercées par des groupes anti-choix, ainsi que les décisions politiques, comme la non-inscription de la pilule abortive sur la liste des médicaments à produire en priorité, montrent que la législation ne suffit pas à elle seule à garantir l'accès effectif aux soins.

En conclusion, la vision de l'IVG n'a cessé d'évoluer en Europe. Des progrès significatifs ont été réalisés tant au niveau des droits qu'au niveau de la santé de la femme. Il est essentiel de continuer à surveiller et à renforcer les politiques publiques pour assurer un accès équitable et sans entrave à l'IVG. Cela inclut la sécurisation de l'approvisionnement en médicaments ainsi que la promotion de la recherche afin de garantir que le droit à l'avortement reste un droit effectif pour toutes les femmes.

Bibliographie

1. van den Brink H. Fasc. 61-20 : Autres produits et substances réglementés . – Contraceptifs et abortifs. Lexis Nexis. 22 juill 2021;
2. Voldman D, Wieviorka A. Tristes grossesses: l'affaire des époux Bac (1953-1956). Paris: Éditions du Seuil; 2019. 180 p.
3. Bitzer J. 50th Anniversary of the pill – What does this story teach us? The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care. déc 2010;15(sup2):S6-8.
4. L'invention de la pilule - Lumni | Enseignement [Internet]. [cité 8 févr 2024]. Disponible sur: <https://enseignants.lumni.fr/fiche-media/00000000642/l-invention-de-la-pilule.html>
5. Guerriaud M. Dispensation de la contraception orale, aspects réglementaires. Actualités Pharmaceutiques. déc 2022;61(621):8-10.
6. Rahib D, Le Guen M, Lydié N. Baromètre santé 2016 Contraception. Santé publique France; 2017 sept. Report No.: W-979-10-289-0372-5.
7. Colquitt CW, Martin TS. Contraceptive Methods: A Review of Nonbarrier and Barrier Products. Journal of Pharmacy Practice. févr 2017;30(1):130-5.
8. ANSM. Contraception - Données 2020. 24092021.
9. Drye C. État des lieux des connaissances sur la contraception des femmes de 20 à 34 ans et sources d'information reçues [Internet] [Médecine humaine et pathologie]. Faculté de Médecine PARIS DESCARTES; 2018 [cité 19 janv 2024]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02279153/document>
10. Dorosz P, Vital Durand D, Le Jeune C. Guide pratique des médicaments. 40e éd. Paris: Maloine; 2020.
11. Contraception : pourquoi les femmes délaissent la pilule ? IFOP; 2018 sept.
12. Fitzpatrick D, Pirie K, Reeves G, Green J, Beral V. Combined and progestagen-only hormonal contraceptives and breast cancer risk: A UK nested case-control study and meta-analysis. PLoS Med. 21 mars 2023;20(3):e1004188.
13. Guidoux L. Spécificités du tabagisme féminin et place du pharmacien d'officine dans l'aide au sevrage [Internet] [Sciences du Vivant [q-bio]]. Université Bretagne Loire; 2016 [cité 19 janv 2024]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01756997/document>
14. Mauck C, Ballagh S. Letters to the Editor. Contraception. janv 2008;77(1):64.
15. Pearl R. FACTORS IN HUMAN FERTILITY AND THEIR STATISTICAL EVALUATION. The Lancet. sept 1933;222(5741):607-11.
16. JENNINGS HS. BIOGRAPHICAL MEMOIR OF RAYMOND PEARL 1879-1940. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA BIOGRAPHICAL MEMOIRS. Vol. XXII—FOURTEENTH MEMOIR.

17. Family planning : a global handbook for providers : Evidence-based guidance developed through worldwide collaboration. Updated 4th edition. Johns Hopkins, Bloomberg School of Public Health, Center for Communication Programs, INFO Project ; World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research; 2022.
18. Bernard C, Deleury É, Dion F, Gaudette P. Le statut de l'embryon humain dans l'Antiquité gréco-romaine. *Laval théologique et philosophique*. 1989;45(2):179.
19. Van De Walle E. Pour une histoire démographique de l'avortement. *Population (French Edition)*. janv 1998;53(1/2):273.
20. Tatoueix L. L'avortement en France à l'époque moderne. Entre normes et pratiques (mi-XVIe - 1791) [Internet]. Normandie Université; 2019 [cité 26 déc 2023]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-02093000/document>
21. de Viguierie J. Quelques précisions sur l'histoire de l'avortement en France sous l'Ancien Régime, la Révolution et l'Empire. *Revue Historique de Droit Français et Étranger (1922-)*, vol 91, no 3. sept 2013;523-31.
22. France - Code pénal du 25 septembre 1791 (Texte intégral original) [Internet]. [cité 26 déc 2023]. Disponible sur: https://ledroitcriminel.fr/la_legislation_criminelle/anciens_textes/code_penal_25_09_1791.htm
23. Fine A. Savoirs sur le corps et procédés abortifs au XIXe siècle. *comm*. 1986;44(1):107-36.
24. Wishnia J. Natalisme et nationalisme pendant la première guerre mondiale. *xxs*. 1995;45(1):30-9.
25. Le procès de Bobigny | Ministère de la justice [Internet]. 2020 [cité 4 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.justice.gouv.fr/actualites/actualite/proces-bobigny>
26. Le Puloch M. Janine Mossuz-Lavau : De la loi Neuwirth à la loi Veil : les enjeux d'une libération. *Bulletins de l'Institut d'Histoire du Temps Présent*. 1997;70(1):58-60.
27. Le droit à l'avortement | ivg.gouv.fr [Internet]. 2022 [cité 28 janv 2024]. Disponible sur: <https://ivg.gouv.fr/le-droit-lavortement>
28. Analyse du scrutin n° 3289 - Deuxième séance du 30/01/2024 - Assemblée nationale [Internet]. [cité 14 févr 2024]. Disponible sur: [https://www2.assemblee-nationale.fr/scrutins/detail/\(legislature\)/16/\(num\)/3289](https://www2.assemblee-nationale.fr/scrutins/detail/(legislature)/16/(num)/3289)
29. elysee.fr [Internet]. 2024 [cité 23 mars 2024]. Le droit de recourir à l'IVG dans la Constitution : cérémonie de scellement. Disponible sur: <https://www.elysee.fr/emmanuel-macron/2024/03/08/le-droit-de-recourir-a-livg-dans-la-constitution-ceremonie-de-scellement>
30. Fondation Jean Jaurès. LE RAPPORT DES FRANÇAIS À L'AVORTEMENT ET LA QUESTION DE L'INSCRIPTION DE L'IVG DANS LA CONSTITUTION FRANÇAISE. 29062022;
31. Article R4127-328 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006913129

32. Article L2212-8 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000033865551
33. David R. Public Sénat. 2024 [cité 23 mars 2024]. IVG : la commission des lois du Sénat rejette la clause de conscience et l'amendement visant à supprimer le mot « garantie ». Disponible sur: <https://www.publicsenat.fr/actualites/parlementaire/ivg-la-commission-des-lois-du-senat-rejette-la-clause-de-conscience-et-lamendement-visant-a-supprimer-le-mot-garantie>
34. Suis-je enceinte ? Premiers symptômes et déroulement de la grossesse [Internet]. [cité 27 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/grossesse/premiers-symptomes-grossesse>
35. Oždian T, Vodička J, Dostál J, Holub D, Václavková J, Ješeta M, et al. Proteome Mapping of Cervical Mucus and Its Potential as a Source of Biomarkers in Female Tract Disorders. *Int J Mol Sci*. 5 janv 2023;24(2):1038.
36. Duhoux C. La prise en charge de la femme atteinte du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) à l'officine. Aix Marseille université; 2023.
37. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 28 févr 2024]. Stades du développement du fœtus - Problèmes de santé de la femme. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/probl%C3%A8mes-de-sant%C3%A9-de-la-femme/grossesse-normale/stades-du-d%C3%A9veloppement-du-f%C5%93tus>
38. Mouffouk S. Etude des effets de micronutriments sur l'issue de la grossesse chez la femme algérienne. [Algérie]: Mostapha Benboulaid BATNA 2; 2018.
39. JOLY CA. RÉGULATION DU FACTEUR DE TRANSCRIPTION P AX8 DANS LES CELLULES ENDOMÉTRIALES STROMALES LORS DE LA DÉCIDUALISATION. UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À TROIS-RIVIÈRES; 2018.
40. Article L2212-2 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 2 mars 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045292645
41. Directeur général de la Santé. Interruption volontaire de grossesse (IVG) Dossier-guide [Internet]. Dicom | Micom; 2022 [cité 23 mars 2024]. Disponible sur: <https://ivg.gouv.fr/sites/ivg/files/2022-11/IVG%20Guide%20complet.pdf>
42. Décret n° 2022-212 du 19 février 2022 relatif aux conditions de réalisation des interruptions volontaires de grossesse par voie médicamenteuse hors établissements de santé. 2022-212 févr 19, 2022.
43. Meddispar - Transcription au registre spécial [Internet]. [cité 8 août 2024]. Disponible sur: <https://www.meddispar.fr/Medicaments-derives-du-sang/Transcription-au-registre-special#nav-buttons>
44. [Témoignage]. La loi du 17 janvier 1975 sur l'interruption volontaire de la grossesse: *Revue française des affaires sociales*. 22 juin 2011;(1):17-21.
45. Comptes rendus des réunions de la délégation aux droits des femmes : Mardi 3 octobre 2000(Séance de 16 heures 15) [Internet]. [cité 24 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.assemblee-nationale.fr/11/cr-delf/00-01/c9900021.asp>

46. CCNE. Réponse du CCNE aux saisines du Président du Sénat et du Président de l'Assemblée Nationale sur l'allongement du délai d'IVG [Internet]. 2000 nov. Report No.: 66. Disponible sur: <https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/2021-02/avis066.pdf>
47. Comité consultatif national d'éthique. Opinion du CCNE sur l'allongement du délai légal d'accès à l'IVG de 12 à 14 semaines de grossesse. 2020 déc.
48. Haute Autorité de Santé [Internet]. 2021 [cité 6 juill 2024]. Interruption volontaire de grossesse par méthode médicamenteuse - Mise à jour. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3223429/fr/interruption-volontaire-de-grossesse-par-methode-medicamenteuse-mise-a-jour
49. biam2. MISOPROSTOL [Internet]. biam2. 2023 [cité 7 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.biam2.org/www/Sub347.html>
50. VIDAL [Internet]. [cité 7 juill 2024]. ANGUSTA 25 µg cp. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/angusta-25-mcg-cp-189601.html>
51. VIDAL [Internet]. [cité 13 juill 2024]. Géméprost : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/gemeprost-3870.html>
52. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 11 août 2024]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0240908.htm>
53. World Health Organisation, Human Reproduction Programme. Abortion care guideline. World Health Organization; 2022 mars.
54. Brittain JJ, Wahl SE, Strauss JF, Romero R, Wolf HM, Murphy K, et al. Prior Spontaneous or Induced Abortion Is a Risk Factor for Cervical Dysfunction in Pregnant Women: a Systematic Review and Meta-analysis. *Reprod Sci.* juill 2023;30(7):2025-39.
55. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 1 avr 2024]. Adénomyose utérine - Gynécologie et obstétrique. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/divers-troubles-gyn%C3%A9cologiques/ad%C3%A9nomyose-ut%C3%A9rine>
56. Pun S. Induced Abortion: A Risk Factor for Adenomyosis. *J Nepal Health Res Counc.* 20 juill 2023;20(4):913-5.
57. Prause M, Schulz H -J, Wagler D. Asherman's Syndrome. *Acta Biotechnologica.* janv 1984;4(2):143-51.
58. AUSTRUY P. État des lieux de la prise en charge des rétentions trophoblastiques post-IVG au CHU de Lille [Internet] [Thèse]. [Lille]: Lille; 2023 [cité 3 avr 2024]. Disponible sur: https://pepite-depot.univ-lille.fr/RESTREINT/Th_Medecine/2023/2023ULILM223.pdf
59. Abortion and Cancer Risk | Abortion and Breast Cancer Risk [Internet]. [cité 4 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/cancer/risk-prevention/medical-treatments/abortion-and-breast-cancer-risk.html>

60. Reardon DC. The abortion and mental health controversy: A comprehensive literature review of common ground agreements, disagreements, actionable recommendations, and research opportunities. *SAGE Open Med.* 2018;6:2050312118807624.
61. Leem. Parcours du médicament [Internet]. [cité 1 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.leem.org/100-questions/parcours-du-medicament>
62. Les start-up sont-elles les clés du progrès thérapeutique ? | Leem [Internet]. [cité 11 août 2024]. Disponible sur: <https://www.leem.org/100-questions/les-start-sont-elles-les-cles-du-progres-therapeutique>
63. Labtoo. Les phases de développement de médicaments : de la drug discovery à la mise sur le marché [Internet]. Labtoo. 2020 [cité 11 août 2024]. Disponible sur: <https://www.labtoo.com/fr/blog/les-phases-de-developpement-de-medicaments>
64. Qu'est-ce que la règle des 3 R ? · Inserm, La science pour la santé [Internet]. [cité 11 août 2024]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/modeles-animaux/qu-est-regle-3-r/>
65. Les points essentiels [Internet]. [cité 11 août 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/developpement-et-suivi-des-medicaments/25-essais-pre-cliniques-des-futurs-medicaments/50-les-points-essentiels>
66. Leem. 10 questions sur les essais cliniques. 2018 déc.
67. Milhau Morlighem M. Étude de l'application du RU 486 dans l'IVG [Internet]. Université Grenoble Alpes; 1992 [cité 25 juin 2024]. Disponible sur: https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03232053v1/file/1992GRE17059_milhau_morlighem_manuelle_SO_dif.pdf
68. Toulemon L. Beaulieu (Étienne-Émile) — Génération pilule. *Population (French Edition)*. 1992;47ème année(n°1):249-50.
69. Kolanska K, Faucher P, Daraï É, Bouchard P, Chabbert-Buffet N. La contraception d'urgence: Une longue histoire. *Med Sci (Paris)*. août 2021;37(8-9):779-84.
70. Baulieu EE. RU-486 as an Antiprogestosterone Steroid: From Receptor to Contragestion and Beyond. *JAMA*. 6 oct 1989;262(13):1808.
71. Germanaud D, Furelaud G. RU-486 et récepteur de la progestérone. 1 déc 2002 [cité 28 juin 2024]; Disponible sur: <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/animaux/systeme-nerveux-et-systeme-hormonal/ru-486-et-recepteur-de-la-progesterone>
72. Herrman W, Wyss R, Riondel A, Philibert D, Teutsch G, Sakiz E, et al. [Effects of an anti-progestin steroid in women: interruption of the menstrual cycle or early pregnancy (author's transl)]. *Contracept Fertil Sex (Paris)*. juin 1982;10(6):389-93.
73. Clinical Applications of Mifepristone (RU486) and Other Antiprogestins: Assessing the Science and Recommending a Research Agenda [Internet]. Washington, D.C.: National Academies Press; 1993 [cité 24 juin 2024]. Disponible sur: <http://www.nap.edu/catalog/2203>

74. Cassier M. Brevets pharmaceutiques et santé publique en France : oppositions et dispositifs d'appropriation des médicaments entre 1791 et 2004 [Internet]. 2018 [cité 15 août 2024]. Disponible sur: <https://shs.hal.science/halshs-01894138/document>
75. INPI.fr [Internet]. 2015 [cité 1 juill 2024]. Les critères de brevetabilité. Disponible sur: <https://www.inpi.fr/comprendre-la-propriete-intellectuelle/le-brevet/les-criteres-de-brevetabilite>
76. Teutsch JG, Costerousse G, Philibert D, Deraedt R. Steroid intermediates substituted at position 11, and process for their preparation. [Internet]. EP0110434 (A1), 1984 [cité 11 août 2024]. Disponible sur: https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?FT=D&date=19840613&DB=&locale=fr_EP&CC=EP&NR=0110434A1&KC=A1&ND=1
77. Nouveaux Derives Steroides Substitues En 11b, Ainsi Que Leur Procede De Preparation. FR2377417A1, 1978.
78. Prinderre P, Paris JP. Mifepristone pharmaceutical compositions and their methods of preparation [Internet]. EP1990044 (A1), 2008 [cité 11 août 2024]. Disponible sur: https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?FT=D&date=20081112&DB=&locale=fr_EP&CC=EP&NR=1990044A1&KC=A1&ND=1
79. ANSM. Avis aux demandeurs et titulaires d'AMM - Autorisation de Mise sur le marché de Médicaments à usage humain (AMM) Les bases réglementaires. 2021.
80. FranceArchives [Internet]. [cité 20 juill 2024]. France. Direction générale de la santé. Sous-direction de la pharmacie (1993-2000). Disponible sur: https://francearchives.gouv.fr/fr/authorityrecord/Fran_NP_051310
81. Journal officiel de la République Française. Arrêté du 28 décembre 1988 RELATIF A LA DETENTION, LA DISTRIBUTION, LA DISPENSATION ET L'ADMINISTRATION DE LA SPECIALITE MIFEGYNE 200 MG, COMPRIMES [Internet]. 10 janv 12, 1989. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/download/securePrint?token=k@C9o2Q6t4\\$CLMK00Akc&pagePdf=25](https://www.legifrance.gouv.fr/download/securePrint?token=k@C9o2Q6t4$CLMK00Akc&pagePdf=25)
82. College Ter Beoordeling Van Geneesmiddelen. Public Assessment Report Scientific discussion Sunmedabon combipack of mifepristone 200 mg tablet and misoprostol 4 x 0.2 mg vaginal tablets (mifepristone/misoprostol). Netherland: College Ter Beoordeling Van Geneesmiddelen; 2022 nov.
83. Parliamentary question | Answer to Question No P-4393/05 | P-4393/2005(ASW) | European Parliament [Internet]. [cité 22 juill 2024]. Disponible sur: https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/P-6-2005-4393-ASW_EN.html
84. Conclusions de l'évaluation européenne de Mifégyne® dans l'IVG médicamenteuse - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 22 juill 2024]. Disponible sur: <https://archive.ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Conclusions-de-l-evaluation-europeenne-de-Mifegyne-R-dans-l-IVG-medicamenteuse>
85. AFSSAPS. RAPPORT PUBLIC D'ÉVALUATION MIFÉGYNE 200 mg, comprimé (mifépristone). France: AFSSAPS; 2008 avr.

86. Autorisation - Minigraphie [Internet]. [cité 23 juill 2024]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=69981979>
87. Commission de la Transparence. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis MISOONE 400 microgrammes, comprimé. 2013.
88. MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ. Note d'information no DGS/PP2/DSS/1C/DGOS/PF2/2018/49 du 28 février 2018 relative à la fixation, à titre dérogatoire et transitoire, des modalités de prise en charge par l'assurance maladie des spécialités pharmaceutiques GYMISO® et MISOONE® au titre de leurs recommandations temporaires d'utilisation (RTU). 2018.
89. Commission de la Transparence. RECOMMANDATION RENDUE DANS LE CADRE DE LA PROCEDURE DE PRISE EN CHARGE DEROGATOIRE PREVUE AUX ARTICLES L.162-17-2-1 ET R.163-26 ET SUIVANTS DU CODE DE LA SECURITE SOCIALE (CSS). Haute Autorité de Santé; 2021 sept.
90. ANSM, Eurodep Pharma, Nordic Pharma SAS. PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE SUIVI DES PATIENTES TRAITÉES PAR LE MISOPROSTOL DANS L'INTERRUPTION VOLONTAIRE DE GROSSESSE (IVG) MEDICAMENTEUSE A LA 8ème ET A LA 9ème SEMAINE D'AMENORRHEE (SA. 2022 févr.
91. ANSM [Internet]. [cité 23 juill 2024]. Actualité - Décision du 21/02/2022 - Cadre de prescription compassionnelle du misoprostol dans la prise en charge des interruptions volontaires de grossesses medicamenteuses a la 8ème et a la 9ème semaine d'amenorrhée. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/decision-du-21-02-2022-cadre-de-prescription-compassionnelle-du-misoprostol-dans-la-prise-en-charge-des-interruptions-volontaires-de-grossesses-medicamenteuses-a-la-8eme-et-a-la-9eme-semaine-damenorrhée>
92. info.gouv.fr [Internet]. [cité 24 juill 2024]. IVG, la conquête d'un droit. Disponible sur: <https://www.info.gouv.fr/actualite/ivg-la-conquete-dun-droit>
93. Mehl R. LE DÉBAT SUR L'I.V.G. Deux batailles. Le monde. 10 nov 1982;
94. Assemblée nationale. QUESTIONS ÉCRITES REMISES A LA PRÉSIDENTE DE L'ASSEMBLÉE NATIONALE ET RÉPONSES DES MINISTRES. 1988.
95. Assemblée nationale - COMMISSION D'ENQUETE SUR LA PILULE RU 486 [Internet]. [cité 27 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.assemblee-nationale.fr/9/dossiers/890543.asp#PAC>
96. Boland R. RU 486 in France and England: Corporate Ethics and Compulsory Licensing. Law Med Health Care. 1992;20(3):226-34.
97. Assemblée nationale. QUESTIONS ÉCRITES REMISES A LA PRÉSIDENTE DE L'ASSEMBLÉE NATIONALE ET RÉPONSES DES MINISTRES. 1990.
98. De Dinechin B. Entretien pré-IVG : Dire pour mieux comprendre: Laennec. 1 oct 2002;Tome 50(3):37-44.
99. Michel Biour (Saint-Antoine), Pirayeh Eftekhari (Fernand Widal), Bénédicte Lebrun-Vignes (Pitié), Agnès Lillo-Le Louët (HEGP), Hervé Le Louët (Mondor), Jean-Marc Tréluyer (Cochin).

Coordination de pharmacovigilance d'Île-de-France Bilan d'activité 2017 et perspectives. 2017.

100. Conseil d'Etat, 5 / 3 SSR, du 17 octobre 1990, 105254, inédit au recueil Lebon [Internet]. [cité 27 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/ceta/id/CETATEXT000007775491>
101. Commission de la Transparence. misoprostol MISOONE 400 µg, comprimé sécable Nouvelle indication [Internet]. Haute Autorité de Santé; 2020 juin. Disponible sur: https://www.nordicpharma.fr/wp-content/uploads/sites/22/sites/2/2021/08/2020-06-10-MISOONE_PIC_INS_AvisDefinitif_CT18406.pdf
102. Médecins et pharmaciens des Centres Régionaux de Pharmacovigilance d'Alsace, de Bourgogne, de Champagne-Ardenne, de Franche-Comté et de Lorraine. Echos de Pharmacovigilance. avr 2013;
103. CYTOTEC (misoprostol) : arrêt de commercialisation prévu le 1er mars 2018 [Internet]. [cité 3 août 2024]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/22282-cytotec-misoprostol-arret-de-commercialisation-prevu-le-1er-mars-2018.html>
104. Conseil national de l'Ordre des sages-femmes. Conseil national de l'Ordre des sages-femmes. 2017 [cité 16 août 2024]. Cytotec : arrêt de commercialisation à partir du 1er mars 2018. Disponible sur: <https://www.ordre-sages-femmes.fr/actualites/cytotec-arret-de-commercialisation-a-partir-du-1er-mars-2018/>
105. ANSM [Internet]. [cité 3 août 2024]. Actualité - IVG médicamenteuses : maintien de la possibilité de les réaliser jusqu'à la 7^e semaine de grossesse en dehors d'un établissement de santé. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/ivg-medicamenteuses-maintien-de-la-possibilite-de-les-realiser-jusqua-la-7-semaine-de-grossesse-en-dehors-dun-etablissement-de-sante>
106. Lienhard C. Condamné pour avoir alimenté une fausse clinique en Ukraine. DNA. 18 mai 2024 [cité 16 août 2024]; Disponible sur: <https://www.dna.fr/faits-divers-justice/2024/05/18/condamne-pour-avoir-alimente-une-fausse-clinique-en-ukraine>
107. DREES. Les dépenses de santé en 2022. DREES; 2023.
108. Le Port B. RUPTURE D'APPROVISIONNEMENT DES MÉDICAMENTS EN FRANCE : ÉTAT DES LIEUX ET MESURES DE PRÉVENTION ET DE RÉDUCTION DU RISQUE [Internet]. ENA; 2021 [cité 3 août 2021]. Disponible sur: file:///C:/Users/Didice/Downloads/PR%20ENA%20GR-2021-02_LE%20PORT.pdf
109. travail M du, solidarités de la santé et des, travail M du, solidarités de la santé et des. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. [cité 3 août 2024]. Lutter contre les pénuries et améliorer la disponibilité des médicaments en France. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-communiques-de-presse/article/lutter-contre-les-penuries-et-ameliorer-la-disponibilite-des-medicaments-en-428266>
110. Nordic Pharma. Tension d'approvisionnement en MisoOne 400 microgrammes, comprimé sécable, boîte de 1 comprimé (misoprostol [Internet]. 2023 [cité 4 août 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/04/19/20230419-rs-misoone-courriers.pdf>

111. Sénat [Internet]. 2023 [cité 4 août 2024]. Sécurisation de l’approvisionnement en pilules abortives pour sauvegarder l’accès effectif à une interruption volontaire de grossesse. Disponible sur: <https://www.senat.fr/questions/base/2023/qSEQ230406480.html>
112. CP - Le HCE demande au gouvernement que la France retrouve rapidement sa souveraineté en matière de production de la pilule abortive - Haut Conseil à l’Égalité entre les femmes et les hommes [Internet]. [cité 4 août 2024]. Disponible sur: <https://www.haut-conseil-egalite.gouv.fr/sante-droits-sexuels-et-reproductifs/actualites/article/cp-le-hce-demande-au-gouvernement-que-la-france-retrouve-rapidement-sa>
113. Mathilde PANOT, Cyrielle CHATELAIN, Boris VALLAUD, Nadège ABOMANGOLI, Laurent ALEXANDRE, Gabriel AMARD, Ségolène AMIOT, Farida AMRANI, Rodrigo ARENAS, Christine ARRIGHI, Clémentine AUTAIN, Joël AVIRAGNET, Marie-Noëlle BATTISTEL, Ugo BERNALICIS, Christophe BEX, Manuel BOMPARD, Mickaël BOULOUX, Idir BOUMERTIT, Soumya BOUROUHAHA, Louis BOYARD, Aymeric CARON, Sylvain CARRIÈRE, Florian CHAUCHE, Sophia CHIKIROU, Hadrien CLOUET, Éric COQUEREL, Alexis CORBIÈRE, Jean-François COULOMME, Catherine COUTURIER, Hendrik DAVI, Alain DAVID, Arthur DELAPORTE, Stéphane DELAUTRETTE, Sébastien DELOGU, Alma DUFOUR, Inaki ECHANIZ, Karen ERODI, Martine ETIENNE, Elsa FAUCILLON, Olivier FAURE, Emmanuel FERNANDES, Sylvie FERRER, Caroline FIAT, Charles FOURNIER, Perceval GAILLARD, Marie-Charlotte GARIN, Guillaume GAROT, Raquel GARRIDO, Jérôme GUEDJ, Clémence GUETTÉ, David GUIRAUD, Mathilde HIGNET, Jérémie IORDANOFF, Chantal JOURDAN, Marietta KARAMANLI, Rachel KEKE, Fatiha KELOUA HACHI, Andy KERBRAT, Bastien LACHAUD, Julie LAERNOES, Maxime LAISNEY, Arnaud LE GALL, Tematai LE GAYIC, Antoine LÉAUMENT, Karine LEBON, Élise LÉBOUCHER, Jean-Paul LECOQ, Charlotte LEDUC, Jérôme LEGAVRE, Sarah LEGRAIN, Murielle LEPVRAUD, Stéphane LENORMAND, Gérard LESEUL, Benjamin LUCAS, Frédéric MAILLOT, Élixa MARTIN, Pascale MARTIN, William MARTINET, Frédéric MATHIEU, Damien MAUDET, Marianne MAXIMI, Manon MEUNIER, Paul MOLAC, Philippe NAILLET, Jean-Philippe NILOR, Danièle OBONO, Nathalie OZIOL, Francesca PASQUINI, Bertrand PETIT, René PILATO, François PIQUEMAL, Thomas PORTES, Christine PIRES BEAUNE, Marie POCHON, Loïc PRUD’HOMME, Adrien QUATENNENS, Valérie RABAULT, Jean-Hugues RATENON, Jean-Claude RAUX, Sandra REGOL, Davy RIMANE, Sébastien ROME, Fabien ROUSSEL, François RUFFIN, Aurélien SAINTOUL, Michel SALA, Eva SAS, Hervé SAULIGNAC, Sabrina SEBAIHI, Olivier SERVA, Danielle SIMONNET, Ersilia SOUDAIS, Anne STAMBACH-TERRENOIR, Aurélien TACHÉ, Sophie TAILLÉ-POLIAN, Matthias TAVEL, Jean-Marc TELLIER, Nicolas THIERRY, Aurélie TROUVÉ, Cécile UNTERMAIER, Paul VANNIER, Roger VICOT, Léo WALTER, Hubert WULFRANC. Proposition de résolution visant à protéger le droit à l’interruption volontaire de grossesse en France du risque de pénurie de pilules abortives.
114. Consommateurs 60 Millions de. 60 Millions de Consommateurs. [cité 4 août 2024]. L’accès à l’avortement reste encore trop fragile. Disponible sur: <https://www.60millions-mag.com/2024/01/30/avortement-un-acces-encore-trop-fragile-22559>
115. Simmons C, Martiny C. Mobilisation anti-avortement en France : quand les réseaux sociaux menacent le droit à l’IVG. ISD; 2024 janv.
116. Collobert E. Droit à l’avortement : « Plus un droit est récent, plus il est fragile ». Le quotidien de l’Université de Strasbourg. 23 août 2024;
117. Sénat [Internet]. 2024 [cité 15 août 2024]. Loi constitutionnelle relative à la liberté de recourir à l’interruption volontaire de grossesse. Disponible sur:

<https://www.senat.fr/travaux-parlementaires/textes-legislatifs/la-loi-en-clair/projet-de-loi-constitutionnelle-relatif-a-la-liberte-de-recourir-a-linterruption-volontaire-de-grossesse.html>

118. Collobert E. L'IVG dans la constitution, une inscription symbolique. le quotidien de l'Université de Strasbourg. 14 mars 2024 [cité 5 août 2024]; Disponible sur: <https://savoirs.unistra.fr/societe/livg-dans-la-constitution-une-inscription-symbolique>

Annexes

Annexe 1 : Le parcours du médicament

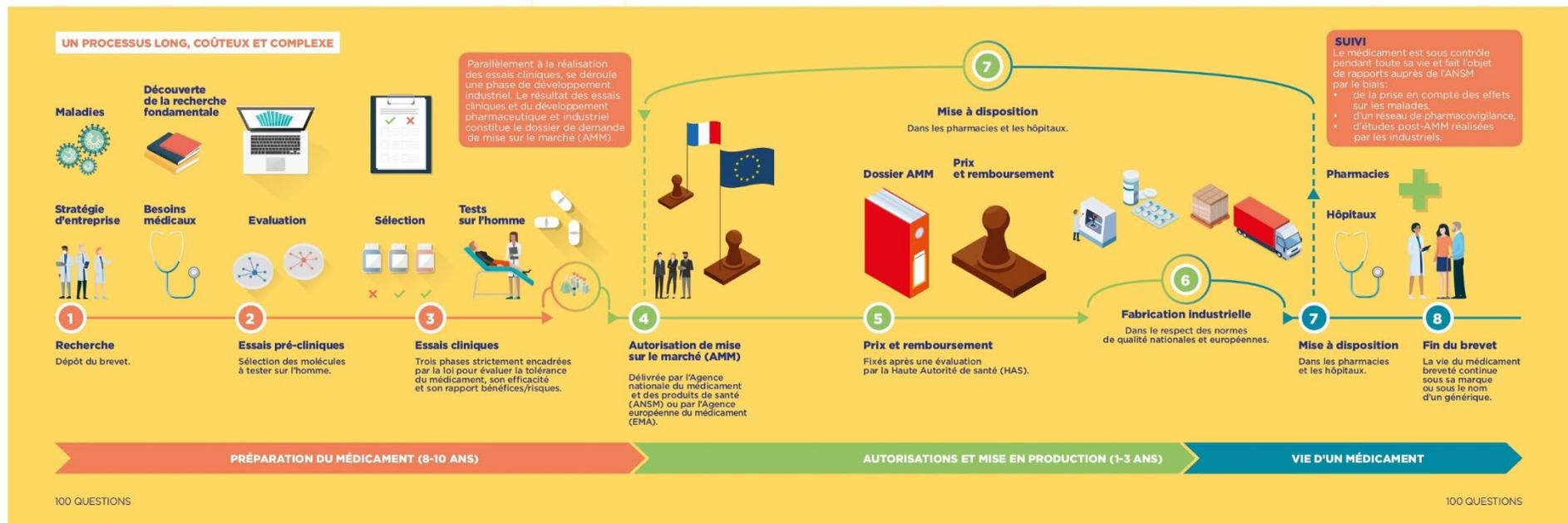
Quel est le parcours du médicament ?

Pour disposer d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), tout nouveau médicament doit avoir franchi avec succès l'étape des essais cliniques qui ont permis de le tester, d'évaluer son efficacité au travers du rapport bénéfices/risques et d'identifier les effets secondaires potentiels.

10 ans

Temps qui s'écoule généralement entre la découverte en recherche fondamentale d'une molécule et la décision de mise sur le marché.

Source : Leem



Annexe 2 : Serment de Galien

SERMENT DE GALIEN



En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité. En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;
- De coopérer avec les autres professionnels de santé.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date :

Signature de l'étudiant(e) et du Président du jury

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2023/2024

Nom : BARROIT
Prénom : Candice

Titre de la thèse : Procédures de mise sur le marché et réglementation des médicaments abortifs : Histoire, science pharmaceutique et défi de l'interruption volontaire de grossesse

Mots-clés : Interruption volontaire de grossesse, médicaments, abortifs, réglementation, contrôle des naissances, parcours du médicament, misoprostol, mifépristone

Résumé : L'interruption volontaire de grossesse est un sujet dont la société ne cesse de s'emparer. Cette thèse explore les procédures de mise sur le marché et la réglementation des médicaments qui permettent cette interruption en évoquant son histoire et ses défis. Elle débute par une analyse historique du contrôle des naissances et des divers moyens de contraception, allant de l'Antiquité à nos jours, pour comprendre l'évolution des perceptions sociétales sur l'avortement. Elle examine ensuite les aspects physiologiques de la grossesse et les spécificités de l'IVG médicamenteuse. Elle permet également de comprendre les processus de recherche, développement et soumission réglementaire mis en place pour des médicaments comme le RU486 et le Misoprostol. Cette thèse suivant le parcours du médicament, elle explore par la suite les étapes post-commercialisation notamment la pharmacovigilance et les problèmes d'approvisionnement. Enfin elle permet de conclure en soulignant la fragilité du droit à l'avortement et les enjeux politiques et industriels qui en découlent

Membres du jury :

Président et directeur de thèse : Mme. Lehmann Hélène, Maîtres de Conférences, Faculté de pharmacie de Lille

Assesseur : Mme. Cuvelier Elodie, Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers, Faculté de pharmacie de Lille

Membre extérieur : M. Delval François, Docteur en pharmacie – Pharmacien Responsable – Directeur des affaires pharmaceutiques, GSK Saint-Amand-les-Eaux