

L'inclusion des femmes dans les essais cliniques :

Se pose-t-on les bonnes questions?

par Abby Lippman

Action pour la protection de la santé des femmes

mars 2006

On peut reproduire les publications de l'APSF à condition d'en citer la source et de diffuser gratuitement les copies.

Action pour la protection de la santé des femmes est financé par le Programme de contribution pour la santé des femmes du Bureau pour la santé des femmes et l'analyse comparative entre les sexes à Santé Canada.

Les opinions exprimées par les auteures ne reflètent pas nécessairement celles du Bureau pour la santé des femmes et l'analyse comparative entre les sexes de Santé Canada.

Also available in English.

ISBN 0-9738701-7-6

© 2006 Action pour la protection de la santé des femmes

Table des matières

PROLOGUE.....	4
INTRODUCTION.....	5
MISE EN CONTEXTE.....	6
Les femmes et la recherche pharmaceutique : un bref survol.....	6
Portrait actuel de la situation	9
GÉNÉRALISABILITÉ ET VALIDITÉ EXTERNE.....	12
Pourquoi est-il nécessaire d'inclure les femmes aux essais cliniques?	12
Les médicaments pour personnes âgées.....	12
Efficacité idéale contre efficacité réelle	14
LE CLIMAT SCIENTIFIQUE ET LA COMMERCIALISATION DE LA RECHERCHE	15
Les essais sur la prévention	17
LE CONTEXTE POLITIQUE ET LES ESSAIS CLINIQUES	18
LA NÉOMÉDICALISATION.....	19
La néomédecinalisation et le dogme du <i>choix</i>	21
Des solutions de rechange aux « médicaments préventifs »	22
QUESTIONS D'INTÉRÊT PARTICULIER POUR LES FEMMES RELATIVEMENT AUX ESSAIS CLINIQUES :.....	24
QUELQUES RECOMMANDATIONS.....	24
Au-delà du nombre	25
Surveiller l'inclusion des différents groupes de femmes aux essais cliniques.....	26
Les critères d'exclusion et d'inclusion, une question de genre.....	27
La grossesse et les femmes enceintes	28
Ce qu'on étudie et ce qu'on néglige d'étudier	28
Les formulaires de consentement et la littératie	29
Les essais comme voie d'accès à des soins de qualité et l'« impartition »	30
RÉSUMÉ – assorti de recommandations supplémentaires	31
Bibliographie	34
Sites Web.....	40

PROLOGUE

Lorsqu'un médicament est jugé adéquat pour traiter un problème médical confirmé par diagnostic, les consommatrices éventuelles du produit voudront en connaître l'efficacité et l'innocuité. A-t-il été mis à l'essai dans des populations suffisamment larges et représentatives pour révéler ses bienfaits et ses risques potentiels? Les données confirment-elles qu'il s'agit du meilleur traitement envisageable pour la maladie qu'il est censé traiter? Voilà les questions essentielles qu'il faut poser si nous voulons améliorer la réglementation et la gestion des médicaments dans leur ensemble.

On sait que les femmes se voient parfois prescrire des médicaments qui n'ont été mis à l'essai que dans une population masculine et qui, par conséquent, peuvent avoir chez elles une action différente, ou tout simplement nulle. En réaction aux inquiétudes suscitées par cette situation, certains organismes ont émis des directives et des recommandations concernant l'inclusion des femmes dans les essais cliniques. Certes, le fait d'inclure les femmes aux essais donne accès à des données sur les réactions biologiques propres aux hommes et aux femmes (métabolisme du médicament dans l'organisme, p. ex.), mais le principe de l'inclusion à tout prix escamote certaines différences liées au genre susceptibles d'influencer grandement l'usage que les femmes font des médicaments et leurs réactions. Ce principe a également pour effet d'escamoter une question plus fondamentale : les médicaments sont-ils toujours la meilleure solution? Or, cette question est sans doute la plus importante en matière de protection et de promotion de la santé des femmes. D'où le but du présent rapport : analyser les questions de portée spécifique et générale ayant trait à l'inclusion des femmes dans les essais cliniques, tout en mettant en lumière celles qui relèvent du genre tout autant que du sexe.

Le **sexe** (parfois appelé « sexe biologique ») se rapporte aux caractéristiques biologiques, anatomiques et physiologiques qui distinguent les hommes et les femmes. Le **genre** (parfois appelé « sexe social ») renvoie à la construction sociale de la différence entre les sexes, soit les rôles, les attentes et les rapports assignés aux femmes et aux hommes tout au long de leur existence, qui s'articule avec d'autres facteurs socialement et culturellement déterminés, dont l'ethnicité, la capacité physique et mentale et l'orientation sexuelle. Le sexe et le genre sont tous deux des déterminants de la santé; leur interaction permet d'expliquer les tendances distinctes qui s'observent chez les femmes et les hommes en matière de maladie et de soins de santé. Ainsi, on constate que certaines maladies sont propres aux femmes et que certaines autres sont plus courantes chez elles que chez les hommes. Même lorsqu'une femme et un homme reçoivent le même diagnostic, les soins qui leur sont donnés peuvent différer. Pour promouvoir et protéger la santé des femmes, il faut, par conséquent, comprendre pleinement le rôle que jouent le sexe et le genre, sans oublier d'analyser la multiplicité des expériences qui distinguent les femmes entre elles. (Doyal, 2003)

INTRODUCTION

Les femmes et les hommes ont un rapport différent avec les médicaments, qui relève autant du genre que du sexe¹. On sait, par exemple, que la pauvreté touche davantage de femmes que d'hommes. C'est un facteur qui peut compromettre l'adhésion à une thérapie médicamenteuse : pour faire des économies, on peut être tenté de diviser ses comprimés ou d'en sauter un de temps en temps². Par ailleurs, l'espérance de vie des femmes est supérieure à celle des hommes. Aussi sont-elles plus nombreuses à souffrir de maladies chroniques nécessitant un éventail de traitements, ce qui accroît le risque d'interactions nocives entre les médicaments. Enfin, la commercialisation des médicaments vise très souvent les femmes et les filles, accentuant leur exposition à d'éventuels messages trompeurs³.

Les différences biologiques entre hommes et femmes ont une incidence sur l'action des médicaments dans l'organisme⁴. Santé Canada a jugé notamment que l'intégration d'une analyse comparative entre les sexes (ACS) s'imposait dans ses programmes. Voici ce que dit sa politique à ce sujet : « En veillant à ce que les différences biologiques et sociales entre les femmes et les hommes soient mises en évidence, l'ACS impose une science de haute qualité et la production de données probantes ». Selon les scientifiques Wizemann et Pardue, « il apparaît de plus en plus évident que certains facteurs biologiques déterminés par le sexe influent directement ou indirectement sur un grand nombre de fonctions physiologiques normales – et, dans nombre de cas, sur certaines fonctions pathologiques⁵ ». Des données de plus en plus abondantes⁶ démontrent qu'en moyenne les modèles d'expression génétique diffèrent d'un sexe à l'autre et peuvent entraîner des réactions biologiques distinctes dans l'organisme.

Les différences de nature biologique entraînent des conséquences pour la mise au point des médicaments et des interventions en santé et, par le fait même, pour la conception des essais cliniques. À titre d'exemple, on a découvert que quatre bloqueurs de canaux potassiques dont l'usage avait auparavant été approuvé (et que la FDA a retirés du marché à la fin des années 90) « posaient pour les femmes un risque beaucoup plus grand d'arythmie ventriculaire » qu'on ne l'avait d'abord cru⁷. Dans un autre cas, des études sur le rôle de l'aspirine en rapport avec les incidents cardiaques ont récemment mis en lumière la nécessité pour la recherche fondamentale de tenir compte « du genre et du sexe ».

Par ailleurs, vu les différences de poids moyen entre les deux sexes, une dose « standard » pour un homme pourrait être excessive pour une femme. De même, l'usage concomitant de contraceptifs hormonaux peut produire chez la femme une action métabolique distincte pour un même médicament.

¹ Broyles et al. (2005) proposent une analyse fort utile de ces questions en lien avec les modes d'administration des médicaments et l'« adhésion » aux traitements contre le VIH/sida.

² Lippman, 2005.

³ Mintzes, 2004.

⁴ Rapport du U.S. Institute of Medicine dirigé par Wizemann et Pardue, 2001.

⁵ Wizemann and Pardue, 2001.

⁶ Berger et al, 2006 et Stramba-Badiel et Priori, 2005

⁷ Heinrich, 2001.

Pour toutes ces raisons, et bien d'autres encore du même ordre, l'évaluation et la gestion des médicaments avant et après leur commercialisation sont des préoccupations importantes, notamment en ce qui concerne la prise en charge et le déroulement de ces activités. Les questions rattachées à l'inclusion des femmes dans les essais cliniques sont peut-être celles qui retiennent le plus l'attention pour l'instant, mais il faudra veiller à élargir suffisamment le débat pour examiner le contexte dans lequel les essais se déroulent. Cette analyse sera déterminante au moment de juger si la présence des femmes en recherche clinique suffit à elle seule à promouvoir la santé des femmes, ou si certains essais cliniques, même s'ils incluent des sujets féminins, ne seraient pas intrinsèquement nuisibles, en particulier quand ils ne se concentrent que sur les médicaments.

MISE EN CONTEXTE

Le présent rapport a été commandé dans le but d'examiner ce qui s'est produit depuis la publication par Santé Canada, en 1997, de *directives* concernant l'inclusion des femmes aux essais cliniques (portant surtout sur les médicaments). Ces directives avaient pour objet d'encourager le recrutement de femmes en âge de procréer et de femmes ménopausées à toutes les étapes de recherche nécessaires à la mise au point des médicaments, et ce, « *en nombre suffisant pour permettre de déceler les différences liées au sexe cliniquement significatives, sur le plan de la réaction au médicament* ». En d'autres mots, on demandait aux chercheurs non seulement de faire participer des sujets féminins, mais également d'analyser les résultats des essais en fonction du sexe, de manière à déceler toute différence le cas échéant. Ce premier chapitre retrace l'évolution du dossier et fait le point sur la situation actuelle.

Les femmes et la recherche pharmaceutique : un bref survol

À la suite des désastres dont furent responsables la thalidomide et le DES dans les années 1950 et 1960, il est devenu pratique courante en recherche de considérer que les femmes sont toutes « potentiellement enceintes » dès les premières menstruations jusqu'à la ménopause. Ces événements avaient en effet provoqué à l'époque une prise de conscience sur les ravages que pouvait causer aux enfants l'exposition de leurs mères à certains médicaments. Ainsi, vers la fin des années 70, la FDA avait adopté, par crainte de causer du tort au fœtus, une politique visant essentiellement à exclure de la recherche pharmaceutique toute candidate de sexe féminin – sans égard à son activité ou à son orientation sexuelle. Alors qu'elle ne visait à l'origine que les essais de phase I (auxquels ne participent que des sujets sains ou des sujets souffrant de certaines maladies au stade terminal, et qui ont pour but de déterminer les seuils de toxicité d'un médicament), on n'a pas tardé à étendre cette politique à TOUTE la recherche sur les médicaments^{8 9}.

Au cours des années 1990, différents groupes de pression en santé des femmes ont commencé à exiger que l'on intègre des sujets féminins aux essais cliniques, après s'être rendu compte que l'efficacité et l'innocuité des médicaments n'étaient testées que sur les hommes. Parallèlement, des professionnels de la santé, soucieux d'élargir la gamme de choix offerts à leurs patientes, se sont eux aussi prononcés en faveur de la participation des femmes aux essais cliniques. Ils réclamaient aussi que l'on mette à l'essai des

⁸ Stevens et Pletsch, 2002.

⁹ Voir Abergel, 2000, pour une analyse de la question de la gestion des risques à Santé Canada.

médicaments conçus pour traiter des maladies qui touchent plus particulièrement les femmes, sans se limiter toutefois aux problèmes de nature gynécologique. Un consensus s'est établi rapidement : les femmes doivent participer aux essais cliniques afin d'en retirer, elles aussi, les bienfaits.

En réponse à cette demande, les National Institutes of Health (NIH) des États-Unis ont formulé des directives sur l'inclusion, qui ont été suivies de politiques. En 1993, les États-Unis adoptaient la *NIH Revitalization Act*, une loi qui oblige les responsables des projets de recherche financés par les NIH à recruter des sujets féminins pour tous les essais cliniques¹⁰. La loi exige en outre que le nombre de sujets soit suffisamment élevé pour permettre de déceler chez les sujets féminins des réactions particulières au produit à l'étude. La FDA a également publié de nouvelles directives pendant cette période, mais contrairement à celles des NIH, elles ne rendent pas obligatoire la participation de sujets féminins aux essais.

Au Canada, la population s'est aussi montrée sensible aux torts éventuels que pourrait causer l'exclusion des femmes des essais cliniques, notamment en ce qui concerne l'usage de médicaments n'ayant pas été testés sur elles et la crainte de s'en voir nier l'accès¹¹. En 1997, le ministre de la Santé Allan Rock annonçait la publication d'une directive intitulée *L'inclusion des femmes dans les essais cliniques*¹². À la différence de la politique des NIH aux États-Unis, la directive canadienne se bornait à « encourager » (c'est nous qui soulignons) l'inclusion des femmes, sans toutefois l'exiger. Elle stipule en outre que « des patients des deux sexes devraient être inclus dans les mêmes essais cliniques en nombre suffisant pour permettre de déceler les différences liées au sexe cliniquement significatives, sur le plan de la réaction au médicament », mais ici encore, aucune mesure ne rend cette recommandation obligatoire. Fait intéressant à souligner, cependant, le document souligne **EXPLICITEMENT** qu'il est important d'inclure des utilisatrices de contraceptifs oraux ou d'une « œstrogénothérapie de remplacement », dans le but de cerner les différences selon le sexe¹³.

Comme le fait ressortir notre bref survol, le terme « inclusion », tant au Canada qu'aux États-Unis, se rapporte presque exclusivement au fait de recruter des femmes pour les essais; il n'est pas vraiment question, dans les documents recensés, de les intégrer au sein de la communauté scientifique ou des organes de décision chargés de planifier la recherche¹⁴. Un autre point mérite peut-être d'être souligné : les demandes en faveur de l'inclusion n'ont pas toujours tenu compte du rôle particulier que les femmes handicapées, racialisées ou marginalisées ont joué au fil des années. En réalité, ces

¹⁰ Plusieurs auteurs (p.ex. Prout et Fish, 2001; Baird, 1999; Corrigan et al. et Williams-Jones, 2003; Mastroianni *et al.*, 1994; 1999; Merkatz, 1998) ont déjà analysé en détail les éléments ayant mené à cette décision.

¹¹ Sue Sherwin (1994) a rédigé un article éloquent sur le sujet.

¹² www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/clini/womct_femec_f.html.

¹³ Précisons que le chapitre 7 de l'*Énoncé de politique des trois Conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains* n'aborde pas la question de l'inclusion des femmes dans ce type d'études.

¹⁴ Au-delà de l'inclusion pure et simple, les femmes auraient souhaité, entre autres, de bons projets de recherche sur les problèmes les plus courants les concernant, ainsi que des études pour déterminer si les médicaments déjà sur le marché sont sécuritaires et efficaces. Ces souhaits demeurent inexaucés pour la plupart.

femmes ont trop souvent été recrutées comme sujets en recherche pharmaceutique, mais ont rarement l'occasion de donner un consentement éclairé.

La question de l'inclusion a également été soulevée à l'échelle mondiale, notamment par la Conférence internationale sur l'harmonisation (CIH)¹⁵. La CIH a adopté des *lignes directrices* précises pour encadrer la participation des populations gériatriques et pédiatriques aux essais cliniques, posant que les effets associés à l'âge (chez les deux groupes) et à la coprescription (chez les personnes âgées) commandaient une attention particulière. Toutefois, aucune de ces lignes directrices ne concerne expressément les femmes. En fait, après avoir passé en revue les politiques des États-Unis, de l'Union européenne et du Japon en la matière, la CIH a conclu que rien ne justifiait l'adoption de lignes directrices sexospécifiques, mais a néanmoins exigé que les participants à une étude reflètent la population de patients ciblée¹⁶ par le médicament à l'essai.

Au premier coup d'œil, les différents énoncés de politiques sur l'inclusion des femmes semblent aller de soi et éviter la controverse. Toutefois, comme le fait observer Epstein¹⁷, ils soulèvent en fait d'importantes questions sur la nature de ces « différences » entre hommes et femmes sur lesquelles on fait reposer la nécessité d'inclure les femmes à des essais cliniques. En d'autres mots, qu'entend-on par « conséquences médicales liées au sexe et au genre »? Des différences d'ordre biologique? D'ordre social? Les deux? Pourquoi cette idée de « tenir compte des différences... est-elle devenue une bonne chose »?^{18 19}

Depuis 1993, la plupart des orientations recommandées semblent reposer sur la notion de justice distributive. Selon cette philosophie, les femmes doivent, pour bénéficier pleinement des retombées de la recherche, participer aux interventions susceptibles de s'appliquer à elles. Il faut aussi veiller à répartir tous les risques équitablement, plutôt que de les faire porter par un seul groupe. Le nombre croissant de participantes aux essais cliniques a mis en lumière l'importance d'évaluer séparément les effets des médicaments sur les femmes et les hommes pour atteindre les objectifs prévus.

¹⁵ Pour un exemple du travail des groupes de femmes sur ces questions, voir le document *Qui en profite? L'harmonisation internationale de la réglementation des nouveaux médicaments*, publié par l'Action pour la protection des femmes, 2002.

¹⁶ *Guideline E8*, 2004.

¹⁷ Epstein, *Body and Society*, 2004.

¹⁸ Epstein, 2004, p. 189.

¹⁹ Un point qui mérite réflexion est de savoir si ventiler les données selon le sexe est une question essentielle ou s'il ne serait pas plus utile – et concluant – d'appliquer le concept de stratification des risques. Voir Hayward *et al.*, *Clinical Trials*, 2005, pour une analyse de ces différentes méthodes.

Portrait actuel de la situation²⁰

Depuis un certain nombre d'années, des chercheurs et chercheuses ont tenté de découvrir comment on a mis en œuvre les directives et les règlements sur l'inclusion²¹. Les moyens plus énergiques sont l'œuvre du General Accounting Office aux États-Unis. En effet, c'est vraisemblablement grâce aux rapports publiés par ce bureau que les politiques sur l'inclusion se sont raffinées et ont acquis force obligatoire. Il est désormais impossible aux États-Unis d'obtenir une subvention de recherche des NIH sans avoir exposé clairement, avec documents à l'appui, les mesures prévues pour inclure des sujets féminins et analyser séparément les données les concernant²².

Des groupes non gouvernementaux et des particuliers ont aussi analysé la question de l'inclusion des femmes aux essais, certains se concentrant sur des problèmes de santé précis, d'autres sur les essais dans leur ensemble. De manière générale, ils arrivent à la conclusion que les femmes continuent d'être sous-représentées, fait qui ressort encore plus nettement lorsqu'on tient compte aussi de l'ethnicité et de l'appartenance à une minorité²³.

Dans un projet d'envergure²⁴, Bartlett *et al.* ont analysé « le contexte social, juridique et éthique de l'exclusion des essais cliniques » aux États-Unis et au Royaume-Uni. Les auteurs ont recensé « les disparités entre les participants sélectionnés, entre ceux qui prenaient le médicament et ceux qui nécessitaient un traitement ». Ils ont aussi analysé « les effets de l'exclusion sur la généralisabilité des essais » en relation avec l'efficacité des statines et des effets adverses provoqués par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Enfin, ils ont « élaboré un modèle théorique pour expliquer les causes et les effets de l'exclusion ».

Certaines conclusions tirées de l'étude susmentionnée s'appliquent à la présente analyse. Même si la sous-représentation (des femmes, des personnes âgées et des minorités ethniques) persiste, ce facteur « n'a pas toujours nécessairement d'effet sur la validité externe²⁵ des estimateurs de l'effet *relatif*, soulignent ses auteurs. On ne peut toutefois

²⁰ Dans notre rapport, le terme « essai clinique » renvoie principalement aux essais de phase III. Ici, on désigne aléatoirement, en vue de déterminer l'efficacité idéale du nouveau produit, les sujets à qui sera administré le médicament à l'étude ou le médicament de comparaison (ou le placebo). Ce type d'essai vise essentiellement à répondre aux exigences des organismes de réglementation, plutôt qu'à vérifier une hypothèse scientifique innovatrice. Il s'agit là d'une nuance fondamentale. Les autres phases servent à analyser d'autres éléments comme l'innocuité, l'absorption, le métabolisme et l'action d'un médicament chez des sujets habituellement en santé (phase I); certains résultats à court terme chez les patients (phase II); l'innocuité et l'efficacité chez les usagers au sein de la population générale après la commercialisation (phase IV).

²¹ www.democrats.reform.house.gov/Documents/20040830110302-93240.pdf. Certaines recherches portent également sur les facteurs liés à la participation des femmes aux essais cliniques (ou à leur absence) (Voir à ce sujet Fullerton et Sadler, 2004, pour un survol de ces études).

²² http://grants.nih.gov/grants/funding/women_min/guidelines_amended_10_2001.htm.

²³ Voir par exemple Hejat et al, 2002; Killien et al, 2000.

²⁴ Bartlett et al, « The Causes and Effects of Sociodemographic Exclusions from Clinical Trials », HTA Project 98/24/02; Final Report, janvier 2005.

²⁵ En épidémiologie, le terme « validité externe » sert à désigner la mesure dans laquelle des résultats expérimentaux peuvent être généralisés à la population dans son ensemble. La « validité interne », en revanche, sert à indiquer si une étude est exempte de biais pour produire des résultats valides et fiables.

pas en dire autant des estimateurs de l'effet *absolu*²⁶ au sein des différents groupes sociodémographiques. Ils SONT plus susceptibles d'être biaisés, concluent-ils, tout en précisant qu'il est impossible de modéliser la nature et l'étendue de ce biais sur la base des connaissances et des données actuelles.

D'autres auteurs ont eux aussi émis des opinions mitigées sur la situation actuelle²⁷, car même si, dans l'ensemble, le nombre de femmes participant aux essais semble plus élevé qu'autrefois, on constate qu'il est encore peu fréquent de présenter des données ventilées selon le sexe et de les analyser en profondeur. Le choix des catégories relatives au genre et à l'ethnicité ou leur conceptualisation restent assez nébuleux. Peu de travaux ont scruté l'effet des différents critères d'inclusion et d'exclusion (hormis l'âge) servant à déterminer quelles femmes, au sein d'une population « de référence », seront sélectionnées pour prendre part à un essai.

En février 2003, le chercheur Joseph Caron présentait à un groupe de réflexion de l'Institut de recherche en santé des femmes et des hommes des IRSC, un document de référence dans lequel il passe en revue certaines « initiatives et évaluations » mises en œuvre « pour favoriser ou appuyer une recherche qui tient compte des différences selon le sexe et le genre²⁸ ». Il a notamment cherché à savoir si les lignes directrices et les règles établies avaient connu une suite. Deux de ses conclusions nous intéressent tout particulièrement ici :

1. Malgré les efforts substantiels investis aux États-Unis pour accroître le nombre de participantes aux essais, il n'existe aucune donnée permettant de déterminer « de manière incontestable » qu'ils ont « permis d'atteindre l'objectif quantitatif désiré » (p. 66).
2. Les résultats de recherche ne sont pas suffisamment ventilés selon le sexe, ce qui laisse croire que la situation a peu évolué depuis dix ans.

En ce qui concerne le Canada, Caron indique que Santé Canada s'est engagé, dans sa *Stratégie pour la santé des femmes* de 1999, à évaluer sa politique sur l'inclusion des femmes aux essais cliniques, mais qu'au moment de rendre son rapport, aucun mécanisme n'avait encore été mis en place. Et rien n'a bougé depuis non plus. (En revanche, soulignons que le ministère a amorcé la mise en œuvre d'un autre des engagements précisés dans sa *Stratégie*, soit l'intégration d'une analyse comparative entre les sexes (ACS) dans tous ses programmes.)

Bref, le Canada compte, d'une part, une directive générale de Santé Canada encourageant l'inclusion des femmes aux essais cliniques et, d'autre part, un engagement du fédéral à

²⁶ Les effets *relatifs* renvoient à ce qu'on observe lorsqu'on compare un groupe à un autre. Par exemple, si on constatait la présence d'effets secondaires chez 40 sujets qui prennent un médicament sur 100, alors que la proportion est de 20 sur 100 chez les sujets qui n'en prennent pas, on concluerait que la différence est double, ce qui correspond à une mesure relative. La relation serait identique s'il s'agissait de 40 utilisateurs sur 100 000 et de 20 non-utilisateurs sur 100 000. Toutefois, la différence *absolue* entre les groupes serait totalement différente : dans le premier cas, 20 personnes de plus sur 100 sont touchées; dans le second, seulement 20 sur 100 000 le sont.

²⁷ Evelyn *et al.*, 2001.

²⁸ Caron, 2003; document en ligne : www.cihr-irsc.gc.ca/f/8681.html.

appliquer l'ACS à ses programmes. En outre, l'*Énoncé de politique des trois Conseils : Éthique de recherche avec les êtres humains* (chapitre 5.B, article 5.2) stipule que « les femmes ne seront pas automatiquement exclues des projets de recherche uniquement pour des raisons liées à leur sexe ou à leur capacité de reproduction ». (Toutefois, le chapitre consacré aux essais cliniques ne traite pas expressément de l'inclusion des femmes). Si l'on recense la documentation évaluée par les pairs, la littérature « grise » et les politiques, on se rend compte qu'il n'existe pas au Canada de réel *mandat* à cet effet (même si la *Stratégie pour la santé des femmes* comporte une politique que l'on s'est engagé, en 1998, à évaluer). De plus, on constate en lisant les rapports de recherche que la politique d'ajustement supplant l'analyse selon les sexes. En dépit de l'abondante documentation²⁹ publiée jusqu'ici sur les différences biologiques et leurs multiples effets sur l'accès aux médicaments et l'action médicamenteuse pour l'un et l'autre sexe, les questions liées au genre ne suscitent pratiquement AUCUN intérêt, sauf lorsqu'il s'agit de les assimiler à des questions d'ordre biologique³⁰.

Il ressort de notre examen qu'il n'existe pas, au Canada, de mécanisme d'évaluation systématique de conformité aux lignes directrices publiées en 1997, et ce, malgré les bonnes intentions qui y sont exprimées. Et rien dans les rapports d'études publiés jusqu'ici ne permet de croire que la participation des femmes aux essais cliniques est adéquate³¹.

Une mise en garde s'impose toutefois : insister sur ces questions ne doit pas nous amener à négliger la recherche d'information sur des solutions soit holistiques, soit autres que les médicaments, dont pourraient bénéficier un grand nombre de femmes. Prenons un exemple : plus les femmes vieillissent, plus elles risquent de souffrir de plusieurs maladies chroniques à la fois, et ce, pendant de nombreuses années. Même si les médicaments destinés à traiter chacune de ces maladies ont été mis à l'essai, il reste que les études cliniques ont un plan expérimental limité (exposition de courte durée, exclusion de certains sujets à cause de maladies ou de thérapies concomitantes). Dans ces circonstances, les essais ne permettent pas de répondre aux questions de chaque femme concernant sa propre situation³². Il faut également reconnaître que les essais cliniques ne sont qu'un moyen parmi d'autres de chercher des solutions aux problèmes de santé qui touchent les femmes.

²⁹ Voir p. ex. Wizemann et Pardue, 2001.

³⁰ Selon un rapport récent (Simon *et al.*, 2005), les travaux scientifiques financés par les NIH n'accorderaient même qu'une importance minimale à l'étude des différences entre les sexes.

³¹ Ces dernières années, d'autres révélations sont venues compliquer la tâche d'interpréter les rapports d'essais. Elles ont mis en lumière de graves problèmes touchant le déroulement des essais cliniques financés par l'industrie pharmaceutique, de même que la divulgation et l'analyse des résultats. Précisons que la majorité des essais sur les médicaments SONT financés en tout ou en partie par cette industrie. Couplées aux rappels dont certains médicaments importants (Vioxx, ISRS, Depo-Provera, etc.) ont fait l'objet (ou, comme aux États-Unis, d'un avertissement encadré de noir [*black box warning*], en raison d'effets graves qui n'avaient pas été rapportés dans la demande de commercialisation, ces révélations confirment qu'un examen approfondi de la question « femmes et essais cliniques » s'impose de toute urgence.

³² Voir Tinetti *et al.*, 2004.

GÉNÉRALISABILITÉ ET VALIDITÉ EXTERNE

Pourquoi est-il nécessaire d'inclure les femmes aux essais cliniques?

Sur le plan épidémiologique, les revendications en faveur de l'inclusion des femmes aux essais cliniques reposaient jusqu'ici sur certaines préoccupations concernant la validité externe ou la généralisabilité des recherches sur les médicaments. En effet, comment savoir si un médicament convient à une population éventuelle, si celle-ci n'a pas participé à sa mise au point? Certains développements récents ont d'ailleurs démontré de manière incontestable la nécessité d'étudier séparément les effets des médicaments chez l'un et l'autre sexe. À titre d'exemple, on a découvert en mars 2005 que l'aspirine, contrairement aux attentes, avait une action distincte sur les femmes, alors que les essais menés sur des sujets masculins avaient attesté de leur utilité dans la prévention primaire des accidents vasculaires cérébraux et des crises cardiaques mortelles³³.

Les arguments prônant l'inclusion sont fondés à la fois sur des principes de justice et des principes « scientifiques », mais qui ne se recoupent pas toujours. Bien qu'il soit « justifié » de chercher à faire profiter l'ensemble de la population des retombées de la recherche et d'en répartir équitablement les risques, l'inclusion d'une population identifiée comme appartenant à la catégorie « femmes » doit reposer sur d'autres bases que celles-là. Cet aspect soulève des questions liées au sexe, à la biologie et au genre. Par ailleurs, si l'on fonde l'inclusion sur des attentes liées aux différences biologiques, y a-t-il de véritables raisons de croire que les différences intersexes seront effectivement plus importantes que les différences intrasexe? Autrement dit, s'il importe de tenir compte des conséquences biologiques des différences entre les sexes, il faut aussi faire preuve de prudence et s'abstenir de conclure que toutes les femmes sont identiques ou que le fait d'être femme relève d'un aspect (d'une « essence ») commun à toutes les femmes³⁴. Dans le même ordre d'idées, il serait erroné de conclure que toutes les différences hommes-femmes sont nécessairement déterminées par la biologie. Considérer d'arbitraires traits biologiques comme des marqueurs de différences innées entre hommes et femmes est une erreur qu'il faut absolument éviter.

Les médicaments pour personnes âgées

C'est un fait bien documenté : très rares sont les essais cliniques ayant pour but de comparer un nouveau médicament actif avec un produit couramment utilisé chez les personnes âgées. Voilà une lacune qui intéresse particulièrement les femmes, étant donné leur nombre au sein de cette population. Santé Canada n'exige pas la tenue de ce type d'essais comparatifs comme condition à l'approbation. Et rien ne pousse les sociétés pharmaceutiques à en mener, d'autant plus que ces essais pourraient révéler que le nouveau produit est pire que le produit courant ou, à tout le moins, de même qualité. En outre, il est plus coûteux d'effectuer de type d'essai parce qu'il faut beaucoup plus de sujets pour comparer un médicament expérimental à un médicament témoin actif, qu'il n'en faut pour comparer un médicament expérimental à un placebo. Néanmoins, l'absence d'essais comparatifs pourrait présenter un risque particulier pour la santé et le

³³ Ridker *et al.*, 2005.

³⁴ Par exemple, étudier les hommes et les femmes séparément pourrait être moins important que constituer des cohortes en fonction du poids ou de tout autre facteur influant sur l'action du médicament.

bien-être des personnes âgées, en exposant des femmes à des médicaments dont l'innocuité n'est pas avérée, même si leur efficacité idéale a été démontrée lors d'essais contrôlés. Cela est particulièrement vrai dans les cas où une classe de médicaments compte plusieurs produits et que l'on suppose, sans disposer de preuve scientifique valable, que ceux-ci sont interchangeables³⁵.

Comme l'ont souligné de nombreux observateurs, la plupart des essais cliniques comportent presque toujours un âge maximal. Les chercheurs continuent en effet d'exclure les sujets ayant dépassé un certain âge, ce qui crée une lacune que McMurdo *et al.* (2005) ont qualifiée « d'abîme vertigineux entre les patients du monde réel et ceux qui participent aux essais cliniques ». Paula Rochon (1998) et d'autres affirment que cette situation nuit en particulier aux femmes puisque, dans l'ensemble, elles sont touchées par la maladie plus tard que les hommes, prennent un nombre croissant de médicaments en vieillissant et ont une longue espérance de vie. Par conséquent, il n'est pas suffisant d'inclure des femmes à un essai clinique sans avoir déterminé au préalable QUI seront les utilisatrices les plus probables du médicament s'il est approuvé. Un âge limite arbitraire de 75 ans, par exemple, signifie que le produit à l'essai pourrait être prescrit à un nombre croissant de femmes sans que l'on ait établi s'il était sûr et réellement efficace pour ce groupe. Tous ces points démontrent clairement que le genre constitue un critère important quand vient le temps d'évaluer la généralisabilité des résultats cliniques.

Il s'agit là d'une question particulièrement pertinente au regard des maladies cardiovasculaires et des médicaments mis au point pour les traiter ou les prévenir³⁶. Dans l'ensemble, les troubles cardiovasculaires apparaissent plus tard chez la femme que chez l'homme³⁷; par ailleurs, la probabilité de souffrir d'autres maladies chroniques nécessitant un traitement médicamenteux augmente avec l'âge. Il est donc vraisemblable qu'une femme souffrant de troubles cardiovasculaires prenne aussi des médicaments pour traiter d'autres affections chroniques (l'ostéoporose, un taux élevé de cholestérol, p. ex.). La polypharmacie est donc un phénomène attendu chez les femmes âgées, qu'elles vivent à domicile que dans un établissement de santé. Pourtant, les essais cliniques sont encore conçus de façon à n'examiner qu'un seul produit à la fois, si bien que les personnes qui prennent d'autres médicaments en sont exclues d'office. Cet état de choses soulève une question fondamentale : quelle est la pertinence de tels essais si la généralisabilité en est très restreinte? Une limite qu'illustre de façon éloquente les répercussions d'un récent avertissement de la FDA, aux États-Unis, sur la hausse du taux de mortalité chez les patients âgés utilisant « des antipsychotiques atypiques ». Après en avoir pris connaissance, de nombreux médecins ont modifié le traitement de leurs patients en prescrivant d'anciens médicaments. Cette décision ne reposait sur aucun fondement

³⁵ Source : B. J. Zarowit, 2005.

³⁶ Stramba-Badiale et Priori, 2005; Jochmann *et al.*, 2005.

³⁷ Concernant la coronopathie chez les femmes, voir Mikhail, 2005. On peut sans doute rattacher le diagnostic tardif de maladie cardiovasculaire chez les femmes à des déterminants liés aux différences entre les hommes et les femmes. Les déterminants biologiques (l'influence des taux d'œstrogène, les différences physiologiques, p. ex.) viennent tout naturellement à l'esprit, tandis que les déterminants sociaux (conditionnement social en matière d'habitudes alimentaires et d'activité physique; comportements à l'égard de la nécessité de consulter un médecin et de se faire soigner; diagnostics erronés attribuables au parti pris du médecin à l'endroit d'un ou l'autre sexe dans la relation thérapeutique, etc.) sont moins évidents, mais nettement plus intéressants.

scientifique, car on ne possédait aucune donnée sur les personnes concernées, un groupe majoritairement féminin. On a également découvert que les anciens médicaments étaient aussi médiocres que les nouveaux³⁸.

Efficacité idéale contre efficacité réelle

Comme nous avons tenté de le démontrer jusqu'ici, il n'est pas seulement important de considérer « l'inclusion des femmes aux essais cliniques » en tant que tel; il faut aussi se questionner sur la nature même des essais, sur leur conception et sur leur analyse. Nous voulons également insister sur le fait que les données sur l'*efficacité* d'un médicament s'avèrent parfois d'une utilité restreinte sur le plan clinique. En effet, passer de l'efficacité idéale (un effet observé dans des conditions idéal[is]és) à l'efficacité réelle (le même effet mis en application) ne constitue pas forcément un processus simple, linéaire ou à sens unique. Des détours inévitables surviennent parfois entre le « banc d'essai et le chevet du malade »; on peut s'attendre à d'éventuels heurts entre la « médecine factuelle » et le « transfert des connaissances » en milieu clinique³⁹. Dans son cadre actuel, la médecine factuelle repose sur des données cliniques (soit des données sur l'efficacité idéale). Or quelle est l'utilité de ce « transfert » si la généralisabilité des résultats est restreinte? Ces limites pourraient bien constituer la règle plutôt que l'exception, ce qui soulève des questions sur la difficulté – voire le danger – d'appliquer à des situations thérapeutiques concrètes des résultats moyens obtenus dans des circonstances idéales⁴⁰. Voilà ce qui explique les demandes croissantes en faveur d'essais « pratiques » qui permettraient de mesurer l'efficacité réelle des médicaments. À cet égard, certains explorent actuellement la possibilité de recourir à des modèles empruntés aux sciences sociales et du comportement ou encore des approches permettant d'intégrer les connaissances et les expériences antérieures (essais bayésiens⁴¹); leur objectif est de rehausser l'utilité de la recherche pour la médecine et l'élaboration de politiques⁴².

Dans la même veine, il faudra aussi examiner de près une pratique de plus en plus courante, soit l'utilisation par les médecins de « lignes directrices pour la pratique clinique » (LDPC) visant à améliorer les soins aux patients. Celles-ci servent également à évaluer la qualité des soins et, dans certains cas, à établir si une consultation médicale sera remboursée ou non. Ces directives sont généralement rédigées par des spécialistes, souvent sous les auspices d'une association professionnelle; elles sont censées reposer sur les meilleures données disponibles, habituellement des résultats cliniques. En règle générale, chaque directive porte sur une seule maladie. Or les femmes handicapées et les femmes âgées souffrent souvent de plusieurs affections en même temps (le phénomène de comorbidité) pour lesquelles elles prennent déjà des médicaments. Dans ces circonstances, pareille directive est difficile à mettre en œuvre et peut même poser un risque si l'on ne tient pas compte des autres traitements. Ces derniers pourraient non

³⁸ Wang *et al.*, 2005.

³⁹ Proposer une critique de la médecine factuelle dépasse le cadre du présent rapport. Les personnes intéressées trouveront des articles pertinents à ce sujet dans le numéro de *Perspectives on Biology and Medicine* paru à l'automne 2005.

⁴⁰ Pour une analyse éclairante sur ce point et d'autres s'y rapportant, voir Kravitz *et al.*, 2004.

⁴¹ D. A. Berry, « A Guide to Drug Discovery : Bayesian clinical trials », *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 5, n° 27 (2006).

⁴² P. ex. Tolley et Savery, 2006; Tunis *et al.*, 2003; Glasgow *et al.*, 2003.

seulement agir sur le nouveau médicament, mais ils pourraient aussi alourdir un régime posologique déjà complexe et créer des réactions indésirables⁴³.

Il apparaît essentiel, avant d'approuver un médicament, de l'étudier chez une cohorte diversifiée de sujets féminins (choisis en fonction de l'âge, d'affections préexistantes, etc.), dans le cadre d'essais cliniques *adéquats, bien conçus et éthiques*. Tout aussi importante est la mise en place de mécanismes indépendants, bien pensés et rigoureux destinés à la recherche post-commercialisation et à la surveillance des médicaments approuvés. Il convient toutefois de se demander si les essais contrôlés randomisés, même assortis de rigoureux dispositifs de surveillance, constituent bel et bien le meilleur moyen d'obtenir les données utiles et valables qui permettront de promouvoir et de protéger la santé des femmes.

LE CLIMAT SCIENTIFIQUE ET LA COMMERCIALISATION DE LA RECHERCHE

On estime que plus de 20 000 nouveaux essais cliniques sont entrepris chaque année dans le monde⁴⁴. Aux États-Unis seulement, on a consacré « 5,6 milliards de dollars [en 2002] à la conduite d'essais cliniques sur des sujets humains⁴⁵ »; plus de 70 % de cette somme provenait de l'industrie biopharmaceutique⁴⁶. Ce type d'investissement financier confère à l'industrie⁴⁷ une grande influence sur les orientations en matière de recherche, notamment en ce qui concerne la formulation des problèmes de recherche, les méthodes choisies pour y répondre, la nature des résultats qui seront divulgués et la portée de cette diffusion.

Le nombre de sociétés de recherche sous contrat, dont le nombre ne cesse d'augmenter, offrent un large éventail de services : de la conception et l'exécution d'études jusqu'à rédaction d'articles scientifiques en passant par l'examen de la conformité des protocoles aux normes d'éthique. C'est un signe de la place prépondérante que commence à occuper l'industrie des essais cliniques⁴⁸. En témoigne également le nombre d'annonces diffusées dans les journaux de quartier et à la radio pour recruter des sujets en vue des essais cliniques menés par ces sociétés privées.

L'importance des investissements en jeu donne lieu à des essais cliniques davantage inspirés par l'éventualité des brevets et des profits que par le désir d'améliorer la santé des femmes⁴⁹. S'ajoutent à cela les pressions que subissent les chercheurs universitaires

⁴³ Voir P. J. O'Connor, 2005; Boyd *et al.*, 2005.

⁴⁴ Sim et Detmar, 2005.

⁴⁵ Entretien personnel avec D^r. Joel Lexchin.

⁴⁶ AMA Council on Scientific Affairs, *Report 10*, juin 2004.

⁴⁷ Certains avancent que les essais cliniques sont devenus une industrie *en soi* [J. A. Greene, article non publié]; le nombre florissant de sociétés de recherche et de publicités offrant aux recrues potentielles de bonnes sommes d'argent en échange d'une participation à un essai, dont on tapisse les abri-bus et les journaux de quartier, donnent à penser qu'ils n'ont pas tort.

⁴⁸ Voir le site *Bloomberg News* pour des renseignements confirmant que 75 % des essais sur les médicaments sont donnés en sous-traitance par l'industrie pharmaceutique à des sociétés privées (Bloomberg, 2005). [www.bloomberg.com.]

⁴⁹ Exemple : les associations de médicaments, soit le fait de combiner deux médicaments courants sous un nouvel emballage (le cas du Bidil); également, le fait de trouver/revendiquer un nouvel usage pour un ancien

pour établir des partenariats de recherche avec l'industrie. À preuve, même les projets financés par des fonds publics – par l'entremise des IRSC⁵⁰ ou des organismes provinciaux – se voient accorder un statut particulier s'ils rapportent des bénéfices à l'université⁵¹. À titre d'exemple, la dernière annonce concernant les résultats du concours « Bourse pour la Chaire de recherche GlaxoSmithKline – IRSC » précise qu'un des objectifs particuliers de la bourse est d'établir des chaires scientifiques dans des disciplines où GSK a « des intérêts scientifiques clairs », dans des domaines « importants pour la mise au point et la commercialisation... » (site Web des IRSC).

Si l'on considère uniquement la recherche sur les médicaments destinés à traiter des affections que tous conçoivent comme de « vraies » maladies (le cancer du sein, par exemple), on se rend compte de la faveur que gagne le parti pris pro-essais *sur le plan individuel*. À la vue des grands titres alarmistes sur l'état actuel du système de santé (délais d'attente, pénuries de médecins, soins peu attentionnés), les personnes atteintes d'une maladie authentique peuvent être portées à croire, ou même se laisser convaincre, que le seul moyen de recevoir un diagnostic à temps, des soins compétents et le traitement de pointe est de participer à un projet de recherche. Dans ces circonstances, une femme qui hésiterait à jouer le rôle de « cobaye » pourrait se persuader du bien-fondé de sa démarche en se disant que sa santé est en jeu. Ajoutons à cela le libellé des projets et des formulaires de consentement qui, en exagérant les avantages éventuels d'une participation, favorise ce que certains ont appelé « l'illusion thérapeutique »⁵² : on est en droit de se demander s'il est possible de parler de consentement éclairé. Également, l'attitude pro-essais se nourrit de l'idée que les femmes « sont toujours disposées à aider autrui »⁵³ et se sentiront parfois obligées de se conformer à cette attente.

En revanche, lorsqu'une femme *décide* de son propre chef d'opposer sa résistance en refusant de prendre part à un essai, malgré tous les avantages qu'on lui a fait miroiter, il est possible qu'elle soit traitée comme une patiente de seconde zone ou, tout bonnement, qu'elle soit critiquée ouvertement⁵⁴.

Il faut absolument éviter que des femmes qui n'auraient pas accès à des soins adéquats considèrent les essais comme un pis-aller⁵⁵. Il faut aussi de ne pas oublier que ce « pis-aller » peut être réparti inégalement : des femmes handicapées pourraient être jugées

produit permet de prolonger le brevet d'un médicament qui rapporte gros, comme dans le cas du Serafem, version « rose » du Prozac. Voir Brophy, 2005.

⁵⁰ Les IRSC subventionnent de 30 à 35 nouveaux essais par année. En 2005, 140 projets étaient en cours, dont plus de 50 % portent sur des produits autres que les médicaments. (Karmela Krleza-Jeric, communication personnelle, 2 décembre 2005).

⁵¹ Shelly Krinsky décrit le secteur pharmaceutique comme une « industrie à intégration verticale » (Krinsky, 2003), qui cumule mise au point des médicaments, élaboration des directives, formation des médecins et promotion des produits.

⁵² Lidz et Appelbaum, 2002.

⁵³ Dans un article particulièrement problématique publié dans le numéro de mars 2005 du *Journal of Medical Ethics*, John Harris écrit que « la recherche scientifique est un devoir moral », argument qui donne aussi matière à s'inquiéter.

⁵⁴ Communications personnelles anonymes de trois femmes.

⁵⁵ Fait intéressant à souligner, un rapport récent indique qu'en fait un très petit nombre de femmes se sont inscrites à des essais sur la prévention, en dépit du fait qu'on leur avait transmis une information abondante sur les risques [Melnikow *et al.*, 2005].

inaptes à prendre part aux essais et reléguées une fois de plus à une prise en charge considérée « de second ordre » – et ainsi privées de la possibilité de savoir précisément quels médicaments pourraient être efficaces et sécuritaires dans leur cas.

Ainsi, pour favoriser le consentement véritablement éclairé des participantes à un essai portant sur un médicament conçu pour traiter une maladie en particulier, il semblerait qu'il faille d'abord s'assurer que toutes les femmes atteintes de cette affection aient accès à des soins de qualité. Cela englobe, notamment, l'accès aux équipements techniques hautement spécialisés (IRM, tomographies, etc.) jugés nécessaires pour sélectionner les participants à un essai et en évaluer les progrès. Ces derniers ne doivent pas, cependant, passer avant les autres patients ou causer des délais pour autrui.

Les essais sur la prévention

La situation décrite plus haut s'applique à des personnes souffrant de problèmes médicaux sérieux, qui sont « invitées » à prendre part à des essais cliniques que l'on pourrait qualifier de THÉRAPEUTIQUES. Dans certains cas, ce type d'essai servira à analyser la capacité d'un produit à traiter une maladie, ou à en ralentir ou en empêcher la progression. Dans d'autres cas, ces essais permettront de vérifier si le produit est plus facile à prendre que des produits courants ou un placebo, ou s'il produit des effets secondaires moindres. Néanmoins, on peut présumer que la recherche actuelle vise tout autant à « traiter » les *facteurs de risque* que la maladie elle-même. D'où le parti pris favorable⁵⁶ que suscite chez les individus le battage fait par certains chercheurs et médias autour des bienfaits d'un médicament présenté comme une « miraculeuse » panacée capable de tenir à l'écart les maladies chroniques qui nous guettent (comme le cancer du sein et l'ostéoporose, pour ce qui est des femmes en particulier). Les messages cent fois réitérés de sauvetage et d'espoir face aux « risques » qui se posent dans la vie courante suffisent à convaincre que participer à un essai PRÉVENTIF comporte plus de bienfaits que de dangers⁵⁷.

Les essais de prévention primaire soulèvent des inquiétudes particulières, notamment en ce qui concerne les risques potentiels et l'innocuité : ils consistent en effet à administrer des médicaments puissants à des sujets en bonne santé. Non seulement cette préoccupation commande la prudence au moment de soupeser « les risques et les bienfaits » d'une étude, mais elle doit aussi influencer sur la taille de l'échantillon. Certains avancent que les essais préventifs doivent se dérouler à une échelle plus large que les essais thérapeutiques, pour que l'on soit en mesure, précisément, de cerner les effets indésirables avant la commercialisation d'un médicament⁵⁸. Paradoxalement, ce critère

⁵⁶ Le facteur qui contribue le plus à ce parti pris pro-essais est peut-être la réification de l'approche « fondée sur les preuves » prônée en matière de soins, de politiques, de décisions, etc., et l'hypothèse selon laquelle seuls les essais cliniques permettent de fournir les « données probantes » devant servir de fondement. Il s'agit d'une question fondamentale, qui déborde toutefois le cadre de notre propos, à l'exception de ce qui a été soulevé précédemment.

⁵⁷ Même si ses conclusions ne s'appliquent pas uniquement aux essais sur les médicaments, une étude récente a démontré que les participants aux essais cliniques ne se portent ni mieux, ni pire, que les personnes qui reçoivent le même traitement ailleurs (Vist *et al.*, 2005).

⁵⁸ D'après Taylor et Wainright (2005), les études de prolongation ouvertes, qui font suite aux essais randomisés contrôlés et permettent à *tous* les participants (ce sont les auteurs qui soulignent) de prendre le

de la taille peut, en fait, transformer ces essais axés sur le « traitement » des risques en outils de commercialisation (aussi connus sous le nom d'« essais cliniques promotionnels »). La nécessité de recruter un grand nombre de sujets en santé peut effectivement devenir un moyen de faire connaître une marque et de dorénavant l'image d'un produit, avant même que sa vente n'ait été approuvée!

LE CONTEXTE POLITIQUE ET LES ESSAIS CLINIQUES⁵⁹

La nature des essais cliniques est dictée non seulement par le contexte scientifique, mais aussi par le contexte politique. Et en ce moment, il convient plus particulièrement de surveiller la restructuration complète en cours au gouvernement fédéral, y compris à Santé Canada, menée sous le couvert de la « réglementation intelligente⁶⁰ ». L'analyse de ce changement de cap important dépasse le cadre de notre propos, mais c'est un point qui mérite d'être souligné. Certains ont fait remarquer qu'il n'était ni intelligent, ni avisé de combiner croissance économique, mise au point de médicaments et d'appareils « sécuritaires » et protection de la santé. Cette approche ne ferait que préparer le terrain à ce que Sue Sherwin a appelé l'« incohérence » des valeurs en matière de réglementation des médicaments et soulève une question importante : comment le gouvernement fédéral peut-il concilier ses engagements à l'égard de la santé et du bien-être de la population et ses actions en faveur de l'industrie et du développement économique du secteur biotechnologique et pharmaceutique⁶¹?

La réponse semble aller de soi lorsqu'on apprend que certains volets de la « réglementation intelligente »⁶² comprennent des mécanismes de recouvrement des coûts et une réduction des délais d'approbation qui ne peuvent que conduire à un relâchement de la vigilance en matière d'évaluation de l'innocuité des médicaments et des appareils. Qui plus est, ils sont assortis d'une foule de politiques et de mécanismes qui favorisent l'industrie aux dépens des individus⁶³. Ainsi le nouveau cadre de réglementation des essais cliniques adopté en 2001 avait-il comme objectif explicite de réduire le temps d'examen des demandes d'approbation dans le but d'« améliorer » l'accès à des thérapies innovatrices au Canada. Et cela au moment même où l'on se promettait d'améliorer la sécurité des sujets dans les essais cliniques!

Le manque de surveillance adéquate des médicaments sur le marché s'explique, en partie du moins, par le climat actuel. C'est une lacune qui porte à conséquence pour les femmes tout particulièrement. Sur dix médicaments ayant récemment fait l'objet d'un rappel aux États-Unis, en raison de leurs effets nocifs, huit étaient des substances qui posaient de plus grand risques pour les femmes que pour les hommes⁶⁴. Même si des femmes avaient participé à toutes les étapes de l'évaluation précommercialisation, ces effets n'auraient

médicament à l'étude, sont rarement publiées. En fait, il pourrait s'agir tout simplement de tactiques de commercialisation destinées à promouvoir le produit.

⁵⁹ Pour une analyse plus détaillée des questions soulevées dans ce chapitre, voir J. Downie, 2006.

⁶⁰ Voir les commentaires de Janice Graham à ce sujet, *CMAJ*, vol. 173, n° 12 (2005), p. 1469-1470.

⁶¹ Voir le rapport du Comité permanent de la santé, *Dans l'armoire à pharmacie*, 2005, ainsi que le rapport du UK Health Committee, 2005.

⁶² Voir l'analyse de l'Action pour la protection des femmes sur la Conférence internationale sur l'harmonisation (CIH).

⁶³ Lexchin, 2005.

⁶⁴ Simon, 2005.

sans doute pas été décelés avant que les médicaments ne soient largement utilisés. Or la « réglementation intelligente » a pour objectif d'accélérer le traitement des demandes d'approbation, ce qui aura tendance à se traduire par des échantillons plus petits, issus de populations homogènes, et des essais de courte durée. Dans ces conditions, on peut envisager que certains effets nocifs inattendus n'apparaîtront qu'une fois le produit sur le marché (en supposant que les données aient été présentées honnêtement et dans leur intégralité). Ces considérations font ressortir le rôle essentiel de la vigilance après, et même avant, l'arrivée des médicaments sur le marché, notamment ceux qui sont destinés aux femmes. Le système de réglementation actuel néglige à l'extrême les essais de phase IV, ou essais cliniques promotionnels, une fois le médicament mis en vente et administré à des populations n'ayant vraisemblablement pas été représentées dans les essais antérieurs. Voilà pourquoi les initiatives récentes menées entre autres par Noralou Roos et qui visent à élaborer des mécanismes destinés à améliorer l'administration des essais cliniques et la surveillance post-commercialisation constituent un développement important. Il sera intéressant de connaître leur aboutissement. Il est à espérer que ces efforts donneront naissance à un dispositif indépendant de l'industrie pharmaceutique, mais financé par celle-ci (par des contributions à un réseau scientifique composé d'experts en pharmacovigilance, p. ex.)⁶⁵.

LA NÉOMÉDICALISATION⁶⁶

Toute réflexion sur les femmes et les essais cliniques doit tenir compte du contexte sociopolitique dans lequel évolue la recherche médicale; elle doit aussi examiner l'évolution du système de réglementation et les pressions exercées sur les femmes pour les inciter à participer à des études parfois hasardeuses. Mais il faut élargir l'analyse encore davantage et aborder un phénomène que nous désignerons par le terme de « néomédecinalisation⁶⁷ ».

Par néomédecinalisation s'entend la tendance démesurée à inventer des maladies⁶⁸. Ce processus comporte deux volets : une pratique alimentée par l'industrie, qui consiste à créer des maladies et à les mettre en marché dans le but de vendre des médicaments, et la présentation de certains phénomènes naturels comme étant la *cause* de maladies éventuelles. En somme, la néomédecinalisation met l'accent sur le *risque présumé* de souffrir d'un problème de santé; dans sa forme la plus pernicieuse, cette conception transforme le simple fait d'être « à risque » en une maladie en soi⁶⁹.

La néomédecinalisation s'insère dans deux courants dominants de la société nord-américaine contemporaine : d'une part, les politiques économiques néolibérales et leur orientation consumériste et, d'autre part, l'importance grandissante accordée au « risque » et à sa gestion. Le néolibéralisme prône une philosophie de l'économie fondée sur le corporatisme, le consumérisme et le capitalisme; la néomédecinalisation s'abreuve

⁶⁵ Proposition de la Canadian Drug Policy Development Coalition.

⁶⁶ Adele Clarke *et al.* (2003) ont proposé le concept de « biomédicalisation », lequel a beaucoup de points en commun avec ce que j'ai appelé la « néomédecinalisation ».

⁶⁷ Lippman, 2004.

⁶⁸ Voir Conrad et Leiter, 2004.

⁶⁹ Pour un exemple récent de ceci, voir Moynihan et Cassels, 2005, et aussi A. Pollack, dans l'édition du 9 mai 2005 du *New York Times*, « Marketing a disease, and also a drug to treat it. »

aux mêmes sources. Il suffit de lire certains documents récents pour le confirmer : on y décrit la santé comme « un secteur économique de pointe pour l'emploi, l'innovation, la recherche et l'exportation », comme « un puissant moteur de la croissance économique » ou encore comme une « plate-forme d'exportation ayant des retombées économiques⁷⁰ ».

À l'ère de la néomédecinisation, les médecins ne sont plus les seuls à posséder et à produire le savoir médical; celui-ci devient aussi l'affaire des grandes sociétés, du gouvernement, des médias et des consommateurs⁷¹. Sa portée est plus large que la médicalisation, puisqu'elle permet de conclure que chaque être humain est porteur d'une « pré-maladie », en raison d'un comportement, d'une caractéristique ou d'un « marqueur » – génétique ou autre. On continue à intervenir de plus en plus tôt dans la chaîne des agents pathogènes à traiter : ainsi, l'IMC (indice de masse corporelle) devient une « pré-maladie » pour le diabète; la teneur minérale de l'os, pour les fractures de la hanche, etc. Les applications de dépistage génétique, de plus en plus nombreuses, ne feront qu'accroître cette tendance⁷².

Par ailleurs, la néomédecinisation est à la fois un produit et une cause du recours grandissant aux techniques de l'imagerie, qui révèlent des choses dont on ne soupçonnait même pas l'existence. Ces « choses » (y compris les profils d'ADN, les images du cerveau, etc.) ne correspondent pas forcément aux premiers stades d'une maladie (quoique, dans certains cas restreints, il serait effectivement utile de les détecter tôt). Il s'agit, le plus souvent, d'informations – les carcinomes intracanalaires in situ (CCIS) ou le taux d'antigène prostatique spécifique, p. ex. – qui, parce qu'elles ne peuvent être interprétées que de façon très limitée, voire pas du tout, ne permettent pas de prédire l'état de santé futur d'un individu⁷³. En ce sens, on pourrait même affirmer que la création de « pseudo-maladies » est un autre aspect de la néomédecinisation⁷⁴.

La néomédecinisation est issue d'une doctrine, qu'elle alimente en retour, qui privilégie la gestion du risque, la notion de « choix » individuel et la multiplication des « options » proposées aux femmes. Tout comme le néolibéralisme qui la nourrit, la néomédecinisation transforme la santé en une marchandise, une ressource nécessaire à la croissance économique. Les deux doctrines mettent l'accent sur la multiplication des choix dont disposent les femmes (par la conception de tests, d'exams de dépistage, etc.). De plus, en posant que certaines expériences de vie sont sources de maladie, la néomédecinisation engendre toute une industrie de « marchandisation de la maladie⁷⁵ », axée sur la mise au point de médicaments « préventifs » et prête à proposer, pour emprunter les termes d'un rapport du UK Health Committee, « une pilule pour chaque mal⁷⁶ ». Enfin, en continuant à fabriquer de nouvelles maladies pour d'anciens médicaments, les sociétés pharmaceutiques s'assurent, grâce à leurs tactiques de

⁷⁰ Courchene, 2003.

⁷¹ Voir Timmermans et Kolker, 2004.

⁷² Voir le rapport du symposium organisé par le Bureau pour la santé des femmes et l'analyse comparative entre les sexes, mars 2005.

⁷³ Ceci soulève le problème du tort iatrogène que pourrait causer une intervention fondée sur des données « précoces », si elle entraînait des effets indésirables ou menait à un traitement inutile.

⁷⁴ Voir Hoffmann, 2003, sur la notion de paternalisme technologique.

⁷⁵ Moynihan et Cassels, 2005.

⁷⁶ Chambre des communes, 2004.

commercialisation, de continuer à tirer profit de la protection que leur procurent les brevets en prolongeant ceux-ci.

Au lieu d'appuyer l'application du principe de précaution en santé publique, la néomédicalisation préconise la notion de « gestion » individuelle du « risque ». Et pour gérer les risques, les sociétés pharmaceutiques encouragent la consommation de pilules. L'environnement est décrit comme un « détonateur » apparemment ingérable pouvant déclencher la maladie chez des individus « susceptibles ». Dans cette optique, on ne peut agir que sur des facteurs comme les fonctions biochimiques, les hormones et le mode de vie – au moyen de pilules spécialement mises au point pour « régler » chaque problème. Cette approche ôte toute dimension politique aux déterminants de la santé; elle rend l'individu seul responsable de la sienne – et de la gestion des risques qu'il court. De fait, c'est le « risque » en soi que l'on médicalise; le gérer devient une obligation sociale, mais que tous, faut-il le rappeler, n'ont pas les moyens de remplir.

Les racines économiques de la néomédicalisation alimentent la multiplication des interventions médicamenteuses destinées à gérer le risque. Étant donné que la planète compte davantage de gens en santé que de gens malades, le fait d'offrir un produit supposé agir sur les facteurs de risque peut gagner la faveur d'un nombre croissant de personnes à la recherche d'un quelconque traitement. Le but : trouver les personnes qui « ne sont pas encore malades » ou les « anxieux en bonne santé »... nous tous, en somme, puisque chacun et chacune de nous est « à risque »! Sans oublier que cela fait de nous une armée de candidats potentiels pour un quelconque essai clinique (« préventif », il va sans dire).

En cette époque de néomédicalisation, une pratique est de plus en plus courante : celle qui consiste à choisir un médicament apparemment capable d'agir sur l'évolution d'une maladie bien définie, puis à le mettre à l'essai dans une population en bonne santé pour déterminer s'il peut diminuer le risque de contracter cette maladie. Cette pratique exige que nous nous préoccupions non seulement du tort que le médicament peut causer directement aux participantes à l'essai, mais aussi des effets indirects (ne pas analyser les causes en amont d'un problème; faire du « colportage de maladies ») et des « coûts d'occasions perdues » (tous ces aspects jamais étudiés, des causes ou des interventions, p. ex., parce que le financement doit servir uniquement à trouver des solutions pharmaceutiques)⁷⁷. Peut-être devrions-nous exiger, chaque fois qu'un essai de ce genre est proposé, un inventaire de tous les coûts d'occasions perdues possibles afin de l'intégrer à notre analyse des coûts et avantages.

La néomédicalisation et le dogme du *choix*

La néomédicalisation ne se résume pas à transformer le risque en maladie ou à commercialiser des médicaments destinés à gérer les risques. Elle s'accompagne aussi

⁷⁷ La notion de « fidélité », analysée par Woolf et Johnson dans un article récent, est rattachée à cette question. Ces derniers avancent que le meilleur moyen d'assurer la santé de la population serait d'améliorer l'administration et la supervision des médicaments déjà sur le marché, au lieu d'élaborer sans cesse de nouveaux produits pour traiter les mêmes problèmes. Bref, comme le souligne le titre de l'éditorial qui accompagne cet article (même s'il est critique de cette position) : il est préférable de mieux faire les choses que de faire de meilleures choses.

d'une manipulation de l'idée de « choix », dans l'ultime but de créer des marchés pour ces produits et de concevoir des études qui serviront à exposer les risques en question⁷⁸. Concevoir la notion de choix de cette manière est problématique; au lieu de promouvoir une véritable autonomie, on entretiendrait plutôt une illusion. Une illusion qui peut être nuisible, en particulier lorsqu'elle détourne notre attention des causes en amont d'une maladie, pour laquelle on nous propose, sous forme de choix, un ensemble de solutions.

Les sociétés pharmaceutiques, à l'instar d'autres entreprises, ont emprunté certaines idées au discours féministe et les ont adaptées au vocabulaire de la consommation. Le plus frappant à cet égard est peut-être la prolifération de ces publicités qui s'adressent directement aux consommateurs. Elles prennent la forme d'annonces de produits précis ou de campagnes dites de « sensibilisation », qui nous invitent à « consulter notre médecin » ou à répondre à un questionnaire dans un magazine, à la suite de quoi nous saurons de quel mal nous souffrons⁷⁹. Combien d'entre nous ont réussi à remplir jusqu'au bout un questionnaire sur la dépression ou l'ostéoporose sans penser : « Ça y est, je suis malade! »?

S'inspirant des revendications féministes sur l'autonomisation, l'industrie biopharmaceutique a créé un assortiment de produits santé parmi lesquels choisir. Sous prétexte de nous offrir plus d'« options », l'industrie nous transforme en consommatrices perpétuelles, tout cela au nom de l'autonomie. Or si on y regarde de plus près, on s'aperçoit que, dans l'ensemble, l'éventail de choix est bien mince : médicaments contre de vraies maladies (cancer, diabète); produits destinés à la prévention ou à un « mode de vie » (pour interrompre les menstruations, p. ex.) ou, peut-être serait-il plus exact de dire, conçus pour traiter des maladies inventées par l'industrie pour justifier leur utilité. En ce moment même, pas moins de 18 médicaments destinés à traiter un mal appelé « dysfonction sexuelle féminine » sont à l'essai⁸⁰. Quand on sait que les ventes mondiales de produits contre la dysfonction érectile ont atteint 2,4 milliards de dollars en 2004, soit environ 0,5 % des ventes de médicaments d'ordonnance⁸¹, on est en droit de se demander si ces chiffres traduisent un réel besoin sanitaire ou un intérêt purement commercial.

Des solutions de rechange aux « médicaments préventifs »

Est-il vraiment nécessaire de mener des essais cliniques pouvant aboutir à la conclusion qu'un médicament est nocif pour des femmes en bonne santé? Les produits annoncés dans les publicités de recrutement sont-ils réellement des médicaments préventifs, ou des « médicaments de remplacement » mis à l'essai pour substituer une maladie à une autre⁸²? Pourquoi consacrer toute cette attention à des médicaments dont l'efficacité réelle et l'innocuité n'ont pas été démontrées, quand il existe d'autres moyens de prévention plus bénins et abordables (l'alimentation, l'environnement, d'autres changements, p. ex.)?

⁷⁸ Lippman, 1999.

⁷⁹ Voir par exemple B. Mintzes, 2003.

⁸⁰ Enserink, 2005.

⁸¹ Berenson, *New York Times*, 4 décembre 2005.

⁸² Sharon Batt, 2001.

Manifestement, notre réflexion sur l'inclusion doit dépasser le simple cadre du recrutement de sujets féminins pour des essais valides sur le plan éthique et scientifique. Elle doit même aller au-delà de questions telles que le respect des politiques en la matière et l'analyse des données en fonction du sexe et du genre. Bien que ce soit là des préoccupations légitimes et nécessaires, y répondre ne suffira certes pas pour atteindre ce qui constitue l'objectif réel, c'est-à-dire reconnaître les besoins des femmes en matière de santé et y répondre. Il est important de disposer de médicaments sûrs et efficaces, bien entendu, mais les produits pharmaceutiques ne sont pas toujours la meilleure réponse aux problèmes de santé des femmes. Parfois, ils peuvent même nuire à leur santé plutôt que l'améliorer⁸³.

Prenons un exemple pour illustrer notre propos. Les maladies du cœur sont responsables de nombreux décès chez les femmes. Les médicaments peuvent parfois jouer un rôle thérapeutique après l'apparition de la maladie, mais a-t-on pensé à l'utilité des mesures de *prévention*⁸⁴? Bien des femmes connaissent les facteurs qui menacent leur santé et les moyens à prendre pour les éliminer. Mais, on n'étudie presque jamais ces interventions dans les études sur échantillon aléatoire sur lesquelles la « médecine factuelle » se fonde pour élaborer ses lignes directrices. Des préoccupations que partage Parker (2005) : « le partis pris actuel – privilégier les interventions thérapeutiques au détriment des mesures préventives, et les traitements pharmaceutiques au détriment de la prestation de soins sociaux complexes – est amplement motivé par la méthodologie fondée sur les preuves et les avantages financiers qui en découlent. » Si des militantes pour la santé des femmes siégeaient aux comités qui définissent les orientations en matière de recherche, on accorderait peut-être une plus grande importance aux déterminants structurels de la santé, car elles poseraient des questions fort différentes, telles que : « Quelles améliorations peut-on apporter aux installations locales pour prolonger les heures consacrées à l'activité physique? Quels programmes peut-on mettre en place pour concilier les exigences du travail à la maison et à l'extérieur? Où trouver des études cliniques – ou d'autres types de travaux de recherche – sur ce type d'interventions? ». Et ceci mènerait sans doute à des solutions novatrices aux problèmes.

Même en ce qui concerne les maladies, les études qui posent les « mauvaises » questions abondent. Et la meilleure preuve de cette assertion? Sans doute celle que nous fournissent les militantes contre le cancer du sein : cet énorme déséquilibre entre la recherche sur les traitements médicamenteux et la recherche sur les causes environnementales et professionnelles de la maladie, sur laquelle repose la prévention primaire. On pourrait ajouter à cette catégorie cette demande de 1,3 milliards de dollars américains destinée à financer le *Human Cancer Genome Project*! Imaginez les études sur l'environnement nous pourrions financer avec une telle somme! Et quelles stratégies de prévention du

⁸³ On estime qu'environ 20 % seulement des médicaments mis à l'essai finissent par être approuvés. Cela signifie que 80 % des sujets prennent part à un essai peu susceptible de porter fruit. D'où l'importance de mener les « bons » essais avec les « bons » sujets et de poser les « bonnes questions ».

⁸⁴ Il faut évoquer ici le cas d'une classe de médicaments appelés statines. Leur utilisation illustre deux problèmes graves liés aux essais cliniques. Le premier, c'est qu'on prescrit actuellement des statines aux femmes sans qu'elles aient participé aux études en nombre suffisant pour permettre d'établir l'innocuité ou l'efficacité réelle du produit en prévention primaire ou secondaire. Le deuxième, c'est que la population à qui l'on recommande ce médicament ne cesse de s'élargir, sans qu'on ait établi de seuil limite inférieur définissant un taux de cholestérol « normal ».

cancer (ainsi que d'autres maladies) nous pourrions mettre en œuvre, au lieu de nous limiter à confirmer la présence de cellules déjà cancéreuses!

Après des années de résistance à la médicalisation de leurs vies, les femmes font maintenant face à une version évoluée du phénomène, qui se nourrit des différentes technologies : la néomédicalisation. Les concepteurs d'essais cliniques cherchent des sujets féminins pour tester des médicaments contre des états caractéristiques de la vie quotidienne (tristesse, menstruations, etc.), récemment transformés en maladies. Cette évolution annule bon nombre des progrès qu'avaient accomplis les femmes pour regagner la maîtrise des phénomènes naturels qui surviennent dans leur vie.

QUESTIONS D'INTÉRÊT PARTICULIER POUR LES FEMMES RELATIVEMENT AUX ESSAIS CLINIQUES : QUELQUES RECOMMANDATIONS⁸⁵

Les raisons de s'interroger sur le bien-fondé des essais cliniques – comme sur tous les aspects de l'industrie pharmaceutique et de sa réglementation par ailleurs – se multiplient sur une base quotidienne. De nombreux comités parlementaires (au Canada et au Royaume-Uni), journalistes et universitaires s'emploient à analyser et à critiquer ce qui se passe, y compris, récemment, les affaires concernant le Vioxx et les inhibiteurs spécifiques du captage de la sérotonine (pour lesquels des données sur le risque de suicide n'ont pas été divulguées). Parmi les nombreuses questions qui restent des motifs de préoccupation, mentionnons le mode de financement des essais cliniques, leur durée, le choix du médicament de comparaison et celui des résultats jugés pertinents. Or même ceux et celles qui expriment leurs réserves tendent à le faire sans égard au genre. Pourtant, les médicaments, les essais cliniques et tout ce qui intervient entre les deux sont profondément marqués par ce facteur, et non seulement parce que les femmes prennent plus de médicaments que les hommes, vivent plus longtemps ou sont plus nombreuses à souffrir de maladies chroniques. Dans cette optique, corriger les lacunes et les erreurs dans le choix des essais cliniques et leur réglementation revêt une importance toute particulière pour les femmes.

Les solutions proposées pour régler un certain nombre de ces problèmes touchent généralement la divulgation complète des données⁸⁶, ainsi que la mise en place d'un registre public des protocoles de tous les essais cliniques qui serait facilement accessible sur le Web⁸⁷. Dans le même ordre d'idées, l'ex-ministre de la Santé Ujjal Dosanjh avait accepté, en mai 2005, de créer à Santé Canada une base de données publique sur la déclaration des effets indésirables, dans la perspective vraisemblable d'améliorer la capacité de surveillance post-commercialisation. Au sein même de l'industrie, on semble

⁸⁵ Ray et Stein (2006) ont mis de l'avant une réforme en trois volets du système de réglementation en place aux États-Unis. Ils proposent de séparer les volets approbation, études de post-commercialisation et divulgation des données et de former trois centres indépendants. Ils recommandent aussi des moyens de remédier aux limites sérieuses que comportent les modalités et politiques actuelles. Ce sont là des idées qui méritent d'être étudiées attentivement.

⁸⁶ Voir les articles de Mohar sur les lignes directrices du CONSORT.

⁸⁷ Exemple : le site www.clinicaltrials.gov qu'administrent les NIH aux États-Unis; récemment, l'inscription est devenue une condition préalable à tout projet de publication des résultats dans une revue scientifique publiée par les pairs (DeAngelis *et al.*, 2004).

avoir pris à cœur la consternation générale suscitée par la situation actuelle, puisque l'organisation cadre des grandes sociétés pharmaceutiques états-uniennes (la PhRMA) a instauré sa propre base de données (la Clinical Study Results Database⁸⁸). Cette base fournira les résultats cliniques indépendamment du registre des essais en cours. Toutes ces mesures sont nécessaires et l'auraient été même s'il n'y avait pas eu d'indices révélant le non-respect des directives et le manque de transparence, mais elles ne suffisent pas⁸⁹. Dans le but de répondre aux préoccupations spécifiques au genre que soulèvent ces questions, nous offrons ici quelques commentaires et recommandations.

Au-delà du nombre

La plupart des analyses sur l'inclusion des femmes portent avant tout sur la question du nombre de participantes aux essais; c'est loin d'être suffisant. Pour être en mesure d'en tirer des « leçons » s'appliquant aux femmes, il faut non seulement inclure des femmes dans les études sur tous les médicaments qu'elles sont susceptibles de consommer, mais il faut aussi veiller à ce que toutes les données obtenues soient, au minimum, conformes aux directives en vigueur et ventilées selon le sexe⁹⁰. Tout sous-groupe doit être suffisamment large pour produire des données robustes et utiles. Les analyses doivent être planifiées à l'avance de manière à éviter les fausses inférences que peut causer les recherches acharnées, car les analyses dont la puissance est réduite peuvent causer plus de tort que de bien si leurs résultats sont considérés comme définitifs. Par ailleurs, le plan expérimental doit aussi tenir compte des autres caractéristiques pertinentes (l'ethnicité, la classe, l'âge, etc.); celles-ci devront ensuite faire l'objet d'une analyse *éclairante* dans les articles qui seront publiés, en vue d'établir si le sexe ou le genre, ou les deux, ont joué un rôle. Cela signifie qu'il faut s'abstenir de présumer que les différences observées entre hommes et femmes auront nécessairement une explication biologique. De même, pour qu'ils soient véritablement fondés sur le genre, le plan expérimental et l'analyse devront tenir compte de la diversité des femmes et conceptualiser soigneusement les variables du genre et du sexe, ainsi que celles qui s'y rapportent.

De plus, si on constate qu'il y a sous-représentation des femmes dans un essai donné, il faut chercher à donner une explication. A-t-on sollicité leur participation? Ont-elles refusé de participer? A-t-on mis à leur disposition les ressources suffisantes pour assurer leur participation? La décision d'exclure certains sujets féminins était-elle fondée sur des critères d'inadmissibilité valides? Et ainsi de suite... Si nous ne connaissons pas les *raisons* qui expliquent la sous-représentation des femmes (pour l'ensemble du groupe ou des sous-groupes), il sera impossible d'y remédier et d'extraire des inférences valides des données obtenues. En définitive, pour juger de la nature de la sous-représentation, il faut intégrer une analyse comparative entre les sexes.

⁸⁸ www.clinicalstudyresults.org.

⁸⁹ Zarin *et al.*, 2005.

⁹⁰ En raison des différences biologiques fondamentales pouvant exister entre hommes et femmes à tous les niveaux (depuis les cellules jusqu'à l'organisme entier), il faut envisager la possibilité de découvrir des différences attribuables au sexe même quand il s'agit d'utiliser des modèles cellulaires ou animaux dans l'élaboration et la mise à l'essai des médicaments en laboratoire.

Par conséquent, nous recommandons :

- *que Santé Canada et les IRSC transforment les « directives » actuelles sur l'inclusion des femmes dans les essais cliniques et l'analyse sexospécifique en conditions obligatoires préalables à l'étude des demandes d'approbation (SC) et de financement;*
- *que les IRSC imposent à tous les projets de recherche qu'ils administrent ou financent une analyse comparative entre les genres;*
- *d'évaluer la conformité aux directives et de justifier le bien-fondé de toute exception à la règle;*
- *de mettre à la disposition du public en temps opportun des rapports annuels brossant un portrait de la situation;*
- *au besoin, d'étudier séparément les questions liées au sexe et au genre, en prêtant une attention particulière à l'interaction entre ces deux facteurs et d'autres caractéristiques propres aux femmes;*
- *que Santé Canada établisse des normes s'appliquant à l'analyse comparative entre les genres et offre une formation à cet égard aux chercheurs et chercheuses, aux analystes de politiques, aux pairs examinateurs et à toute autre personne impliquée de près ou de loin dans les essais cliniques sur les médicaments, y compris dans la surveillance post-commercialisation et la déclaration des effets indésirables.*

Surveiller l'inclusion des différents groupes de femmes aux essais cliniques

Ce groupe qu'on appelle « les femmes » constitue un ensemble diversifié. Les études sur la santé des femmes en ont dégagé des sous-groupes et des caractéristiques sociales auxquels il faut aussi prêter attention. L'annonce récente de nouvelles politiques concernant l'inscription des essais cliniques (par les IRSC; les revues scientifiques évaluées par les pairs, etc.) a suscité un certain enthousiasme et il faudra faire respecter l'obligation de déposer un plan expérimental complet définissant clairement les effets que l'on cherche à analyser⁹¹. Il est toutefois difficile d'établir avec certitude si toutes ces mesures, aussi nécessaires soient-elles, permettront de surveiller l'évolution de la situation. Le fait d'inscrire les essais cliniques dans un *registre universel* permettra d'en fournir un « instantané » (dans la mesure où il y a suffisamment de données les concernant), mais il faudra néanmoins mettre en place des mesures de surveillance active.

Par conséquent, nous recommandons :

- *d'inscrire dans un registre TOUS les essais cliniques (en accord avec la Déclaration d'Ottawa de 2005 :*
http://ottawagroup.ohri.ca/doc/Declaration_d'Ottawa_Partie1.pdf);

⁹¹ Il faut éviter de considérer l'inscription des essais cliniques comme une panacée en matière de protection des femmes – et de leurs intérêts – qui participent à des essais cliniques. L'enregistrement public de tous les plans expérimentaux, quelle que soit leur source de financement, devrait être obligatoire et constituer une condition préalable tant au financement et à l'approbation par les comités d'éthique qu'à la publication éventuelle des résultats dans une revue scientifique. L'inscription en soi ne permettra pas de surveiller adéquatement la place accordée aux femmes dans les essais cliniques ou de veiller aux questions de genre ou d'équité (dans le cas de l'impartition des essais cliniques). Alors que le caractère essentiel des études postcommercialisation s'impose de plus en plus, il n'est pas certain, par ailleurs, que les propositions actuelles en matière d'inscription des essais en garantissent la réalisation. Il faudra en fait établir de nouvelles directives à cet égard.

- *d'indiquer sur les formulaires de consentement et les documents remis aux sujets si l'essai a été inscrit dans un registre et, dans l'affirmative, de préciser le numéro unique qui lui a été assigné et le nom du registre où il figure;*
- *que Santé Canada et les IRSC poursuivent leurs efforts en vue de faire inscrire tous les essais cliniques menés au Canada, ou par des scientifiques canadiens œuvrant dans le secteur public ou privé, et consacrent des ressources à la surveillance des essais;*
- *d'établir un mécanisme international de façon à ce que tous les essais cliniques soient inscrits en un seul lieu et qu'un seul et unique identifiant soit assigné à chacun;*
- *que le registre d'essais soit vu, d'abord et avant tout, comme une source d'informations limpides sur les essais et non comme un outil pour recruter des sujets;*
- *que le registre fournisse des données ventilées selon le sexe.*

Les critères d'exclusion et d'inclusion, une question de genre

Les chiffres ne doivent pas servir à masquer l'absence de sous-groupes de femmes (femmes âgées, cas de comorbidité, etc.) susceptibles de bénéficier au plus haut point du traitement mis à l'essai. La plupart des essais ont une échelle limitée, portent sur des populations homogènes et sont de courte durée; dans ces conditions, il est impossible de connaître tous les effets nocifs d'un produit avant sa commercialisation. Ce n'est qu'une fois lancé dans le « monde réel » qu'il se montrera sous son vrai jour (en supposant que les données d'essais sont présentées honnêtement et dans leur intégralité).

Par conséquent, nous recommandons :

- *d'imposer des études postcommercialisation obligatoires pour tous les nouveaux médicaments, qui seront financés par l'industrie. Ces études doivent être conformes au statut d'approbation du produit concerné. Les médicaments ayant reçu une approbation conditionnelle doivent révéler un effet thérapeutique certain; ceux ayant fait l'objet d'une approbation prioritaire doivent être surveillés pour déterminer leur innocuité dans des populations autres que celles qui ont été étudiées, par les moyens jugés les plus appropriés (y compris les registres, les études d'observation et les essais randomisés);*
- *d'améliorer sensiblement le système de délivrance de licences conditionnelles (soit les avis de conformité avec réserves) pour les nouveaux produits ayant seulement fait l'objet d'essais précommercialisation limités, de façon à assurer la transparence du processus et à surveiller de près les mesures prises par les sociétés pharmaceutiques pour respecter ces conditions;*
- *d'imposer des mesures spéciales d'étiquetage obligatoire dans le but d'indiquer si le médicament a fait l'objet d'un traitement accéléré et de fournir des détails sur le nombre, le sexe et l'âge des sujets ayant pris part aux essais cliniques, de manière à prévenir les usagers éventuels de la portée restreinte de ces derniers;*
- *d'interdire TOUTE promotion (que ce soit auprès des médecins ou du public) d'un médicament ayant fait l'objet d'un traitement accéléré, jusqu'à ce que des études postcommercialisation confirment son innocuité et son efficacité réelles;*

- *d'encadrer les essais sur la « prévention » par un système de réglementation et de surveillance des plus rigoureux et d'interdire toute promotion du produit à l'étude jusqu'à ce que des essais de longue durée aient vérifié son innocuité et son efficacité réelles.*

La grossesse et les femmes enceintes

Les préoccupations liées à la grossesse et à l'exposition du fœtus ont conduit à l'exclusion des femmes des essais cliniques, mais pas des hommes. Cette inégalité fondée sur le genre ressort le plus clairement dans les essais de phase I et de phase II.

Paradoxalement, il est peut-être plus sécuritaire d'exposer les femmes aux stades I et II qu'au stade III, puisque les premiers sont souvent de très courte durée; il est peu probable qu'une femme tombe enceinte pendant cette période. Or, si on ne dispose pas de données physiologiques ou autres découlant des premières phases d'essai, on risque d'exposer les sujets féminins à des doses inadéquates à la phase III.

Par ailleurs, les inquiétudes concernant les risques pour le fœtus ont détourné notre attention des torts que pourrait causer l'exclusion si elle nous empêchait de mettre au point un médicament contre une maladie connue pouvant être utile aux femmes enceintes. On sait que la première grossesse survient à un âge de plus en plus avancé; voilà un facteur qui augmente les chances d'avoir besoin d'un médicament pour traiter une quelconque affection⁹². Par conséquent, pour des raisons médicales, et pour éviter de mettre en cause le bon jugement des femmes à l'égard de la sexualité et de la contraception, il faut fonder les critères d'inclusion et d'exclusion sur les réalités individuelles, plutôt que sur de fausses idées concernant leur vie sexuelle et leur sens des responsabilités⁹³.

Par conséquent, nous recommandons :

- *que les formulaires de consentement habituels respectent le droit d'une femme à prendre des décisions de son propre chef et à juger de la meilleure façon de soupeser les risques et les avantages que pose sa participation à un essai clinique, que ce soit pour elle-même, sa grossesse ou son fœtus;*
- *d'imposer les mêmes critères d'exclusion liés à l'éventualité d'une grossesse aux hommes et aux femmes⁹⁴.*

Ce qu'on étudie et ce qu'on néglige d'étudier

Rien ne permet d'établir avec certitude que la fréquence des essais cliniques correspond bel et bien à la prévalence effective de certaines maladies chez la femme et à la nécessité de mettre au point des produits pharmaceutiques sûrs et efficaces pour les traiter⁹⁵.

⁹² Frederiksen, 2002.

⁹³ Butler et Downie, 2003.

⁹⁴ Il existe des preuves à l'effet que les anomalies fœtales peuvent être transmises par le sperme; par conséquent, exclure des femmes des essais cliniques sur la base des risques associés à la mère est inéquitable. (voir DeLap et al, 1996)

⁹⁵ Ostrzenski et Ostrzenski, 2005; Cochrane *et al.*, 2005.

Par conséquent, nous recommandons :

- *que les organismes de réglementation, lorsqu'ils décident d'approuver ou non un nouveau médicament, tiennent compte de sa valeur ajoutée et de la mesure dans laquelle ce produit répond à un besoin réel qui n'est pas encore comblé;*
- *d'adopter des normes particulièrement rigoureuses sur l'innocuité et de l'efficacité réelle des « médicaments d'imitation^{*} » qui font l'objet d'essais cliniques;*
- *que les organismes de réglementation évaluent à la fois la « portée thérapeutique » d'un nouveau médicament et son rapport coût-efficacité. Cela exigera souvent des essais comparatifs (excluant TOUT placebo) et des moyens adéquats (financement/ressources/mécanismes) non orientés par des intérêts commerciaux⁹⁶. L'approbation de mise en marché ne devrait pas reposer uniquement sur des essais ayant démontré la « non-infériorité » du produit;*
- *de n'accorder des fonds publics qu'aux essais cliniques qui portent sur des problèmes de santé importants et qui ne sont pas guidés par des intérêts commerciaux, tant en ce qui concerne la conception et la mise en œuvre des essais que l'analyse et la divulgation des résultats.*

Les formulaires de consentement et la littératie

Il est essentiel de veiller à ce que la décision de participer à un essai clinique repose sur un choix éclairé, plutôt que sur un consentement obtenu pour la forme. Il faut donc prêter une attention particulière au libellé des formulaires et aux méthodes employées pour obtenir le consentement. Si l'on considère le niveau de littératie chez les femmes et le degré de complexité des formulaires, on peut exprimer de sérieux doutes quant à la possibilité de donner un consentement réellement éclairé. Même chez les femmes qui savent lire, d'autres facteurs peuvent interférer avec la capacité de prendre une décision réfléchie, dont les attentes envers les soins médicaux et la compréhension du rôle que jouent l'assignation aléatoire, le placebo et la probabilité⁹⁷.

De plus en plus, l'usage d'autres langues que le français ou l'anglais se répand au Canada. Le fait d'exiger que les participantes à une étude sachent lire et écrire dans l'une ou l'autre des deux langues « officielles » est un critère qui peut en exclure plus d'une et conduire éventuellement à la sous-représentation des minorités⁹⁸. Les différences de genre et de classe qui caractérisent parfois la relation médecin-patient peuvent aussi influencer sur l'obtention du consentement.

* *Me-too drugs* : produit ne constitue pas réellement une nouveauté sur le plan thérapeutique (NdT).

⁹⁶ Barton et Emanuel (2005) suggèrent plutôt d'attendre après la commercialisation pour comparer les nouveaux médicaments à ceux qui existent déjà. Ils avancent que les essais comparatifs « feront augmenter de façon appréciable les coûts des essais cliniques ». Toutefois, ils suggèrent également que l'approbation de la FDA pourrait être « sujette à la divulgation de résultats découlant d'au moins un essai randomisé avec un médicament de comparaison issu de la même classe. »

⁹⁷ Stead *et al.*, 2005.

⁹⁸ Macleans, 2005

Par conséquent, nous recommandons :

- *que les formulaires de consentement soient rédigés en langage clair, sans toutefois sacrifier le contenu nécessaire pour prendre une décision réellement éclairée;*
- *que Santé Canada veille à ce que les résumés des plans expérimentaux soient faciles à lire et à obtenir;*
- *d'appuyer le projet du Cochrane Consumer Network de préparer des résumés de toutes les évaluations qui seront faciles à lire et à obtenir;*
- *de recourir à des moyens de communication diversifiés (Internet, imprimé, oral, multilingue, etc.) pour garantir l'accès de toutes les femmes à l'ensemble des données et documents pertinents.*

Les essais comme voie d'accès à des soins de qualité et l'« impartialité »

Au vu des reportages sur la longueur des listes d'attente et la pénurie de médecins et d'infirmières, il faut éviter que les essais cliniques ne deviennent un « pis-aller » pour celles qui, autrement, n'auraient pas accès à des soins adéquats. Par conséquent, tous les hôpitaux qui participent à des essais cliniques doivent veiller à ce que les patientes qui n'y participent pas ne soient pénalisées d'aucune façon. Ils doivent aussi démontrer que les essais issus de l'étranger sont menés au Canada pour des raisons autres que financières (épargner des frais médicaux qui sont couverts ici par le système public, mais qui s'ajouteraient aux coûts de la recherche ailleurs, p. ex.).

D'année en année, on constate un accroissement de l'impartialité en matière de recherche clinique⁹⁹ vers des marchés où les salaires sont plus faibles. Au Canada, le nombre de femmes en quête d'un emploi rémunéré qui participent aux essais cliniques a augmenté. Sous prétexte de « saine gestion commerciale », les sociétés pharmaceutiques peuvent choisir de déplacer des essais cliniques vers des marchés « émergents » pour réduire les sommes qu'ils investissent dans la mise au point de médicaments (et mettre à l'essai des interventions destinées ultérieurement à des femmes privilégiées). Cette façon de procéder fait porter aux pauvres et aux femmes vulnérables tout le fardeau du risque. L'expérience montre que certains ne prennent pas toujours la peine d'obtenir le consentement des participantes; de plus, celles-ci ont moins de chances d'avoir accès au médicament à l'étude s'il finit par être commercialisé.¹⁰⁰ Les femmes du Canada ne devraient pas profiter de retombées obtenues aux dépens d'autrui¹⁰¹.

Par conséquent, nous recommandons :

- *que Santé Canada (et les IRSC, le cas échéant) surveille étroitement les essais ayant fait l'objet d'une demande d'approbation qui seront menés à l'extérieur du Canada; évalue scrupuleusement les données qui en découlent pour s'assurer qu'ils répondent aux normes d'éthique; vérifie que les participants ont donné un consentement véritablement éclairé sans avoir été appâtés par des*

⁹⁹ L'impartialité (parfois appelée « sous-traitance ») prend plusieurs formes : confier l'exécution des essais à des sociétés de recherche sous contrat; retenir les services d'un scribe pour la rédaction d'articles médicaux; embaucher des porte-parole pour promouvoir des produits (D. Healy, « Manufacturing consensus », communication non publiée, Toronto, 28 avril 2005).

¹⁰⁰ Mulay, 1997

¹⁰¹ B. Hirschler, 2005. Voir aussi Mudur (2005) et Jayaraman (2006).

avantages financiers directs ou indirects; et, dans les cas où le produit à l'essai s'est avéré efficace, s'assure qu'un traitement en postcure est offert aux participants;

- *que Santé Canada surveille les avantages financiers offerts par les sociétés de recherche sous contrat et les autres sociétés privées par le biais des annonces de recrutement.*

RÉSUMÉ – assorti de recommandations supplémentaires

La volonté d'inclure des femmes (ou d'augmenter leur nombre) aux essais cliniques ne doit pas être l'unique préoccupation dans ce dossier. À la base, il faut s'interroger sur la RAISON D'ÊTRE de tout projet d'essai clinique, se demander si l'on a tenu compte du genre et du sexe au moment d'élaborer le médicament et décider si ce dernier constitue la meilleure solution au problème. Ce dernier point concerne tout particulièrement les essais de prévention et de commercialisation. Avant même d'aborder les questions techniques concernant le plan expérimental (recrutement des sujets, analyses, etc.), il faut déterminer si l'étude proposée est la mieux indiquée pour répondre à un problème précis. Même les meilleurs essais peuvent donner de mauvais résultats s'ils ne tiennent pas compte des problèmes concrets vécus par les femmes.

Par conséquent, les essais cliniques ne devraient pas seulement tenir compte des différences liées au genre, mais aussi devenir un moyen de transformation des rapports de genre au sein de l'univers biomédical et des soins de santé. Voici quelques-uns des points qui méritent notre attention : former et sensibiliser les responsables des essais cliniques à la nécessité de privilégier l'inclusion des femmes; solliciter l'apport des usagers/patientes dans le choix des questions de recherche, la conception des essais et l'exécution des analyses; mettre en doute toute extrapolation reposant sur des données concernant exclusivement les hommes; analyser les résultats ayant une incidence sur le genre; veiller à ce que les interventions tiennent compte de la position sociale des sujets féminins participant aux essais.

Pour que les essais contrôlés randomisés (ECR) contribuent véritablement à améliorer la gestion des soins thérapeutiques destinés à la population féminine, il faut tenir compte des questions qui recourent le genre à chacune des étapes, soit la conception, la mise en œuvre, le suivi et l'évaluation. Il faut également s'assurer que les ECR ne contribuent pas à promouvoir ou à reproduire des rôles ou des rapports de genre inéquitables. Ce point s'applique peut-être tout particulièrement à l'impartition de la recherche.

Par conséquent, le choix des questions de recherche et du plan expérimental doit tenir compte des questions de genre, de manière à ce que les femmes ne se voient pas offrir des avantages inappropriés pour les inciter à participer à un essai ou qu'elles aient à surmonter des obstacles structurels pour le faire. Plus précisément, il faut se pencher sur la question de la diversité, pour assurer que les médicaments à l'étude répondront bel et bien aux besoins d'un large éventail de la population féminine : femmes handicapées, femmes racialisées, femmes bisexuelles, lesbiennes et femmes transgenres. Se contenter d'ajouter aux directives et aux énoncés politiques les termes « représentation adéquate » des femmes est nettement insuffisant. Il faut éviter les

généralités et exiger des détails les concernant (caractéristiques de la population, nombre de sujets, p. ex.).

De plus, le choix du résultat devant être considéré comme le critère de « réussite » doit reposer sur son intérêt (sur le plan thérapeutique) pour les femmes qui prendront le médicament s'il est approuvé (amélioration des chances de survie, de la qualité de vie, du mode d'administration du produit, p. ex.). Pour définir l'efficacité réelle d'un produit, il est de plus en plus courant de recourir à des indicateurs « substituts », choisis en laboratoire, comme la diminution de la taille d'une tumeur ou une mesure biochimique donnée. Trop souvent, cependant, ces indicateurs ne se traduisent pas par une amélioration des chances de survie ou de la qualité de vie. **Dans les cas où l'on voudra recourir à l'un de ces indicateurs substituts, il faudra au moins avoir démontré qu'il intéresse les femmes faisant l'objet de l'étude. De plus, il faudra accorder la priorité aux résultats « orientés et déclarés par les patients », plutôt que de les considérer comme des questions de moindre importance. Par ailleurs, il est impératif d'exprimer les résultats en chiffres absolus et non seulement en chiffres relatifs.**

Ce qui importe davantage, compte tenu du parti pris pro-essais mentionné précédemment, c'est de veiller à que les femmes qui décident de ne *pas* participer à une étude ne soient pénalisées d'aucune façon et à ce qu'aucun reproche ne leur soit adressé. ***Par conséquent, il faut éviter que les essais cliniques ne soient perçus comme un moyen de contourner les files d'attente ou d'accéder plus rapidement à certaines interventions. Et refuser d'y prendre part ne doit pas se traduire par une diminution de la qualité des soins que l'on reçoit.***

En dernier lieu, et c'est assurément le point le plus important, ***les femmes (et les militantes en santé des femmes) doivent participer aux discussions sur les travaux de recherche à entreprendre et sur leur déroulement.***¹⁰² ***Les inclure aux essais comme simples sujets de recherche ne suffit pas; elles doivent intervenir en amont, pour avoir leur mot à dire dans les décisions concernant les axes de recherche, le financement et, bien entendu, les priorités.*** On accepte de plus en plus d'intégrer des patients et des groupes de patients à ce processus, mais il faut néanmoins faire preuve de vigilance pour s'assurer que ceux-ci ne sont pas des porte-parole des bailleurs de fonds industriels. En effet, les inquiétudes exprimées récemment au sujet du financement du European Patients' Forum par les pharmaceutiques soulèvent des questions importantes sur la représentation et l'obligation de rendre compte, qui mettent en évidence la nécessité de choisir des acteurs enracinés dans le secteur associatif.¹⁰³

Les essais cliniques servent à répondre à des questions précises, qui méritent d'être posées si nous voulons disposer de médicaments sûrs et efficaces pour lutter contre la maladie véritable. Ce serait concevoir la question de l'inclusion des femmes de manière

¹⁰² Mayer (2005) lance un appel convaincant à cet égard, demandant qu'« à toutes les tables où l'on conçoit et met en œuvre des essais cliniques, l'on accueille des « patients versés dans l'évaluation des essais cliniques » et leur accorde un droit de parole.

¹⁰³ Fait intéressant à souligner, le Royaume-Uni a modifié son code de pratique de telle sorte que depuis le 1^{er} janvier 2006, toutes les sociétés pharmaceutiques sont tenues « de divulguer les rapports qu'ils entretiennent avec les groupes de défense des droits des patients » (Day, 2006).

simpliste que de se limiter à analyser ce qui est fait actuellement pour y répondre. Il faut sans cesse resituer les essais cliniques dans leur contexte historique et les considérer sous l'angle des questions de genre dans l'univers biomédical canadien.

Il faut reconnaître que les essais contrôlés randomisés ne sont pas le *seul et unique* moyen de chercher des solutions aux problèmes de santé des femmes. Il faut aussi compter parmi les résultats cliniques des facteurs humains, tels les risques et les bienfaits, qu'on ne peut transformer en marchandises¹⁰⁴. Cela implique faire ressortir l'utilité et la pertinence d'autres modes d'observation et de connaissance et mettre au point des méthodes de promotion de la santé et de traitement de la maladie hors du modèle néomédical.

¹⁰⁴ Hankivsky, 2004.

Bibliographie

Abergel, E. *Placing limits on health protection by managing risks*. Rapport préparé pour DES Action, avril 2000.

Action pour la protection de la santé des femmes. « Qui en profite? L'harmonisation internationale de la réglementation des nouveaux médicaments », 2002.
www.whp-apsf.ca/fr/documents/harmonisation.html

Baird, K.L. « The New NIH and FDA Medical Research Policies: Targeting Gender, Promoting Justice », *Journal of Health Politics, Policy and Law*, vol. 24, n° 3, p. 531-565, 1999.

Bartlett C., L. Doyal, S. Ebrahim S. et al. « The causes and effects of socio-demographic exclusions from clinical trials », *Health Technology Assessment* vol. 9, n° 2005. <http://www.hta.ac.uk/fullmono/mon938.pdf>.

Barton J.H. et E.J. Emanuel. « The patents-based pharmaceutical development process: rationale, problems, and potential reforms », *JAMA*, vol. 294, n° 16 (26 oct. 2005), p. 2075-2082.

Batt, S. « La santé publique et la chimio-prévention », *Bulletin de recherche des Centres d'excellence pour la santé des femmes*, vol. 2, n° 2 (automne 2001), p. 9-12.

Berenson, A. Sales of drugs for impotence are declining », *The New York Times*, 4 December 2005.

Berg, M.J. *Gender analysis of medications: Does sex matter? – Handout for pharmacokinetic information with references*, Peter P. Lamy Memorial Lecture, American Society of Consultant Pharmacists, Anaheim, Californie, 2002.

Berger J.S., M.C. Roncaglioni, F. Avanzini, et al. « Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events in Women and Men: A Sex-Specific Meta-analysis of Randomized Controlled Trials », *Journal of the American Medical Association*, vol. 295, n° 3 (2006), p. 306-313.

Berry, D.A. « A Guide to drug discovery: Bayesian clinical trials », *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 5, n° 1 (2006), p. 27-36.

Bloomberg.com. « Drug industry human testing masks death, injury, compliant FDA », 2005.
www.bloomberg.com/apps/news?pid=71000001&refer=news&sid=aspHJ_sFen1s

Boyd C.M., J. Darer, C. Boulton et al. « Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance », *Journal of the American Medical Association*, vol. 294, n° 6 (2005), p. 716-724.

Brophy J.M. « Selling safety-lessons from muraglitazar », *Journal of the American Medical Association*, vol. 294, n° 20, p. 2633-2635.

Broyles L.M., A.M. Colbert et J.A. Erlen. « Medication practice and feminist thought: a theoretical and ethical response to adherence in HIV/AIDS », *Bioethic*, vol. 19, n° 4 (2005), p. 362-378.

Canada, Chambre des communes, Rapport du comité permanent de la santé, *Dans l'armoire à pharmacie : Premier rapport sur la dimension santé des médicaments sur ordonnance*, avril 2004.

Caron, J. *Rapport sur les politiques gouvernementales en matière de recherche en santé favorisant la prise en compte des différences selon le sexe et le genre*, Institut de la santé des hommes et des femmes, février 2003. www.cihirisc.gc.ca/f/25499.html.

Clarke A., J. Shim, L. Mamo, J.R. Fosket et J.R. Fishman. « Biomedicalization: Theorizing technoscientific transformations of health, illness, and U.S. biomedicine », *American Sociological Review*, vol. 68, n° 2 (2003), p. 161-194.

Cochrane B.B., D.H. Barad, M. Gass et al. « WHI response to Ostrzenski and Ostrzenska », *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, n° 193 (nov. 2005), p. 1605-1606.

- Comité coordonnateur des femmes et la réforme de la santé (NCGHCRW). *Lire et interpréter les données probantes sur la santé et les soins de santé. Guide à l'intention des femmes*, 2005. www.cewh-cesf.ca/PDF/health_reform/evidenceFR.pdf
- Conférence internationale sur l'harmonisation. « Gender Considerations in the Conduct of Clinical Trials », novembre 2004.
www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html
- Conrad P. et V. Leiter. « Medicalization, markets and consumers », *Journal of Health and Social Behaviour*, vol. 45, suppl. (2004), p. 158-176.
- Corrigan, O.P. et B. Williams-Jones. « [Consent is Not Enough -- Putting Incompetent Patients First in Clinical Trials](#) », *The Lancet*, vol. 361, n° 9375 (2003), p. 2096-2097.
- Council on Scientific Affairs Report 10-A-04*, American Medical Association, 2004.
www.clinicalstudyresults.org/ (consulté le 7 juin 2005).
- Courchene, T.J. *Medicare as a moral enterprise: The Romanow and Kirby perspectives*, Institut de recherche en politique publique, *Policy Matters*, octobre 2003.
- Curfman, G.D., S. Morrissey et J. M. Drazen. « Expression of Concern: Bombardier et al., "Comparison of Upper Gastrointestinal Toxicity of Rofecoxib and Naproxen in Patients with Rheumatoid Arthritis," N Engl J Med 2000;343:1520-8 », *New England Journal of Medicine*, vol. 353 (29 décembre 2005), p. 2813-2814.
- Day, M. « UK drug companies must disclose funding of patients' groups », *BMJ*, vol. 332, n° 7533 (14 janv. 2006), p. 69.
- Dowd, R., R.R. Recker et R.P. Heaney. « Study subjects and ordinary patients », *Osteoporosis Int'l*, vol. 11, n° 6, p. 533-536.
- DeAngelis, C.D., J.M. Drazen, F.A. Frizelle et al. « Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors », *Journal of the American Medical Association*, vol. 292, (2004), p. 1363-64.
- DeLap, R.J., J.L. Fourcroy et G.A. Fleming. « Fetal Harm due to Paternal Drug Exposure: A potential issue in drug development », *Drug Information Journal*, vol. 30 (1996), p. 359-64.
- Downie J., L.M. Munden et L. Butler. « Women and Clinical Trials: A Review of Unacceptable Practices », *Clinical Researcher*, vol. 3, n° 10 (2003), p. 16-20.
- Doyal, L. « Sex and gender: The challenges for epidemiologists », *Int J Health Services*, vol. 33, n° 3 (2003), p. 569-579.
- Elliott, C. « The soul of a new machine: bioethicists in the bureaucracy », *Camb Q Healthcare Ethics*, vol. 14, n° 4 (automne 2005), p. 379-84.
- Enserink, M. « Let's talk about sex and drugs », *Science*, vol. 308, n° 5728 (2005), p. 1578-1580.
- Epstein, S. « Bodily Differences and Collective Identities: the Politics of Gender and Race in Biomedical Research in the United States », *Body & Society*, vol. 10, n° 3 (2004), p. 183-203.
- Frederiksen, M.C. « The drug development process and the pregnant woman », *J Midwifery & Women's Health*, vol. 47, n° 6 (2002), p. 422-425.
- Fullerton, J.T. et G. R. Sadler. « Ethical considerations related to the inclusion of women in clinical trials », *Journal of Midwifery & Women's Health*, vol. 49, n° 3 (2004), p. 194-202.
- Graham, J. « Smart regulation: Will the government's strategy work? », *Canadian Medical Association Journal*, vol. 173, n° 12 (2005), p. 1469-1470.

- Glasgow R.E., E. Lichtenstein et A.C. Marcus (2003). « Why don't we see more translation of health promotion research to practice? Rethinking the efficacy-to-effectiveness transition », *Am J Public Health*, vol. 93, n° 8 (août 2003), p. 1261-1267.
- Hankivsky O. *Social Policy and the Ethic of Care*. University of British Columbia Press, 2004.
- Harris, J. « Scientific research is a moral duty », *Journal of Medical Ethics*, vol. 31, n° 4 (2005), p 242-248.
- Hayward, R.A. et al. « Reporting clinical trial results to inform providers, payers, and consumers », *Health Affairs*, vol. 2, n° 6 (2005), p. 1571-1581.
- Healey, D. « Manufacturing consensus », conférence non publiée, Toronto, le 28 avril 2005.
- Heiat, A., C.P. Gross et H.M. Krumholz. « Representation of the elderly, women, and minorities in heart failure clinical trials », *Archives Int Med*, vol. 162, n° 15 (2002), p. 1682-1688.
- Heinrich, J. *Drug safety: Most drugs withdrawn in recent years had greater health risks for women*, U.S. General Accounting Office, 2001. GAO-01-286R. Hirschler, B. « Drug Companies Export Trials to China, New Markets », *Reuters*, 9 mars 2005.
- Hofmann, B. « Technological paternalism: on how medicine has reformed ethics and how technology can refine moral theory », *Sci Eng Ethics*, vol. 9, n° 3 (2003), p. 343-352.
- Inclusion of Women and Minorities As Participants In Research Involving Human Subjects - Policy Implementation Page* (en ligne), National Institute of Health.
http://grants.nih.gov/grants/funding/women_min/women_min.htm
- Instituts de recherche en santé du Canada, Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada, Conseil de recherche en sciences humaines du Canada. *Énoncé de politique des trois Conseils : Éthique de recherche avec les êtres humains*, 1998 (avec les modifications de 2000, 2002 et 2005).
www.pre.ethics.gc.ca/francais/pdf/TCPS octobre 2005_F.pdf
- Jayaraman, K.S. « Firms discovering reality of clinical research in India », *Nat Rev Drug Discov*, News and Analysis, vol. 5, n° 1, (2006).
- Jochmann, N., K. Stangl, E. Garbe et al. « Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases », *European Heart Journal*, vol. 26, n° 16 (2005), p. 1585-1595.
- Joppi, R., V. Bertele et S. Garattini. « Disappointing Biotech », *British Medical Journal*, vol. 331, n° 7521 (2005), p. 895-897.
- Killien, M., J.A. Bigby, V. Champion et al. « Involving minority and underrepresented women in clinical trials: the National Centers of Excellence in Women's Health », *J Womens Health Gender Based Med*, vol. 9, n° 10 (2000), p. 1061-1070.
- Kravitz, R.L., N. Duan, J. Braslow. « Evidence-based medicine, heterogeneity of treatment effects, and the trouble with averages », *Milbank Quarterly*, vol. 82, n° 4 (2004), p. 661-687.
- Kravitz, R. L. « Doing things better versus doing better things », *Annals of Family Medicine*, vol. 3, n° 6 (2005), p. 483-485.
- Krimsky, S. *Science in the Private Interest: Has the Lure of Profits Corrupted Biomedical Research?* Boston, Rowman & Littlefield Publishers, 2003.
- Krleza-Jeric, K. « Clinical trial registration: the differing views of industry, the WHO, and the Ottawa Group », *PLoS Medecine*, vol. 2, n° 11 (2005), p. e378.
- Lexchin, J.R. « Implications of pharmaceutical funding and clinical research », *Annals of Pharmacotherapy*, vol. 39, n° 1 (2005), p. 194-197.
- Lidz, C.W. et P.S. Appelbaum (2002) « The Therapeutic Misconception: Problems and Solutions », *Medical Care*, vol. 40, n° 9 (2002), supplément, p. V-55-V-63.

- Lippman, A. « Choice as a risk to women's health », *Health, Risk and Society*, vol. 1, n° 3 (1999), p. 281.
- Lippman, A. « Letter to the editor: Adherence to medication », *New England Journal of Medicine*, vol. 353, n° 18 (2005), p. 1972-1974.
- Lippman, A. « Cycles féminins à vendre : la néomédicalisation et la santé reproductive des femmes », *Le Réseau*, vol. 6/7, n° 4/1 (2004). www.cwhn.ca/network-reseau/7-1f/7-1pg3.html.
- Macleans*, 3 mars 2005. www.macleans.ca/shared/print.jsp?content=20050303_095955_3276, consulté le 3 mars 2005.
- Marrocco, A. et D.E. Stewart. « We've Come a Long Way, Maybe: Recruitment of Women and Analysis of Results by Sex in Clinical Research », *Journal of Women's Health & Gender-Based Medicine*, vol. 10, n° 2 (2001), p. 175-179.
- Mayer, M. « When clinical trials are compromised: a perspective from a patient advocate », *Public Library of Science Medicine*, vol. 2, n° 11 (2005), p. e358.
- McMurdo, M.E.T., M.D. Witham et N.D. Gillespie. « Including older people in clinical research: Benefits shown in trials in younger people may not apply to older people », *British Medical Journal*, vol. 331 (2005), p. 1036-1037.
- Melnikow J., D. Paterniti, R. Azari et al. « (POWER) study of preferences of tamoxifen for breast cancer risk reduction », *Cancer*, vol. 103, n° 10 (2005), p. 1996-2005.
- Merkatz, R.B. « Inclusion of women in clinical trials: a historical overview of scientific, ethical, and legal issues », *Journal of Obstetric, Gynecologic, and Neonatal Nursing*, vol. 27, n° 1 (1998), p. 78-84.
- Mintzes B, M.L. Barer, R.L. Kravitz et al. « How does direct-to-consumer advertising (DTCA) affect prescribing? A survey in primary care environments with and without legal DTCA », *CMAJ*, vol. 169, n° 5 (sept. 2004), p. 405-412.
- Mintzes, B. « Échec de la réglementation des médicaments au Canada. Le cas du Diane-35 ». Action pour la protection de la santé des femmes, 2004. www.whp-apsf.ca/pdf/diane35FR.pdf
- Mintzes B. « Publicité directe aux consommateurs des médicaments d'ordonnance – Quel que soit le problème, il y a toujours la solution du comprimé ». *Bulletin de recherche des Centres d'excellence pour la santé des femmes*, vol. 3, n° 2 (printemps 2003).
- Moher, D., A. Jones et L. Lepage, pour le CONSORT Group. « Use of the CONSORT Statement and Quality of Reports of Randomized Trials: A Comparative Before-and-After Evaluation », *Journal of the American Medical Association*, vol. 285, n° 15 (2001), p. 1992-1995.
- Moher D., K.F. Schulz et D.G. Altman, for the CONSORT Group. « The CONSORT statement: Revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials 2001 », *Lancet*, vol. 357, n° 9263 (2001), p. 1191-1194.
- Moher, D., D.G. Altman, K.F. Schulz et D.R. Elbourne, for the CONSORT Group. « Opportunities and challenges for improving the quality of reporting clinical research: CONSORT and beyond », *Canadian Medical Association Journal*, vol. 171, n° 4 (2004), p. 349-350.
- Moher, D. et A. Bernstein (2004). « Registering CIHR-funded randomized controlled trials: a global public good », *Canadian Medical Association Journal*, vol. 171, n° 7 (2004), p. 750-751.
- Moynihan, R. et A. Cassels. *Selling Sickness: How the world's pharmaceutical companies are turning us all into patients*. Avalon Publishing Group, 2005.
- Mudur, G. (2005) « India plans to audit clinical trials », *BMJ*, vol. 331, n° 7524 (5 nov. 2005), p. 1044.
- Mulay, S. (1997). « Quinacrine sterilization: unethical trials », *Economic and Political Weekly*, vol. 32, n° 17 (26 avr. 1997), p. 877-879.

- Nundy, S. et C.M. Gulhati. « A new colonialism? Conducting clinical trials in India », *New Engl J Med*, vol. 352, n° 16 (2005), p. 1633-1636.
- O'Connor, P.J. « Adding value to evidence-based clinical guidelines », *JAMA*, vol. 294, n° 6 (2005), p. 741-743.
- Ostrzenski, A. et K.M. Ostrzenska. « WHI clinical trial revisit: Imprecise scientific methodology disqualifies the study's outcomes », *Amer J Ob Gyn*, vol. 193, n° 5 (2005) p. 1599-1604.
- Parker, M. (2005). « False dichotomies: EBM, clinical freedom, and the art of medicine », *Medical Humanities*, vol. 31, n° 1 (2005), p. 23-30.
- Picard, A. « Treat heart disease with exercise », *The Globe and Mail*, 24 juin 2003.
- Pollack, A. « FDA panel weighs fate of a drug for cancer », *The New York Times*, 5 mars 2005.
- Prout, M.N. et S.S. Fish. « Participation of women in clinical trials of drug therapies: A context for the controversies », *Medscape Womens Health*, vol. 6, n° 5 (2001), p. 1.
www.medscape.com/viewarticle/408956.
- Ramspacher, S. « Engaging the untreated: Identifying and motivating your best prospects », *DTC Perspectives*, 2005. www.dtcperspectives.com/content.asp?id=220
- Ray, W.A. et M. Stein « Reform of drug regulation – Beyond an independent drug-safety board », *New Engl J Med*, vol. 354, n° 2 (2006), p. 194-201.
- Ridker, P.M., N.R. Cook, I.M. Lee et al. « A Randomized Trial of Low-Dose Aspirin in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women », *NEJM*, vol. 352, n° 13 (2005), p. 1293-1304.
- Rochon, P.A., P.B. Berger et M. Gordon. « The evolution of clinical trials: inclusion and representation », *CMAJ*, vol. 159, n° 11 (1998), p. 1359-65.
- Rochon, P.A., J.P. Clark, M.A. Binns, V. Patel et J.H. Gurwitz. « Reporting of gender-related information in clinical trials of drug therapy for myocardial infarction », *CMAJ*, vol. 159, n° 4 (1998), p. 321-327.
- Santé Canada, Bureau pour la santé des femmes et l'analyse comparative entre les sexes *Déterminants de la santé et de l'identité: perspectives sur les marqueurs génétiques et sociaux*. Rapport d'un symposium de Santé Canada sur les nouvelles questions liées à la politique, organisé par le Bureau pour la santé des femmes et l'analyse comparative entre le sexes et la Division des sciences de la santé de Santé Canada, Ottawa, le 22 mars 2005.
- Santé Canada, Direction générale des produits de santé et des aliments. *Ligne directrice à l'intention de l'industrie. Considérations générales relatives aux études cliniques, ICH thème E8*, publication autorisée par le ministre de la Santé, 1997.
www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ich/efficac/e8_f.html
- Santé Canada. *Directives du Programme des produits thérapeutiques. Inclusion des Femmes dans les essais cliniques*. Version finale, 17 avril 1997.
www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/clini/womct_femec_f.html
- Sanyin Siang, « The mismeasure of woman », sur BioMedNet.com, 21 juillet 2000, n° 83
www.anapsid.org/cnd/gender/genderdrug2.html
- Shah, R.R. (2005). « Pharmacogenetics in drug regulation: promise, potential and pitfalls », *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, vol. 360, n° 146 (29 août 2005), p. 1617-1638.
- Sherwin, S. « Women in Clinical Studies: a Feminist View », *Cambridge Quarterly Healthcare Ethics*, vol. 3, n° 4 (1994), p. 533-538.
- Sim, I. et D.E. Detmer, « Beyond trial registration: A global trial bank for clinical reporting », *PLoS*, vol. 2, n° 11 (2005), p. e365.

Simon, V.R. *et al.* *National Institutes of Health: Intramural and extramural support for research in sex differences 2000-2003*. Society for Women's Health Research, mai 2005.
www.womenshealthresearch.org/press/CRISPreport.pdf

Simon, V.R. *et al.* « Wanted: Women in clinical trials », *Science*, vol. 308, n° 5728 (2005), p. 1517.

Smith, R. « Medical Journals Are an Extension of the Marketing Arm of Pharmaceutical Companies », *PLoS Med*, vol. 2, n° 5, (2005), p. e138.

Stead, M., D. Eadie, D. Gordon *et al.* « "Hello, hello- it's English I speak!": a qualitative exploration of patients' understanding of the science of clinical trials », *J Med Ethics*, vol. 31, n° 11 (2005), p. 664-669.

Stewart, D.E., A.M. Cheung, D. Layne *et M. Evis.* « Are we there yet? The representation of women as subjects in clinical research », *Annals Royal College Physicians and Surgeons of Canada*, vol. 33, n° 4 (2000), p. 229-31, 2000.

Stevens, P.E. *et P.K. Pletsch.* « Informed consent and the history of inclusion of women in clinical research », *Health Care for Women International*, vol. 23, n° 8. (2002), p. 809-19.

Stramba-Badiale, M. *et S.G. Priori.* « Gender-specific prescription for cardiovascular disease? », *European Heart J*, vol. 26, n° 16 (2005), p. 1571-1572.

Tannenbaum, C., N. Mayo *et F. Ducharme.* « Older women's health priorities and perceptions of care delivery: results of the WOW health survey », *CMAJ*, vol. 173, n° 2, (2005), p. 153-159.

Taylor, G.J. *et P. Wainwright.* « Open label extension studies: research or marketing? », *BMJ*, vol. 331, n° 7516 (2005), p. 572-574.

Timmermans, S. *et E.S. Kolker.* « Evidence-based medicine and the reconfiguration of medical knowledge », *Journal of Health and Social Behaviour*, vol. 45, suppl. (2004), p. 177-193.

Tinetti, M.E., S.T. Bogardus Jr. *et J.V. Agostini.* « Potential pitfalls of disease-specific guidelines for patients with multiple conditions », *New Engl J Med*, vol. 351, n° 27 (2004), p. 2870-4.

Tolley, E.E. *et L.J. Severy* (2006). « Integrating behavioral and social science research into microbicide clinical trials: challenges and opportunities », *J Amer Public Health Assoc*, vol. 96, n° 1 (2006), p. 79-83.
Tunis, S.R., D.B. Stryek *et C.M. Clancy.* « Practical clinical trials: increasing the value of clinical research for decision making in clinical and health policy », *JAMA*, vol. 290, n° 12 (2003), p. 1624-1632.

U.S. Department of Health, Food and Drug Administration. *Investigational New Drug Applications and New Drug Applications, Final Rule*, Federal Register (63 FR 6854, 11 février 1998).

U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. *Investigational New Drug Applications: Amendment to Clinical Hold Regulations for Products Intended for Life-Threatening Diseases and Conditions, Final Rule*, Federal Register (65 FR 34963, 1^{er} juin 2000).

U.S. Food and Drug Administration, Office of Special Health Issues, Office of International and Constituent Relations, Office of the Commissioner. *Women's Participation in Clinical Trials and Gender-Related Labeling: A Review of New Molecular Entities*, préparé par B. Evelyn, T. Toigo, D. Banks *et al.*, 2001.
www.fda.gov/cder/reports/womens_health/women_clin_trials.htm

U.S. Institute of Medicine. Committee on Ethical and Legal Issues Relating to the Inclusion of Women in Clinical Studies. *Women and Health Research: Ethical and Legal Issues of Including Women in Clinical Studies, Volume 1*, préparé par A.C. Mastroianni, R. Faden, *et D. Federman*, 1994.

U.S. Institute of Medicine. Committee on Ethical and Legal Issues Relating to the Inclusion of Women in Clinical Studies. [Women and Health Research: Ethical and Legal Issues of Including Women in Clinical Studies, Volume 2. Workshop and Commissioned Papers](#), préparé par A.C. Mastroianni, R. Faden, *et D. Federman*, 1999.

U.S. Institute of Medicine. Committee on Understanding the Biology of Sex and Gender Differences, Board on Health Sciences Policy. « Exploring the Biological Contributions to Human Health: Does Sex Matter? », préparé par T.M. Wizemann et M.L. Pardue, 2001.

Vist, G.E., K.B. Hagen, P. Devereaux, D. Bryant, D.T. Kristoffersen, A.D. Oxman. « Outcomes of patients who participate in randomized controlled trials compared to similar patients receiving similar interventions who do not participate », *The Cochrane Database of Methodology Reviews*, vol. 4, 2005.

Wang, P. S., S. Schneeweiss, J. Avorn *et al.* (2005). « Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications », *New England Journal of Medicine* vol. 353, n° 22 (2005), p. 2335-2341.

Wolf, S. H. et R.E. Johnson. « The break-even point: when medical advances are less important than improving the fidelity with which they are delivered », *Annals of Family Medicine*, vol. 3, n° 6 (nov.-déc. 2005), p. 545-552.

Zarin, D. A., T. Tse et N.C. Ide. « Trial registration at ClinicalTrials.gov between May and October 2005 », *N Engl J Med*, vol. 353, n° 26 (2005), p. 2779-2787.

Zarowitz, B. J. (2005). « The class effect is relevant to geriatrics », *Journal of the American Geriatric Society*, vol. 53, n° 8 (2005), p. 1430-1433.

Sites Web

EUROPE

Banque de données Eudra. <http://pharmacos.eudra.org>

Répertoire Internet des essais cliniques. www.controlled-trials.com/isrctn/

Directive européenne. www.wctn.org.uk/downloads/EU_Directive/Directive.pdf

Réponse du Royaume-Uni à la directive européenne. www.legislation.hmso.gov.uk/si/si2004/20041031.htm

« The dawn of gender-specific drugs », par Vivienne Parry, présentatrice de la série radiophonique *One Man's Medicine*. <http://news.bbc.co.uk/1/hi/health/3129455.stm>

États-Unis

FDA

Documents d'orientation sur la santé des femmes de la FDA.
www.fda.gov/womens/guidance.htm

Compte rendu d'un projet financé par le FDA Scholarship in Women's Health Program : « Participation of Females in Clinical Trials and Gender Analysis of Data in Biologic Product Applications. »
www.fda.gov/cber/clinical/femclin.htm

Rapport sur l'inclusion des femmes aux essais cliniques à la FDA.
Women's Health: Women Sufficiently Represented in New Drug Testing, but FDA Oversight Needs Improvement
<http://frwebgate.access.gpo.gov/cgi-bin/useftp.cgi?!Paddress=162.140.64.21&filename=d01754.txt&directory=/diskb/wais/data/gao>

FDA Scholarship in Women's Health Program Participation of Females in clinical Trials and Gender Analysis of Data in Biologic Product Applications, mise à jour : 3 avril 2001
www.fda.gov/cber/clinical/femclin.htm

www.clinicaltrials.gov

NIH

Rapports annuels préparés par le Department of Health and Human Services des National Institutes of Health. *Annual Comprehensive Reports on Monitoring Adherence to the NIH Policy on the Inclusion of Women and Minorities as Subjects in Clinical Research.*

http://grants.nih.gov/grants/funding/women_min/women_min.htm www4.od.nih.gov/orwh/Updated_2002-2003.pdf

Rapport du General Accounting Office des États-Unis.
GAO Report to Congressional Requestors Women Sufficiently Represented in New Drug Testing, but FDA Oversight Needs Improvement, juillet 2001.
www.democrats.reform.house.gov/Documents/20040830110302-93240.pdf

Autres

Inclusion of Women in Clinical Trials: Policies for Population Subgroups, Board on Health Sciences Policy, Division of Health Sciences Policy, Institute of Medicine, National Academy Press, Washington, D.C., 1993.
[politique en matière d'essais cliniques]
<http://books.nap.edu/books/NI000482/html/R1.html#pagetop>

« Women's Health Research Registry Aims To Improve Women's Health For Future Generations. »
[communiqué de presse]
www.csmc.edu/pdf/WomensHealthResearchRegistry.pdf

« Prescription for Success. ». [article]
www.nurseweek.com/features/98-2/meds.html

Registre de données sur la santé des femmes.
Women's Health Research Registry™
www.csmc.edu/5823.html
www.csmc.edu/pdf/WomensHealthResearchRegistry.pdf

Registre de l'université du Michigan.
www.womenshealthregistry.org/

Society for Women's Health Research
www.womenshealthresearch.org/policy, téléchargée le 28 janvier 2005

Site sur les essais cliniques financés par le National Cancer Institute des É.-U.
Facts and Figures. National Cancer Institute
www.nci.nih.gov/clinicaltrials/facts-and-figures

Répertoire d'essais cliniques menés aux États-Unis.
www.centerwatch.com/

Campagne lancée par la Society for Women's Health Research.
www.womancando.com/

Essais consacrés exclusivement aux femmes.
www.veritasmedicine.com/webmd/studiesforwomen.cfm

Fonds Isis pour la recherche en biologie liée au sexe.
www.womens-health.org/rf/isis.htm

Information sur les lois en matière d'essais cliniques aux États-Unis.
www.womens-health.org/policy/issues_clin_bg.htm

Liste exhaustive sur les bases de données sur les essais cliniques aux États-Unis
www.healthcyclopedia.com/biotechnology-and-pharmaceuticals/pharmaceuticals/clinical-trials.html

CANADA SANTÉ CANADA

Directives du Programme des produits thérapeutiques. *Inclusion des femmes dans les essais cliniques*.
www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/clin/womct_femec_f.html

Ligne directrice à l'intention de l'industrie. Structure et contenu des rapports d'essais cliniques ICH thème E3.
www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ich/efficac/e3_f.html

Ligne directrice à l'intention de l'industrie. Principes statistiques pour les essais cliniques ICH, thème E9.
www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ich/efficac/e9_f.html

Répertoire d'essais cliniques au Canada, géré par une société privée; l'inscription d'un essai clinique est payant.
<http://www.myhealthcanada.com/index2.html>

Politique de Santé Canada en matière d'analyse entre les sexes.
www.hc-sc.gc.ca/hl-vs/women-femmes/gender-sexe/policy-politique_f.html

Stratégie pour la santé des femmes de Santé Canada.
www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/pubs/strateg-women-femmes/strateg_f.html

Infofiches sur la santé des femmes.
www.hc-sc.gc.ca/hl-vs/women-femmes/fi-if/index_f.html

http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/contact/index_e.html

Bureau pour la santé des femmes et l'analyse comparative entre les sexes
www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/branch-dirgen/hpb-dgps/pppd-dppp/bwhga-bsfacs/index_f.html
Direction des politiques et de la planification stratégique, Direction générale des produits de santé et des aliments. « Presentation to Advisory Committee on Management. Disclosure of clinical trials information through public registries- Implications for Health Canada », 30 septembre 2004. DOCUMENT PROTÉGÉ.

IRSC

Intégrer les concepts biologiques de sexe et de genre à la recherche en santé. Institut de la santé des hommes et des femmes, rapport final, printemps 2004.
www.cihr-irsc.gc.ca/f/26829.html

Autres

Kaplan, W. et R. Laing R. *Priority Medicines for Europe and the World Project "A Public Health Approach to Innovation*, Organisation mondiale de la Santé, novembre 2004.
mednet3.who.int/prioritymeds/report/final18october.pdf
(Voir le chapitre 7.4 : « Pharmaceuticals and Women »)

Institut national du cancer du Canada, Groupe des essais cliniques.
www.ctg.queensu.ca/public/Clinical_Trials/clinical_trials_ph3_ind.htm

Répertoire Ontario Cancer Trials.
(permet de faire des recherches sur les essais cliniques en cours)
www.ontariocancertrials.ca/

Institut national du cancer du Canada, *Statistiques canadiennes sur le cancer*.
www.ncic.cancer.ca/ncic/internet/standard/0,3621,84658243_328386486_langld-fr,00.html

Bureau du vérificateur général du Canada. www.oag-bvg.gc.ca/

Remerciements

Plusieurs collègues et amies ont contribué de différentes façons à la rédaction de ce rapport et certaines méritent une reconnaissance toute spéciale. (Bien sûr, je prends l'entière responsabilité de toute erreur ou omission). Dans un premier temps, j'aimerais remercier tout particulièrement Elizabeth Turner pour son travail consciencieux et réfléchi, grâce auquel le projet s'est maintenu dans la bonne voie. Merci également à Cassy Robinson-Cohen et Stephanie Lloyd : leur précieux soutien a permis de mener celui-ci à terme. Diane Saibil et Anne Rochon-Ford ont été une source inépuisable d'appui et d'idées à toutes les étapes de la rédaction; j'ai apprécié leur humour et leur patience au plus haut point. Merci aux membres du comité de coordination de l'APSF qui ont su, comme toujours, partager leur expertise avec générosité. Enfin, j'aimerais remercier nos traductrices : Margot Lacroix et Dominique Joly.

Commandes

Par Internet : www.whp-apsf.ca/fr/index.html

ou, sans frais, auprès du :

Réseau canadien pour la santé des femmes

419, avenue Graham, bureau 203

Winnipeg (Manitoba)

Canada R3C 0M3

Tél. : (204) 942-5500

Télécop. : (204) 989-2355

Ligne d'information (sans frais) : 1 888 818-9172

ATS (sans frais) : 1 866 694-6367

cwhn@cwhn.ca

Action pour la protection de la santé des femmes

C.P. 291, succursale Q

Toronto (Ontario)

Canada M4T 2M1

whp-apsf@web.ca

www.whp-apsf.ca