

Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration

Le 22 février 2011

Monsieur le Sénateur John F. Kerry
Sénat des Etats-Unis
Washington DC 20510-2102

Monsieur le Sénateur,

J'ai bien reçu votre lettre du 5 octobre dernier, qu'a également signée le Sénateur Scott P. Brown. Je vous en remercie, au nom des familles qui ont souffert à la suite de l'utilisation du Diethylstilbestrol (DES).

Les conséquences néfastes sur les femmes enceintes et leurs enfants de l'utilisation du DES sont une tragédie. Selon les Centres pour le Contrôle et la Prévention des Maladies (*Centers for Disease Control and Prevention*) des études ont désormais conclu que les femmes auxquelles on a prescrit du DES pendant leur grossesse présentaient un risque de développer un cancer du sein 30 pour cent plus élevé que celles qui n'en ont pas pris et que les femmes en général. Ces études ont également confirmé que les filles nées de femmes ayant pris du DES au cours de leur grossesse présentent plus de risque de développer une forme rare de cancer du vagin et du col de l'utérus, d'anomalie des organes de reproduction, de complications durant la grossesse et de stérilité. D'autre part, ces études ont mis en évidence un risque accru de kystes non cancéreux de l'épididyme, sous forme d'excroissances sur les testicules, chez les garçons exposés au DES avant leur naissance.

Le DES fut le premier œstrogène de synthèse approuvé par la *Food and Drug Administration* (FDA ou l'Agence) en 1941 pour le traitement de la vaginite blennorragique, la vaginite atrophique, les symptômes de la ménopause, et la suppression de la lactation post-partum. Quelques années plus tard, la FDA autorisait la prescription du DES à des doses plus élevées dans la prévention des fausses-couches. En avril 1971, le *New England Journal of Medicine* publia un rapport établissant un lien entre le DES et une forme rare de cancer du vagin chez les filles des patientes qui en avaient pris durant leur grossesse. En novembre 1971, la FDA publia un bulletin médical (*Drug Bulletin*) qui recommandait aux praticiens de ne plus prescrire de DES aux femmes enceintes en raison de ce lien avec le cancer. En 1975 la FDA retira du marché les médicaments dosés à 25 mg ou plus de DES, et imposa l'inscription sur la notice des boîtes de comprimés dosés à 5 mg de l'avertissement : « Ce médicament ne doit pas être employé comme contraceptif post-coïtal. » En 1978 la FDA retira l'autorisation de l'indication pour la suppression de la lactation post-partum, et dans les années 1990, les seules indications encore autorisées du DES étaient le traitement du cancer avancé de la prostate et du cancer avancé du sein chez la femme ménopausée. Le recours au DES finit par se restreindre à quelques cas vétérinaires, si bien qu'en 1997 les derniers fabricants cessèrent de produire et de commercialiser de ce médicament aux Etats-Unis. En 1998 la FDA fit paraître sur le *Federal Register* une liste de médicaments, parmi lesquels le DES, qui avaient été supprimés ou retirés du marché pour des raisons de risques ou d'efficacité.

La FDA est chargée par le Congrès de la responsabilité de garantir que les médicaments mis sur le marché américain sont à la fois sûrs et efficaces. Malheureusement tout médicament présente à la fois des risques et des effets bénéfiques, et même aujourd'hui on ne connaît pas

tous les risques associés à un médicament au moment où on l'autorise. Avant d'autoriser un médicament la FDA considère les risques connus par rapport aux effets bénéfiques potentiels qu'il va apporter. Décider des mesures réglementaires à prendre en réponse aux risques avérés que présente un médicament est une procédure complexe qui prend en compte de nombreux facteurs. Souvent, quand on acquiert une meilleure connaissance des risques ou des effets bénéfiques d'un médicament, on révisé après sa mise sur le marché son étiquetage agréé par la FDA pour qu'il informe mieux des risques qu'il présente.

Alors que la sécurité sanitaire des médicaments et autres substances contrôlées par la FDA a toujours été, et continue d'être, au cœur des préoccupations de l'Agence, la FDA dispose heureusement aujourd'hui de davantage d'outils qui lui permettent d'identifier, de surveiller et de réduire les risques présentés par les médicaments qu'il y a 70 ans lorsque le DES a été autorisé, parmi lesquels le programme *MedWatch* et les nouveaux moyens que lui a accordés la loi d'amendement de la *Food and Drug Administration* de 2007 (*Food and Drug Administration Amendments Act* ou FDAAA). Le programme *MedWatch*, que la FDA a mis en place en 1993, incite les patients et les professionnels de santé à faire part de leurs observations. Les rapports soumis à *MedWatch* viennent enrichir la base de données du Système de Signalement d'Effets Indésirables (*Adverse Event Reporting System* ou AERS) et sont étudiées par l'équipe de la FDA chargée de la surveillance après la mise sur le marché. Le contenu des rapports recueillis est surveillé au cas où émergerait un nouveau schéma statistique. Un ou deux de ces rapports de cas bien documentés peuvent être le signe précoce de problèmes sanitaire inattendus et entraîner une nouvelle évaluation. Nous évaluons et analysons avec soin tous les rapports qui nous parviennent et nous recommandons plusieurs actions possibles, si l'évaluation scientifique des risques le justifie.

Quel que soit le nombre d'études faites avant la mise sur le marché, on ne connaît jamais tous les bénéfices et tous les risques qu'un nouveau médicament aura sur toute la population. C'est pourquoi la FDAAA nous a dotés d'importants nouveaux moyens afin d'améliorer nos capacités de surveillance des médicaments autorisés après leur mise sur le marché et prendre des mesures définitives lorsque c'est nécessaire. Ces moyens incluent la capacité d'exiger des sponsors d'un médicament qu'ils effectuent des recherches et entreprennent des essais cliniques après la mise sur le marché, qu'ils apportent certaines modifications de l'étiquetage concernant les risques, et qu'ils développent et mettent en place des stratégies d'évaluation et de réduction des risques (*Risk Evaluation and Mitigation Strategies* ou REMS) – le tout dans le but de mieux identifier et gérer les risques présentés par les médicaments sur le marché américain.

La loi FDAAA nous demande également d'élaborer des méthodes d'accès à diverses sources de données et de mettre en place un système d'identification et d'analyse des risques après mise sur le marché afin de relier et d'analyser les données de santé venant de diverses sources. En mai 2008 la FDA a lancé l'Initiative Sentinelle (*Sentinel Initiative*) ayant pour objectif de créer et mettre en pratique le Système Sentinelle (*Sentinel System*) – un système de surveillance électronique intégré destiné à surveiller la sécurité des médicaments et autres substances médicales autorisés par la FDA, à l'échelle nationale et sur le long terme. Le Système Sentinelle permettra à la FDA de rassembler activement les informations concernant l'efficacité et la sécurité, après leur mise sur le marché, des substances qu'elle réglemente – un progrès significatif par rapport à nos systèmes de surveillance actuels essentiellement passifs. La loi s'est fixé comme objectif de permettre l'accès aux données de 25 millions de patients pour juillet 2010, et 100 millions d'ici juillet 2012. Avec l'aide d'un large éventail d'institutions partenaires à travers les Etats-Unis, la FDA a atteint le but fixé pour juillet 2010

d'avoir accès aux données médicales électroniques des patients et œuvre déjà à accéder aux données de 100 millions de patients d'ici 2012.

Nous espérons que nos nouveaux outils d'identification, de surveillance et de réduction des risques présentés par les médicaments éviteront de nouvelles tragédies comme celle qu'a engendrée l'utilisation massive du DES. Nous nous sommes engagés à fournir sans délais au public des informations exactes sur la sécurité des médicaments, et nous assumons la responsabilité cruciale de la FDA en ce qui concerne la protection de la sécurité de la santé publique.

Merci encore de nous avoir contactés sur ce sujet. N'hésitez pas à nous faire part de vos autres interrogations. Une copie de cette lettre a été envoyée à Monsieur le Sénateur Brown.

Sincèrement, Michele Mital pour Jeanne Ireland, Membre de la Commission Assistante à la Législation. (*Assistant Commissioner for Legislation*)