

Aurel C ALLABI¹
BADIROU AGUEMON²
Jolyane C SEGOUN¹
A N NOUDJIEGBE¹
BABA-MOUSSA F³
SAADOU Issifou⁴

ANALYSE SITUATIONNELLE DE LA PRATIQUE DES ESSAIS CLINIQUES AU BÉNIN : ÉTAT DES LIEUX ET RECOMMANDATIONS

RESUME

L'objectif général de cette étude était de faire l'état des lieux sur la pratique des essais cliniques réalisés au Bénin afin de formuler des recommandations. Des entrevues individuelles semi-dirigées ont été réalisées avec les différents acteurs clés impliqués dans la réalisation des essais cliniques. Une revue documentaire a été faite afin de répertorier les textes législatifs et règlementaires encadrant les essais cliniques au Bénin. Nos principaux résultats ont montré que le nombre d'acteurs impliqués dans les essais cliniques est faible ; il n'existe pas de textes législatifs et règlementaires encadrant spécifiquement les essais cliniques ; la réglementation nationale

ne précise pas à qui revient le mandat plus global d'autorisation des essais cliniques. La régulation des essais cliniques est au mieux perçue et réduite à la fonction de revue éthique. La surveillance du déroulement des essais est quasi-inexistante. Cette étude montre la nécessité de renforcer la réglementation en matière d'essais cliniques au Bénin et d'introduire différents modules de recherche clinique dans les curricula des écoles de formation des professionnels de santé afin de promouvoir le développement des essais cliniques.

Mots-clés : Essais cliniques/ Organisation structurelle/ Recherche clinique/ Bénin.

ABSTRACT

Aim: The general objective of this study was to perform an inventory on the practice of clinical trials conducted in Benin by making recommendations. **Method:** Semi-structured individual interviews were conducted with various key players involved in conducting clinical

trials. In addition, a literature review was conducted to identify the legislation and regulations governing clinical trials in Benin. **Results:** Our main results showed that the number of players involved in clinical trials is low. There is no specific legislation and regulations governing

1- Unité de pharmacologie, Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou, Université d'Abomey-Calavi, Bénin

2- Unité d'Epidémiologie et de Santé publique, Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou, Université d'Abomey-Calavi, Bénin

3- Laboratoire de Microbiologie alimentaire, Université d'Abomey-Calavi, Bénin

4- Fondation pour la Recherche Scientifique

Correspondance: Dr Aurel Constant ALLABI

Campus du champ de Foire-FSS, 01 BP 188 Cotonou- Bénin/ : acallabi@hotmail.com

clinical trials. National regulation did not specify who had the most comprehensive mandate for authorizing clinical trials. The regulation of clinical trials is at best perceived and reduced to the ethics review function. Monitoring the progress of the clinical trials was almost non-existent. Conclusion: There is a need to strengthen

the rules governing clinical trials in Benin and to introduce different clinical research modules in the curricula of training schools for health professionals to promote the development of clinical trials.

Keywords: Clinical Trials/ Structural organization/ Clinical Research/ Benin.

INTRODUCTION

Afin de garantir l'innocuité, la sécurité et l'efficacité des produits testés et dans l'intérêt général des populations, les essais cliniques sont les projets de recherche les plus scientifiquement, réglementairement et éthiquement encadrés. Cependant, la réalisation d'essais cliniques dans les pays en développement présente souvent des problèmes significatifs d'ordre éthique, organisationnel, culturel et infrastructurel pour les chercheurs, les sociétés pharmaceutiques, les sponsors et les organismes de réglementation [Mbuagbaw L, 2011]. Malheureusement, de nombreux pays en développement ne disposent pas de législation spécifique pour la conduite des essais cliniques. Lorsqu'une législation existe, souvent elle ne précise pas à qui revient le mandat d'autoriser les essais, de procéder à la surveillance de leur déroulement et d'y mettre fin. Par conséquent, quand une autorité approuve les essais, elle procède rarement à leur suivi et inspection; la surveillance de leur déroulement est pratiquement toujours limitée [Chocarro L, 2005]. En outre, les modalités organisationnelles des essais cliniques, et les rôles des différents acteurs ne sont pas clairement perçus dans les pays en développement [Matilde C. 2011, Dièye AM, 2008]. Dans un passé non encore lointain, seulement 16% des 73 essais cliniques effectués en Afrique subsaharienne satisfaisaient les principes éthiques internationaux [R.L. Sheets et

al. 2016, Matilde C. 2011]. Pour exemple seulement 56% de 670 chercheurs de pays en développement avaient rapporté que leurs travaux avaient été revus par le Ministère de la Santé ou par un comité institutionnel de protection des personnes [Hyder AA, 2004]. Ailleurs en Inde par exemple, trois quarts des commissions d'éthique ne suivaient pas les lignes directrices prescrites, et des conflits d'intérêt ne pouvaient être exclus pour la moitié d'entre elles [Mudur G, 2005]. Enfin, une recherche plus récente effectuée en Inde, au Brésil, en Argentine et au Pérou avait observé les carences de contrôle des essais cliniques, aussi bien de la part des autorités de régulation que de celle des commissions d'éthique dans les pays concernés [van Huijstee M, 2011].

Ainsi plusieurs données semblent indiquer que des essais cliniques peuvent être conduits dans les pays en développement sans garantie de respect des exigences scientifiques et éthiques, ni de suivi et surveillance réglementaire. Ceci constitue, d'une part, un risque pour la sécurité sanitaire des participants de recherche. D'autre part, cette situation peut constituer une menace à l'intégrité scientifique des données cliniques qui sont par la suite soumises à une évaluation en vue de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché. Par ailleurs, le Bénin semble abriter moins d'essais cliniques comparés à certains pays de la sous-région.

A titre indicatif, en octobre 2015, le Bénin avait 29 essais cliniques actifs contre 106 pour le Ghana, 103 pour le Burkina Faso, 102 pour le Mali, 82 pour le Nigéria, et 57 pour le Sénégal [U.S.NIH, 2015].

Toutes ces raisons ont motivé l'analyse de la pratique des essais cliniques au Bénin afin de faire un état des lieux et formuler des recommandations.·

MATÉRIEL ET MÉTHODES

La collecte des données s'est faite par l'analyse de documents pertinents et des entrevues individuelles semi-dirigées avec les acteurs clés impliqués dans la réalisation des essais cliniques au Bénin.

Nous avons mené des entrevues individuelles semi-dirigées de 30 à 45 minutes avec les différents acteurs concernés, de Juillet à Septembre 2015 à Cotonou (Bénin). A cet effet, une grille d'entrevue a été conçue respectivement pour chaque catégorie d'acteur : les comités d'éthique ; les autorités sanitaires nationales ; les investigateurs d'essais cliniques ; les moniteurs d'essais cliniques. Les entrevues ont été dans un premier temps, enregistrées à l'aide d'un magnétophone avec le consentement des personnes et nous nous sommes engagés auprès d'elles à garantir l'utilisation confidentielle de l'information qu'elles ont fournie. Dans un second temps, les entrevues ont été transcrites verbatim sur les fiches d'enquête prévues à cet effet.

Au total, 16 acteurs dont 10 investigateurs, 2 moniteurs, 2 comités d'éthique et 2 autorités sanitaires nationales, ont participé à l'enquête. Ceux-ci représentaient, d'une part, les acteurs impliqués dans le processus de revue des essais cliniques et, d'autre part, les personnes ressources les plus

susceptibles d'éclairer sur la dynamique des essais cliniques au Bénin.

Une recherche documentaire a eu lieu auprès des différents acteurs interrogés et sur les sites internet des structures concernées. Les documents ont été examinés pour identifier, analyser et comprendre les missions des différentes autorités, leurs rôles respectifs ainsi que l'existence ou non de normes applicables aux essais cliniques, afin d'analyser les forces, faiblesses, menaces et opportunités de la pratique des essais cliniques au Bénin.

L'exploitation des données de l'enquête a été faite de façon anonyme. La méthodologie utilisée pour le traitement des données a été celle des fréquences de citation ainsi que le calcul des pourcentages de citation. Ainsi chaque type de réponse a été décompté minutieusement. Les données relatives à la pratique des essais cliniques au Bénin ont été comparées aux normes suggérées par l'International Conference on Harmonization [ICH, 1996].

Le projet de recherche a été approuvé par le comité d'éthique de la recherche de l'Institut des Sciences Biomédicales Appliquées (Avis N°64 du 23/06/2015 du CER-ISBA). Le consentement éclairé a été obtenu de chaque participant d'étude avant l'entrevue.

RESULTATS

RESSOURCES HUMAINES ET INSTITUTIONNELLES

Les 10 investigateurs interviewés étaient tous des médecins. Selon leur grade, 3 investigateurs étaient Maîtres de Conférences, 2 étaient Chargés de recherche et 1 était Directeur de recherche. La plupart des investigateurs ont dit avoir acquis leurs compétences

par leur expérience professionnelle en tant qu'investigateur principal et / ou co-investigateur avec en plus, au moins une formation complémentaire dans le domaine. La distribution des investigateurs ou co-investigateurs suivant la nature des formations complémentaires ou expérience est présentée par la figure 1.

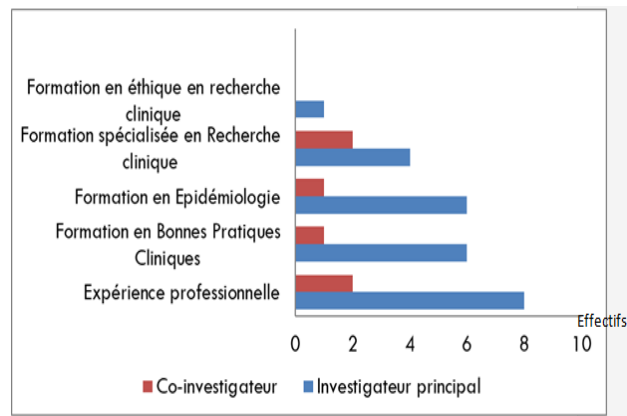


Figure 1 : Qualification des investigateurs des essais cliniques

Les 2 moniteurs ont dit avoir acquis leurs compétences en essais cliniques par leur expérience professionnelle, en plus d'une formation spécialisée en recherche clinique et d'une formation en Bonnes Pratiques Cliniques (BPC). Quant aux promoteurs des essais cliniques, Ceux cités par les investigateurs, étaient les industries pharmaceutiques et l'Institut de Recherche pour le Développement (respectivement 26,66% et 26,66%), suivis d'autres organismes internationaux (20%). Cependant, on peut noter des promoteurs locaux jouant un rôle dans la promotion de la santé publique tels que les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose et le paludisme, la direction des services de santé des armées et le ministère en charge de la santé, contribuant chacun à

6,67%. Le dispositif légal et réglementaire relatif à la recherche en santé (tableau) a facilité la création des comités d'éthique, maillons indispensables à la conduite des essais cliniques. Il existe quatre comités d'éthique au Bénin. Le Comité National Provisoire d'Ethique pour la Recherche en Santé du Bénin (CNPERS) créé en 2007 qui est devenu le Comité National d'Ethique pour la Recherche en santé au Bénin (CNERS) en 2013. Il existe trois autres comités d'éthiques institutionnels que sont le Comité d'Ethique de la Faculté des Sciences de la Santé créé en 1998, le Comité d'Ethique du Service de Santé des Armées créé en 2006 et le Comité d'Ethique de l'Institut des Sciences Biomédicales Appliquées (CER-ISBA) créé en 2010. Différents scénarii d'approbation des essais

cliniques au Bénin ont été recensés. Ils sont la résultante de l'association ou non de : l'avis favorable du comité d'éthique, l'autorisation administrative du Ministre en charge de la santé et l'autorisation d'importation des médicaments expérimentaux.

Tableau Principaux textes régissant la recherche en santé au Bénin

Type	Année	Source	Libellé
Loi	2010	Présidence de la République	Loi N°2010-40 du 8 décembre 2010 portant code d'éthique et de déontologie pour la recherche en santé en République du Bénin
Décret	2013	Présidence de la République	Décret N°2013-48 du 11 février 2013 portant composition, attributions et fonctionnement du CNERS
Arrêté	2007	Ministère de la Santé	Arrêté N°11434/ MS/ DC/SGM /CTJ/ DFRS/SA du 3 décembre 2007 portant création, attributions, composition et fonctionnement du Comité National Provisoire d'Ethique pour la Recherche en Santé (CNPERS)
	2010	Ministère de la Santé	Arrêté N°0317/ MS/ DC/ SGM/CTJ/DRS / CNPERS/SA du 20 janvier 2010 portant approbation du règlement intérieur du CNPERS
	2014	Ministère de la Santé	Arrêté N°316/MS/DC/SGM/CTJ/DRF/SA du 30 septembre 2014 portant nomination des membres du CNERS
	2014	Ministère de la Santé	Arrêté N°019/MS/DC/SGM/CTJ/DRF/SA du 11 février 2015 portant nomination des membres du secrétariat du CNERS
	2015	Ministère de la Santé	Arrêté N°019/MS/DC/SGM/CTJ/DRF/SA du 11 février 2015 portant nomination des membres du secrétariat du CNERS

GESTION DES ESSAIS CLINIQUES

Les essais cliniques ont porté principalement sur la phase III qui est la plus réalisée (50%), suivie par la phase IIb (21,43%) [Figure 2].

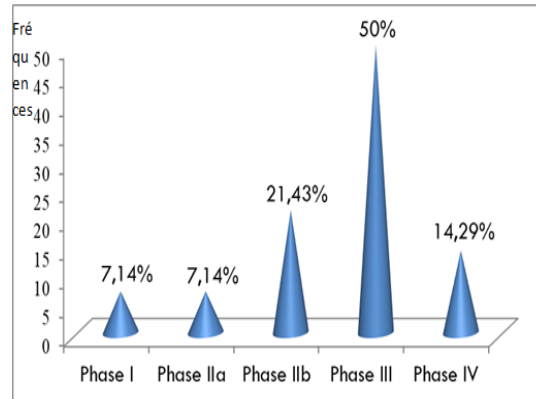


Figure 2 : Les principales phases d'essais cliniques réalisés au Bénin, n=14

Les essais cliniques réalisés au Bénin concernaient principalement les médicaments (7/12 soit 58,34%) suivis des vaccins (2/12 soit 16,67%). Les autres interventions concernaient le dispositif médical (1/12), le test de diagnostic (1/12)

et le changement dans les protocoles de soins (1/12). La pathologie sur laquelle portait les essais cliniques était le paludisme (46,16%), suivie par le VIH-SIDA (30,77%) [Figure 3].

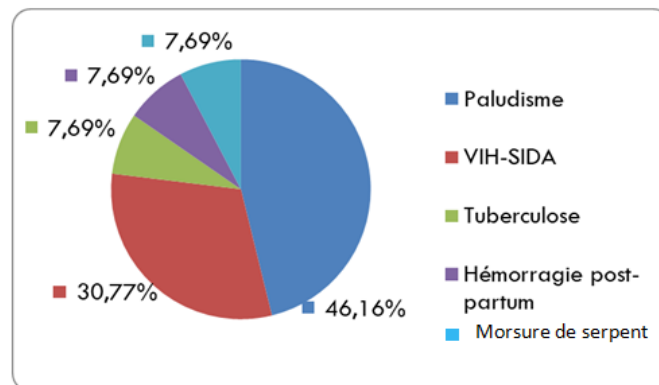


Figure 3 : Les principales pathologies concernées par les essais cliniques réalisés au Bénin, n=13

La plupart des investigateurs (7/10) ont énuméré comme mesures de gestion des événements indésirables graves : la notification au sponsor dans les 24 heures, la notification au comité d'éthique et la prise en charge du participant. Deux

investigateurs ont évoqué la notification au sponsor dans les 24 heures et la prise en charge du patient. Un seul investigateur avait évoqué comme unique mesure la prise en charge du patient.

DISCUSSION

Ce travail fait le point de ce qui reste à faire pour améliorer l'organisation structurelle et promouvoir les essais cliniques dans les pays en développement comme le Bénin.

Nos résultats montrent, d'une part, que nos moniteurs possèdent les formations nécessaires pour assurer la surveillance des essais cliniques au Bénin et, d'autre part, que nos investigateurs possèdent les connaissances, formations et expériences nécessaires, respectent et appliquent les règles éthiques et les bonnes pratiques cliniques pour diriger la réalisation d'essais cliniques au Bénin. Néanmoins, il est constaté que le nombre d'acteurs impliqués dans les essais cliniques est très faible. Ceci pourrait être lié en partie à un déficit de formation en essais cliniques pour les médecins praticiens hospitaliers. Il est souhaitable d'inclure une telle formation dans le cursus des études de médecine et de pharmacie ou dans le cadre des formations continues aux professionnels de santé. Cela devrait permettre une appropriation par les Africains de l'essai clinique, comme l'a écrit Chippaux [2005] pour la satisfaction des besoins spécifiques de santé publique sur le continent. Le développement de la recherche clinique devrait contribuer aussi à une meilleure valorisation de la pharmacopée traditionnelle. Le programme conjoint OMS/TDR et EDCTP contribuent par exemple à faire acquérir des compétences dans le domaine de recherche clinique afin de développer les capacités dans les pays en développement.

Notre étude a montré que les industries pharmaceutiques et l'IRD (respectivement 26,66% et 26,66%) étaient les principaux promoteurs des essais cliniques réalisés au Bénin. En effet, pour des pathologies comme le paludisme et la tuberculose qu'on trouve

surtout dans les pays en développement, l'industrie pharmaceutique est obligée de faire des essais dans ces pays pour pouvoir recruter de manière relativement facile les patients [Matilde C. 2011 ; Petryna A., 2009]. L'IRD, quant à lui, est un organisme public français qui participe à des recherches scientifiques et techniques par le biais d'accords signés entre la France et certains pays en développement. Dans ce cadre, les investigateurs locaux peuvent bénéficier d'un renforcement des compétences.

Les principales maladies concernées par les essais cliniques au Bénin étaient le paludisme (46,16%) suivi du VIH-Sida (30,77%). Cette proportion élevée d'essais cliniques sur le paludisme s'expliquerait par le fait qu'il est plus facile de recruter un grand nombre de patients et en un temps record dans les pays de l'Afrique noire subsaharienne [Seth W et al. 2009; Molezz F, 2006]. Ces dernières années, la recherche de nouvelles molécules actives sur les parasites résistants à la chloroquine et à la sulfadoxine-pyriméthamine [Aurore O. et al 2013; Didier Ménard et al 2013 ; Ndiaye D, 2006] ont favorisé la réalisation de nombreux essais cliniques sur les dérivés de l'artémisinine et Combinaisons Thérapeutiques à base d'artémisinine [Faucher JP, 2009 ; Faye B, 2007 ; Faucher JF, 2006 ; Taylor WR, 2006], les CTA étant actuellement les traitements proposés par l'Organisation Mondiale de la Santé pour traiter le paludisme simple [OMS, 2015]. Les mêmes raisons expliqueraient la proportion élevée d'essais cliniques sur le VIH-SIDA dans les pays en développement et au Bénin en particulier. Les profils de sérotypes de VIH variables suivant les régions [ONUSIDA 2007 ; Sow PS, 2007 ; Vitiello B, 2007] et la recherche de schémas thérapeutiques efficaces avec un très faible

niveau de résistance constituent des raisons supplémentaires d'études cliniques. Par ailleurs, nos résultats mettent en exergue une absence d'investigations cliniques relatives aux produits de la pharmacopée et médecine traditionnelles au Bénin. Un développement de la recherche clinique axé sur les produits issus de la pharmacopée traditionnelle devrait permettre le regain d'intérêt pour d'autres pathologies à prévalence élevée au sein de la population noire subsaharienne telles que l'hypertension artérielle, le diabète, la drépanocytose etc...

Les textes législatifs et réglementaires ne règlementent pas spécifiquement les essais cliniques. Il n'existe pas non plus de directives nationales relatives aux essais cliniques menés au Bénin. Des directives nationales en la matière pourraient contribuer à une nette amélioration de la sécurité, la validité éthique ainsi que la fiabilité des données issues de ces essais. Les comités d'éthique se réfèrent dans ce domaine aux lignes directrices internationales applicables à la recherche utilisant des sujets humains. Or, les textes internationaux laissent soin à la réglementation et aux directives nationales d'établir des normes plus complètes, qui doivent déterminer les institutions compétentes en charge des autorisations nécessaires, du contrôle et de la surveillance.

Pour comprendre le fonctionnement de la régulation des essais cliniques au Bénin, il convient d'analyser les différents circuits d'approbation. Celle-ci montre que la structure réglementaire des essais cliniques au Bénin est irrégulière. Globalement, cinq scénarii d'approbation des essais cliniques coexistent. Cependant au-delà de la diversité des circuits, il y a une certaine évolution de la régulation des essais cliniques dans le temps. Le scénario où, à la fois, l'avis favorable du comité

d'éthique et l'autorisation administrative du Ministère de la santé sont obtenus avant la conduite de l'essai est le modèle le plus achevé puisqu'il est approuvé par toutes les autorités sanitaires adéquates. Mais en ce moment il n'est presque pas pratiqué. La régulation des essais cliniques au Bénin est au mieux perçue et réduite à la fonction de revue éthique. En effet, d'après les chercheurs, leurs projets sont évalués par les comités d'éthique dans un délai raisonnable, mais ces derniers se plaignent des délais de traitement exagérément longs de leur demande d'autorisation au Ministre de la Santé. Il en résulte que de nombreux essais sont commencés ou complétés avant même que l'autorisation administrative ne soit obtenue ou même jamais délivrée.

Aussi, le cadre réglementaire est muet sur les essais cliniques, y compris les rôles et les responsabilités des différents intervenants. L'autorité nationale de réglementation ne semble pas être consciente de sa responsabilité dans le processus d'approbation et de surveillance. Les promoteurs et les investigateurs manquent d'interlocuteurs clairement désignés par la législation nationale. En effet, selon la législation en vigueur au Bénin, aucun organisme spécifique au sein du Ministère de la Santé ne possède un mandat clair pour la réglementation et la surveillance des essais cliniques. Le cadre réglementaire ne précise pas les responsabilités des pouvoirs publics relativement aux essais cliniques ; aucune autorité n'a le pouvoir légal de réglementation pour approuver, suspendre, modifier ou arrêter un essai clinique.

La Direction des Pharmacies du Médicament et des Explorations Diagnostiques (DPMED) en tant qu'autorité compétente en charge du secteur pharmaceutique et du médicament n'est impliquée dans le processus que pour délivrer l'autorisation d'importation des

médicaments destinés aux essais cliniques. Elle n'est cependant pas impliquée dans l'autorisation et la surveillance des essais cliniques alors qu'elle est l'autorité compétente chargée de l'homologation, de l'autorisation de mise sur le marché et de la pharmacovigilance des médicaments. Aussi, la réglementation nationale ne précise pas à qui revient le mandat plus global d'autorisation des essais cliniques et les promoteurs s'adressent au comité qu'ils jugent pertinent pour l'approbation de leur projet de recherche. La surveillance du déroulement des essais est quasi-inexistante et le Ministère de la Santé ne dispose d'aucune procédure formalisée à l'intention des promoteurs d'essais. Pour cette dernière raison, il n'y a pas d'assurance que tous les essais soient soumis à une revue éthique et soient sous le contrôle des autorités nationales.

A l'issue de cette analyse, les recommandations suivantes nous paraissent nécessaires pour améliorer la pratique des essais cliniques au Bénin. Il s'agit : (i) de conduire et développer la réflexion sur les aspects réglementaires suscités relatifs aux essais cliniques et au

médicament au Bénin ; (ii) de faire participer la DPMED aux activités d'autorisation et de suivi réglementaire des essais cliniques, en y créant par exemple, un comité technique d'évaluation des demandes d'autorisation d'essais cliniques ; (iii) de créer une Agence nationale du médicament et des produits de santé ; (iv) de prendre un décret ou un arrêté portant conditions de délivrance de l'autorisation administrative des essais cliniques au Bénin ; (v) de promouvoir la recherche en pharmacopée traditionnelle ; (vi) de créer un fichier national des participants (volontaires sains et patients) aux essais cliniques ainsi qu'une base nationale de données recensant tous les essais cliniques réalisés au Bénin ; (vii) de développer une ligne d'information du public sur les résultats globaux des recherches cliniques ; (viii) d'insérer des modules d'enseignement de recherche clinique (éthique de la recherche en santé, bonnes pratiques cliniques, bonnes pratiques de laboratoire, etc...) dans les curricula des écoles de formation des professionnels de santé, afin de promouvoir les carrières dans le domaine des essais cliniques.

CONCLUSION

Notre étude a montré que le nombre d'acteurs impliqués dans les essais cliniques était très faible et qu'il n'existait pas de textes réglementant de manière spécifique les essais cliniques au Bénin. Aussi, la réglementation nationale ne précisait pas l'autorité compétente responsable de la délivrance du quitus administratif pour la conduite des essais cliniques puis la surveillance du déroulement des essais par les autorités compétentes était quasi-

inexistante. Cela montre la nécessité d'améliorer la réglementation en matière d'essais cliniques au Bénin et d'introduire différents modules de recherche clinique dans les curricula des écoles de formation des professionnels de santé afin de promouvoir le développement des essais cliniques. Un environnement simplifié et sûr pour le développement de la recherche clinique doit être créé.

Conflit d'intérêts :

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêts.

REFERENCES

- Aurore Ogouyèmi-Hounto, Nicaise Tuikue Ndam, Dorothee Kinde Gazard, Sitou d'Almeida, Lucette Koussihoude, Elvire Ollo, Carmine Azagnandji, Mourchidath Bello, Jean-Phillipe Chippaux, and Achille Massougbodji. Prevalence of the molecular marker of *Plasmodium falciparum* resistance to chloroquine and sulphadoxine/pyrimethamine in Benin seven years after the change of malaria treatment policy. *Malar J.* 2013; 12: 147.
- Didier Ménard, Frédéric Ariey et Odile Mercereau-Puijalon. Étude de la résistance de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques au sein du réseau international des Instituts Pasteur (RIIP-Palu). médecine/sciences - Inserm (2013) ; 647-655.
- Edna Kemboi. Chloroquine Resistance in *Plasmodium falciparum*. Microbiology An Evolving Science. *biol* 238. 2015.
- Chippaux JP. Médicaments sans scrupules, l'Afrique, cobaye de Big Pharma. Le Monde diplomatique 2005. Repéré à <http://www.monde-diplomatique.fr/2005/06/CHIPPAUX/12513> ; p14. Consulté le le 22/11/2014.
- Chocarro L, Folb P. Workshop on regulatory procedures for clinical evaluation of vaccines. Addis Abeba, Ethiopia, 21-23 september 2005, World Health organization.
- Dièye AM, Gueye I, Sy GY, Ndiaye M, Ndiaye-Sy A, Faye B. Essais cliniques à Dakar: enquête sur les connaissances, attitudes et pratiques des principaux acteurs sur une période allant de 2003 à 2007. *Thérapie.* 2008; 63: 89-96.
- Faucher JF, Missinou MA, Brasseur P. Treatment of paediatric malaria in Africa: act at issue. *Med Trop.* 2006; 6: 292-294.
- Faucher JP, Aubouy A, Adéothy A, Cottrelle G, Doritchamou J, Gourmel B, et al. Comparison of sulfadoxine-Pyrimethamine, unsupervised Artemether-Lumefantrine, and unsupervised Artesunate-Amodiaquine fixed-dose formulation for uncomplicated *Plasmodium falciparum* Malaria in Benin: A randomized effectiveness non inferiority trial. *J Infect Dis.* 2009; 200: 57-65.
- Faye B, Ngiaye JL, Ndiaye D, Dieng Y, Faye O, Gaye O. Efficacy and tolerability of four antimalarial combinations in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Senegal. *Malar J.* 2007; 4: 80.
- Hyder AA, Wali SA, Khan AN, Teoh NB, Kass NE. Ethical review of research: a perspective from developing country researchers. *J Med Ethics.* 2004; 30: 68-72.
- International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Guideline for Good Clinical Practice E6(R1). Geneva, Switzerland: ICH; 1996. Available from: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf. Accessed December 15, 2017.
- Kent DM, Mwamburi DM, Bennish ML, Kupelnick B, Ioannidis JP. Clinical trials in sub-Saharan Africa and established standards of care: a systematic review of HIV, tuberculosis, and malaria trials. *JAMA.* 2004; 292: 237-242.
- Matilde C. 2011. Enjeux et pratiques de la recherche médicale transnationale en Afrique: Analyse anthropologique d'un centre de recherche clinique sur le VIH à Dakar (Sénégal).
- Mbuagbaw L, Thabane L, Ongolo-Zogo P, Lang T. The challenge and opportunities of conducting a clinical trial in a low resource setting: the case of the cameroon mobile phone SMS (CAMPS) trial, an investigator initiated trial. *Trials.* 2011; 12:145.
- Molezz F, Diop A, Gaye O, Lemasson JJ, Fontenille D. Malaria morbidity in Barkedji, village of Ferlo, in Senegal Sahelian area. *Bull Soc PathExot.* 2006; 99: 187-190.
- Mudur G. India plans to audit clinical trials. *Br Med J.* 2005; 331:1044.
- Ndiaye D, Daily JP, Sarr O, Ndir O, Gaye O, Mboup S, et al. Defining the origin of *Plasmodium falciparum* resistant dhfr isolates in Senegal. *Acta Trop* 2006; 99: 106-111.
- Ntoumi F, Djimdé AA, Mbacham W, Egwang T. The importance and future of malaria research in Africa. *Am J Trop Med Hyg.* 2004; 71.
- ONUSIDA. Questions d'éthique concernant les essais cliniques VIH. Genève les 10-11 décembre 2007.
- Petryna A., 2009. — When experiments travel. Clinical trials and the global search for human subjects. Princeton University Press.

- Rebecca L. Sheets a, Tie Qun Zhou b, Ivana Knezevic. 2015 Scientific and regulatory challenges in evaluating clinical trial protocols for HIV-1/AIDS vaccines - A review from a regulatory perspective. Journal of the [International Alliance for Biological Standardization](#).2016. 90-110.
- Seth W. Glickman, M.B.A., John G. McHutchison, Eric D. Peterson, Charles B. Cairns, Robert A. Harrington, Robert M. Califf, and Kevin A. Schulman. Ethical and Scientific Implications of the Globalization of Clinical Research. The new england journal of medicine. med 360;8. 2009.
- Sow PS, Otieno LF, Bissangnene E, Kityo C, Bennink R, Clevenbergh P. Implementation of an antiretroviral access program for HIV-1 infected individuals in resource limited setting: clinical results from 4 Africans countries. J Acquir Immune Defic Syndr. 2007; 44: 262-267.
- Taylor WR, Terlouw DJ, Olliaro PL, White NJ, Brasseur P, Terkuile FO. Use of weight for-age-data to optimize tablet strength and dosing regimens for a new fixed-dose artesunate-amodiaquine combination for treating falciparum malaria. Bull World Health Organ. 2006; 84: 956-964.
- U.S. National Institutes of Health registry and results database of publicly and privately supported clinical studies of human participants conducted around the world. Disponible sur [http:// www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Consulté le 08/08/2017
- Van Huijstee M, Schipper I. Putting Contract Research Organisations on the Radar: An exploratory study on outsourcing of clinical trials by pharmaceutical companies to contract research organisations in non-traditional trial regions 2011. Disponible sur [https:// www.somo.nl/wp-content/uploads/2011/02/Putting-Contract-Research-Organisations-on-the-Radar.pdf](https://www.somo.nl/wp-content/uploads/2011/02/Putting-Contract-Research-Organisations-on-the-Radar.pdf). Consulté le 08/08/2017.
- Vitiello B, Goodkin K, Ashtana D, Shapshak P, Heseltine PN, Eaton E, et al. HIV-1 RNA concentration and cognitive performance in a cohort of HIV - positive people. AIDS. 2007; 21: 1415-1422.
- World Health Organisation (WHO). Guidelines for the treatment of malaria. 3rd edition. Disponible sur [http:// apps.who.int/iris/bitstream/10665/162441/1/9789241549127_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162441/1/9789241549127_eng.pdf). Consulté le 22/07/15.