

Faculté de santé publique

ÉTAT DE LIEUX DE LA PRATIQUE DES ESSAIS CLINIQUES EN RÉPUBLIQUE DÉMOCRATIQUE DU CONGO

Mémoire réalisé par

Thérèse MPIEMPIE NGAMASATA MALELUKA

Promoteur(s)

Professeure Annie ROBERT

Année académique 2021-2022

Master en sciences de la santé publique, finalité spécialisée

ÉTAT DE LIEUX DE LA PRATIQUE DES ESSAIS CLINIQUES EN RÉPUBLIQUE DÉMOCRATIQUE DU CONGO

Mémoire réalisé par

Thérèse MPIEMPIE NGAMASATA MALELUKA

Promoteur(s)

Professeure Annie ROBERT

Année académique 2021-2022

Master en sciences de la santé publique, finalité spécialisée

Année académique 2021-2022

In memoriam

En mémoire de Madame **Jacqueline Albertine AKARASIS INEI**, ma maman

Remerciements

Avant toute chose, j'aimerais témoigner ma reconnaissance aux diverses personnes qui, par leur soutien et leur apport, ont permis la réalisation de ce mémoire.

Je veux exprimer ma profonde gratitude à la Professeure Annie ROBERT qui, malgré ses diverses occupations, a accepté la direction de ce mémoire.

Mes remerciements s'adressent aux différents enseignants du master en Santé Publique, qui malgré la période difficile de la covid-19, ont fait le nécessaire pour assurer une bonne transmission des connaissances.

Je tiens à remercier les membres du jury qui se sont rendus disponibles en ce jour pour apprécier ce travail.

Mes remerciements également au Professeur Gauthier MESIA KAHUNU, Chef de Service de pharmacologie à la Faculté de Médecine de l'Université de Kinshasa, pour ses conseils pratiques et ses encouragements.

Merci aux professeurs Gaston TONA LUTETE, Samuel MAMPUNZA MA MIEZI, Mariano LUSAKIBANZA MANZO, Patrick MITASHI MULOPO ainsi qu'à tous les collègues de l'Unité de Pharmacologie Clinique et Pharmacovigilance de l'Université de Kinshasa pour leur encadrement et soutien.

Je remercie particulièrement les enquêteurs qui m'ont aidée à récolter les données.

Grand merci à ma sœur Ange et à Tantine Espérance, qui se sont occupées de mes enfants durant ces trois années de Master.

Je salue le soutien de mon mari Laurin MESIA auquel s'associe celui de mes quatre enfants : Laurène, Myriam, David et Jack-Gauthier ainsi que toute la famille MPIEMPIE NGAMASATA et AKARASIS, particulièrement mon père, mes frères et sœurs, cousins et cousines, oncles et tantes, neveux et nièces ainsi que ma belle-famille.

Que mes amis et connaissances qui, d'une manière ou d'une autre, m'ont aidée à finir ce master trouvent ici l'expression de ma reconnaissance.

Enfin, ce travail de mémoire de master a été rendu possible grâce au financement de Central Africa Clinical Research Network (CANTAM) appuyé par European and Developing Countries Clinical Trial Partnership (EDCTP2 - CSA2020NoE-3100-CANTAM 3) auquel nous témoignons toute notre reconnaissance.

Le plagiat

Je déclare sur l'honneur que ce mémoire a été écrit de ma plume, sans avoir sollicité d'aide extérieure illicite, qu'il n'est pas la reprise d'un travail présenté dans une autre institution pour évaluation, et qu'il n'a jamais été publié, en tout ou en partie.

Toutes les informations (idées, phrases, graphes, cartes, tableaux...) empruntées ou faisant référence à des sources primaires ou secondaires sont référencées adéquatement selon la méthode universitaire en vigueur. Je déclare avoir pris connaissance et adhérer au Code de déontologie pour les étudiants en matière d'emprunts, de citations et d'exploitation de sources diverses et savoir que le plagiat constitue une faute grave sanctionnée par l'Université catholique de Louvain.

Table des matières

CHAPITRE I : Généralités	3
1.1. Définition	3
1.2. Historique	3
1.3. Classification des essais cliniques	4
1.3.1. Le développement du médicament	4
1.3.2. La méthodologie de recherche	5
1.4. Les différents acteurs d'un essai clinique	7
1.4.1. Le promoteur/le sponsor	7
1.4.2. L'investigateur	8
1.4.3. Le moniteur	8
1.4.4. Le comité d'éthique (CE)	9
1.4.5. Institutions/site des essais cliniques	9
1.4.6. Autorité de réglementation	9
1.4.7. Comité de surveillance de suivi des données/Data Safety Monitoring Board (DSMB)	10
1.4.8. Participant	10
1.4.9. Gestionnaire des données/data manager	10
1.5. Les différents documents de l'étude	11
1.5.2. Protocole	11
1.5.3. Brochure de l'investigateur	11
1.5.7. Les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC)	12
1.6. Déroulement d'un essai clinique (18)	12
1.6.1. Mise en place	12
1.6.2. La phase active de l'étude	13
1.6.3. La phase de clôture de l'étude	13
CHAPITRE II : Méthodologie	15
2.1. Population d'étude	15

2.2. Sites de l'étude	15
2.3. Collecte des données	15
2.4. Période de l'étude	15
2.5. Échantillonnage	15
2.6. Analyse des données	16
2.7. Variables à analyser	16
2.7.1. Au niveau des différentes plateformes :	16
2.7.2. Au niveau de l'autorité réglementaire.....	16
2.7.3. Au niveau du comité d'éthique	17
2.7.4. Au niveau des investigateurs	17
2.7.5. Moniteurs :.....	17
2.7.6. Participants :.....	17
2.8. Aspects éthiques :.....	17
CHAPITRE III : Résultats	18
3.1. Plateformes des essais cliniques	18
3.1.1. ClinicalTrials. gov	18
3.1.2. Registre panafricain des essais cliniques (<i>Pan African Clinical Trial Register</i> <i>PACTR</i>).....	21
3.1.3. International Standard Randomized Controlled Trial Number (ISRCTN)...	24
3.2. Comité d'éthique	27
3.3. Autorité de réglementation pharmaceutique.....	30
3.4. Investigateurs.....	31
3.5. Moniteurs	35
3.6. Participants	37
CHAPITRE IV : Discussion	40
Plateformes	40
Du point de vue Comité d'éthique	40

Du point de vue réglementaire	42
Du point de vue investigateur.....	43
Du point de vue moniteur	44
Du point de vue participant.....	45
Limites de l'étude	46

Liste des tableaux et figures

<i>Tableau 1 : Effectifs des variables analysées au niveau du comité d'éthique</i>	27
<i>Tableau 2 : Fréquence des variables analysées au niveau des investigateurs</i>	31
<i>Tableau 3 : fréquence des variables analysées chez les moniteurs</i>	35
<i>Tableau 4 : fréquence des variables en rapport avec le participant</i>	37
<i>Figure 1 : répartition des études par province</i>	18
<i>Figure 2 : Type d'étude</i>	19
<i>Figure 3 : Différents designs d'étude</i>	19
<i>Figure 4 : Différents statuts des études</i>	20
<i>Figure 5 : Différentes sources de financement</i>	20
<i>Figure 6 : répartition par catégorie d'âge à l'inclusion</i>	21
<i>Figure 7 : Répartition de différentes études par province</i>	21
<i>Figure 8 : Différents designs d'étude</i>	22
<i>Figure 9 : Différents statuts de recrutement</i>	22
<i>Figure 10 : Différents sponsors</i>	23
<i>Figure 11 : catégorie d'âge à l'inclusion</i>	23
<i>Figure 12 : Répartition de différentes études par province</i>	24
<i>Figure 13 : différent type d'étude sur ISRCTN</i>	24
<i>Figure 14 : Différents designs d'étude sur ISRCTN</i>	25
<i>Figure 15: différents statuts de recrutement</i>	25
<i>Figure 16 : Différents sponsors d'étude sur ISRCTN</i>	26
<i>Figure 17 : catégorie d'âge à l'inclusion</i>	26

Liste des abréviations

ACNG :	Acteurs de la Coopération Non Gouvernementale
ACOREP :	Autorité Congolaise de Réglementation Pharmaceutique
BPC :	Bonnes Pratiques Cliniques
BPD :	Bonnes Pratiques de Documentation
BPL :	Bonnes Pratiques de Laboratoire
CE:	Comité d'Éthique
CIH:	Conférence Internationale sur l'Harmonisation
CIOMS:	Council for International Organizations of Medical Sciences
CNES :	Comité National d'Éthique pour la Santé
CRF:	Case Report Form
CRO:	Contract Research Organization
DNDi:	Drugs for Neglected Disease initiative
DSMB:	Data Safety Monitoring Board
ISRCTN:	International Standard Randomized Controlled Trial Number
ISF:	Investigator Site File
PATR:	Pan African Trial Register
PIP :	Plan d'Investigation Pédiatrique
SOP:	Standard Operating Procedure
RD Congo :	République Démocratique du Congo
SPIRIT:	Standard Protocols Items: Recommendations for Interventional Trials
TMF:	Trial Master File
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé

Contexte et justification

Les essais cliniques sont des études scientifiques bien structurées menées avec beaucoup de rigueur pour déterminer le meilleur traitement pour le patient enrôlé (1). C'est une étape essentielle de la médecine sans laquelle elle ne pourrait avancer (2). La conduite des essais cliniques est un facteur indispensable de la médecine basée sur l'utilisation de données probantes et elle améliore ainsi la qualité et la pratique médicale (3). Ces essais cliniques permettent de trouver les médicaments adaptés pour améliorer la prise en charge. Ils sont indispensables pour un accès précoce des patients aux innovations ainsi qu'au maintien de l'expertise des professionnels de la santé (4). Ils sont menés dans l'intérêt général des populations afin de garantir l'innocuité, la sécurité et l'efficacité des produits testés (5). Nous assistons à une augmentation du nombre d'essais cliniques conduits en Afrique, soulevant au niveau mondial un intérêt dans la mise au point des médicaments permettant de faire face aux pathologies qui sévissent de façon disproportionnée sur le continent (6). Cette étape cruciale au développement de médication doit être effectuée dans les pays du sud pour les médicaments spécifiques aux problèmes de santé que développe cette population (7).

Dans ce contexte, la République Démocratique du Congo (RD Congo) accueille de plus en plus d'essais cliniques en rapport avec les pathologies endémiques, négligées et émergentes. Ces derniers sont organisés aux endroits où la prévalence de la maladie est élevée afin de permettre un recrutement rapide. La RD Congo est un pays vaste et difficile d'accès à certains endroits, la population y est très nombreuse et diversifiée, les maladies endémiques transmissibles et non transmissibles, ainsi que les maladies tropicales négligées y sont très présentes. Et pourtant la RD Congo n'attire pas plus d'essais cliniques que certains pays africains moins pourvus si on peut le dire. On peut épiloguer sur la formation du personnel de santé en essai clinique, la législation sur le droit du patient ainsi que la notion de représentant légal qui ne sont pas clairement définies ; certains aménagements sont faits sur le terrain pour s'adapter au contexte du pays tout en veillant à ne pas s'écarter des normes internationales.

Il s'avère donc important de faire un état des lieux de ces essais pour en apprécier la pratique et dégager les gaps qui méritent d'être comblés dans l'intérêt des malades mais aussi des chercheurs congolais.

Cette étude vise à mettre en évidence les forces et les faiblesses dans le déroulement des essais cliniques en RD Congo afin de formuler des recommandations.

Objectifs :

Objectif général :

Faire un état de lieux de la pratique des essais cliniques en RD Congo.

Objectifs spécifiques :

- Faire un état de lieu des essais cliniques menés en RD Congo.
- Identifier les forces et les faiblesses des points de vue : éthique, réglementaire et organisation clinique.

CHAPITRE I : Généralités

1.1. Définition

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit un essai clinique comme : « toute étude de recherche qui affecte prospectivement les humains ou des groupes d'humains participant à une ou plusieurs interventions liées à la santé afin d'en évaluer les effets ». Ces études portent sur les médicaments expérimentaux, les vaccins, les cellules et autres produits biologiques, les dispositifs médicaux, les traitements et certaines procédures chirurgicales et d'autres traitements médicaux, les thérapies psychothérapeutiques et comportementales, les changements dans les services de santé, les stratégies de soins préventifs ainsi que les interventions éducatives (8). Ces essais cliniques évaluent les nouvelles combinaisons thérapeutiques en les comparant aux traitements existants. Ils étudient aussi les nouvelles indications des molécules déjà sur le marché.

L'objectif est d'évaluer la sécurité du médicament avant même d'attester son efficacité, d'abord chez les volontaires sains puis chez les malades. Ces études documentent la balance bénéfique/risque des médicaments. Pour l'Afrique, il est préférable d'apprécier en plus le rapport coût/efficacité(9)

1.2. Historique

L'histoire des essais cliniques est complexe et comporte beaucoup d'abus sur l'homme. Le premier essai clinique est celui conduit par le Dr. James Lind en 1741. À bord du Salisbury, il administre quotidiennement pendant 14 jours aux douze marins atteints du scorbut, un remède par paire : un citron et deux oranges, une pinte de cidre, six cuillerées de vinaigre, une pâte avec orgeat, quelques gouttes d'élixir de vitriol (acide sulfurique) et enfin une demi- pinte d'eau de mer pour les deux marins les plus atteints. La paire ayant consommé les agrumes a vu son état de santé s'améliorer. Conclusion : les agrumes sont le meilleur traitement contre le scorbut. Cette expérience a jeté les bases de la recherche clinique et de la médecine basée sur les preuves.

Le premier essai clinique randomisé est celui rapporté par le British Medical Research Council en 1948. Sir Austin Bradford Hill démontre l'efficacité de la streptomycine dans la prise en charge des patients atteints de la tuberculose pulmonaire (10). Cette étude a permis d'intégrer certaines notions dans le déroulement des études cliniques telles que les critères d'inclusion, le test pendant le screening ainsi que l'affectation des participants dans différents groupes (traité et contrôle).

Ces deux essais cliniques ouvrent une nouvelle ère dans la recherche. Ainsi, l'approche expérimentale sera privilégiée par rapport à l'approche observationnelle (10).

1.3. Classification des essais cliniques

Notre classification repose sur 2 points : le développement du médicament et la méthodologie de recherche.

1.3.1. Le développement du médicament

Le développement du médicament compte deux grandes étapes : l'étape préclinique et l'étape clinique.

1.3.1.1. L'étape préclinique

Elle reprend les différentes informations sur le parcours de la molécule avant son administration chez l'homme. Ce sont des études menées *in vivo* chez les vivants non humains. Elles vont évaluer la sécurité, l'efficacité, la bio activité ainsi que le comportement de la molécule du point de vue pharmacodynamique, pharmacocinétique et toxicologique.

1.3.1.2. L'étape clinique

Elle évalue l'innocuité et l'efficacité du médicament d'abord chez les volontaires sains puis chez les malades. Cette deuxième étape compte 4 phases :

Phase 1

Elle est réalisée chez un petit nombre des volontaires sains, sauf pour les molécules trop toxiques où les candidats médicaments sont administrés à des patients avec pathologie grave avancée. Elle a pour objectif d'évaluer l'innocuité du médicament ainsi que ses effets pharmacologiques. Elle va comparer les données de toxicité de la phase préclinique à celle des volontaires sains (1). Grâce aux études de pharmacocinétique, il est possible de démontrer que la molécule atteint la cible et peut produire un effet thérapeutique.

Phase 2

Lorsque les résultats de la phase 1 sont satisfaisants, la molécule sera administrée à un bon nombre de malades dans le but de vérifier l'effet thérapeutique de la molécule dans la pathologie ciblée. Le but est de déterminer la dose thérapeutique optimale efficace avec le moins d'effets indésirables (1). Ce sont généralement des études ouvertes avec possibilité de comparaison entre différentes formulations et/ou doses (11).

Les phases 1 et 2 sont en général réalisées dans les pays industrialisés. Elles nécessitent un équipement adapté, qui n'est pas toujours accessible dans certains pays du Sud.

Phase 3

Après une phase 2 réussie, la molécule sera administrée à un grand nombre de malades représentatifs de la population susceptible d'utiliser la molécule. Cette phase a pour objectif de comparer l'efficacité de la molécule en cours d'étude avec le traitement de référence ou un placebo. Il sera question de déterminer le profil thérapeutique de la molécule. La molécule à l'étude doit avoir une efficacité supérieure ou égale à la molécule de référence (1). Cette étape permet d'évaluer la balance bénéfique/risque, de déterminer certaines précautions d'emploi et de détecter certains effets indésirables. C'est à la fin d'une phase 3 concluante que l'industrie pharmaceutique peut soumettre les résultats, soutenus par ceux des phases précédentes, à l'autorité de régulation pharmaceutique compétente en vue de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). Un plan d'investigation pédiatrique (PIP) sera déposé au même moment pour tout nouveau médicament d'usage pédiatrique (12).

Phase 4

Les études de grande envergure sur la tolérance du médicament débutent après l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché. Elles permettent d'affiner les indications thérapeutiques et de cibler les populations particulières. Elles décèlent les interactions médicamenteuses ainsi que le comportement du médicament lors de son utilisation à grande échelle.

1.3.2. La méthodologie de recherche

Plusieurs paramètres sont pris en compte :

1.3.2.1. Le nombre de site

On distingue deux types d'essais :

- Les essais monocentriques : l'investigateur principal mène un essai dans un seul centre (site).
- Les essais multicentriques : l'essai se déroule sur plusieurs sites. Il y a généralement plusieurs investigateurs principaux qui vont chacun diriger un centre. Un même protocole sera utilisé et un coordonnateur assurera la supervision de tous les sites. Ces études permettent de généraliser le résultat et de tirer des conclusions.

1.3.2.2. L'assignation du patient à un groupe

On peut ici aussi distinguer plusieurs types d'essais :

- Les essais randomisés : les participants inclus dans une étude sont assignés dans différents groupes d'étude de façon aléatoire (randomisation). Ceci permet d'éliminer ou de réduire les biais de sélection ainsi que les écarts entre le patient dans les 2 groupes.
- Essai contrôlé : les participants sont affectés dans des groupes différents selon qu'ils reçoivent soit l'intervention (groupe expérimental), soit le placebo ou un produit de référence (contrôle). L'objectif est de comparer le résultat entre les deux groupes.
- Essai non contrôlé (ouvert) : les participants sont affectés dans différents groupes sans idée de comparaison directe avec un groupe de référence. Ils sont justifiés lorsque (1) :
 - Le pronostic est mauvais.
 - Le bénéfice est important.
 - Le traitement alternatif n'est pas disponible.
 - L'évidence est forte pour que les résultats soient acceptés en cas de succès.
 - Les effets indésirables substantiels sont absents.

1.3.2.3. L'insu du participant ou des évaluateurs

On distingue plusieurs types d'essais :

- Essai ouvert : le participant, l'évaluateur et le chercheur connaissent le traitement pris par le participant.
- Essai ouvert adaptatif : lorsque l'étude permet des ajustements préalablement prévus dans le protocole sans remettre en question la validité de l'étude. Ces changements sont introduits sans modifier l'intégrité de l'étude. Il se déroule en deux étapes : d'abord une phase exploratoire qui sera suivie par une phase de confirmation (13).
- Essai à l'aveugle : lorsque le participant, l'évaluateur ou encore le chercheur ne connaissent pas le traitement pris par le participant. Ce type d'essai permet de maintenir une certaine comparabilité des participants durant l'essai (1). Il existe ici aussi plusieurs types :
 - Essai à simple aveugle : lorsque le participant n'est pas au courant du traitement qui lui est administré.

- Essai à double aveugle : lorsque le participant et l'évaluateur ne sont pas au courant du traitement. Ce qui permet d'éliminer le biais d'interprétation.
- Essai à triple aveugle : lorsque le participant, l'évaluateur et le chercheur ne sont pas au courant du traitement.

1.3.2.4. L'affectation au traitement

On distingue plusieurs types d'essais :

- Les essais à bras parallèles : lorsqu'on administre dans chaque groupe de l'étude, soit le traitement à l'étude, soit le traitement de référence ou le placebo. Ce sont les résultats moyens de ces deux groupes qui seront comparés.
- Les essais à bras inter croisés ou cross-over : lorsque chaque groupe de participants reçoit successivement les deux traitements, mais dans un ordre différent. Ce sont les différences de moyenne qui seront comparées. Chaque patient est son propre contrôle, réduisant ainsi le nombre de patients à enrôler.

1.4. Les différents acteurs d'un essai clinique

1.4.1. Le promoteur/le sponsor

Le promoteur, ou le sponsor, est la personne physique ou morale qui décide de mener un essai clinique et qui assure sa gestion et son financement. C'est à lui que revient la propriété intellectuelle des données de l'étude.

Il a pour rôle :

- De s'assurer du respect du protocole et des bonnes pratiques cliniques.
- D'obtenir l'avis favorable du comité d'éthique et de l'autorité de réglementation avant de commencer l'étude.
- De mettre à jour les outils de travail, particulièrement la brochure de l'investigateur.
- De recruter le personnel compétent en fonction des tâches à exécuter.
- De garantir la qualité de l'essai.
- De contracter une assurance pour tout ce qui peut arriver au malade lors de sa participation à l'étude.
- De sécuriser les participants.

1.4.2. L'investigateur

L'investigateur est le prestataire de soins qualifié qui dirige et surveille la réalisation de l'essai clinique au niveau du site. Il doit justifier des compétences et d'une qualification en fonction des tâches qui lui sont assignées. Il assure la gestion et l'organisation de l'essai clinique sur le site.

Il a pour rôle :

- De respecter et de faire respecter le protocole ainsi que les principes de bonnes pratiques cliniques.
- De décrire les activités en lien avec l'affectation des différents membres de son équipe.
- D'assurer la gestion des médicaments expérimentaux sur le site, le recrutement des patients, l'administration et le recueil du consentement ainsi que la gestion des données sur le site.
- De notifier au promoteur tous faits nouveaux, tout événement indésirable grave ainsi que tout résultat d'analyse anormal.

1.4.3. Le moniteur

Le moniteur est la personne qui assure le contrôle qualité de l'essai clinique. Il est recruté par le promoteur pour aider les sites à mener l'étude conformément aux droits du patient, à la version approuvée du protocole, aux bonnes pratiques cliniques, aux exigences réglementaires applicables et aux procédures opérationnelles standards de l'essai. Il vérifie que les données reportées dans les cahiers d'observation (Case Report Form) sont identiques aux documents sources et que les documents essentiels de l'étude sont bien conservés. Il effectue principalement 4 visites :

- La visite de pré-étude : le moniteur évalue la faisabilité de l'étude sur le site sur base des éléments en sa possession.
- La visite d'initiation : le moniteur organise une visite après les premiers enrôlements pour s'assurer du bon déroulement des différentes activités. Il vérifie que tous les matériels de l'étude sont conformes, que les documents sont présents et que l'équipe est bien formée.
- La (les) visite(s) intermédiaire(s) : le moniteur vérifie que l'étude est bien conduite et les tâches bien réalisées conformément au protocole, aux SOP, aux bonnes pratiques cliniques (BPC), aux bonnes pratiques de laboratoire (BPL) et aux bonnes pratiques de documentation (BPD).

- La visite de clôture : le moniteur s'assure que tous les documents sont complétés et bien archivés, et que les médicaments restants sont détruits ou remis à la disposition du sponsor.

1.4.4. Le comité d'éthique (CE)

Le comité d'éthique est un groupe pluridisciplinaire composé d'experts indépendants qui s'assurent de la pertinence éthique d'un essai clinique. Il a pour mission de veiller à la sécurité et au bien-être des participants. Il se prononce sur le rapport bénéfice/risque et sur la capacité de l'équipe à mener un essai clinique. Il examine la validité technique du protocole ainsi que toutes les informations disponibles sur le traitement expérimental, pour ne pas exposer inutilement les participants à un quelconque risque (14). Il veille à ce que l'essai clinique soit utile pour la communauté et à ce que les participants reçoivent une information correcte, dans une langue compréhensible pour une participation consentie. À des intervalles prédéfinis, il doit recevoir une mise à jour de la progression de l'étude et de l'équipe de chercheur. Il doit être informé des événements indésirables graves.

Pour les essais avec compensation, il estime la nature de la compensation pour éviter la coercition.

1.4.5. Institutions/site des essais cliniques

L'institution ou le site est le lieu où se déroule un essai clinique. Il est choisi en fonction de sa capacité à recruter et de la prévalence de la maladie. Une accréditation est actuellement recommandée pour ces sites afin de garantir leur performance.

1.4.6. Autorité de réglementation

L'autorité de réglementation est la structure qui assure la mise en œuvre de la réglementation pharmaceutique et autorise les essais cliniques. Elle veille sur la sécurité, l'efficacité et la qualité des produits pharmaceutiques qui circulent dans le pays. La réglementation sur les essais cliniques repose sur la protection des participants. Elle s'assure que la participation aux essais cliniques soit précédée d'un consentement libre et éclairé écrit et que le participant soit libre de se retirer à tout moment.

1.4.7. Comité de surveillance de suivi des données/Data Safety Monitoring Board (DSMB)

Le comité de surveillance de suivi des données ou *Data Safety Monitoring Board* (DSMB), est un groupe constitué d'experts indépendants du promoteur et des investigateurs. Il est chargé du suivi des essais cliniques, en particulier lorsque les essais sont multicentriques et enrôlent des sujets à haut risque, ou susceptibles de développer des événements indésirables graves. Ils examinent le résultat intermédiaire des essais cliniques afin de prendre une décision pour protéger les malades. Ses membres signent une déclaration de conflit d'intérêts et acceptent de préserver la confidentialité des données provisoires (15). Ces experts veillent à la sécurité du patient, au suivi des essais cliniques et à l'intégrité scientifique de l'essai. Pour évaluer la balance bénéfique/risque, ils analysent les effets indésirables enregistrés ainsi que les données de suivi des participants. Ce rapport doit rester favorable au cours de l'étude. Ce comité peut demander l'arrêt de l'essai lorsque (16) :

- Le balance bénéfique/risque est défavorable après analyse des résultats préliminaires de sécurité.
- L'efficacité de la molécule est nettement démontrée grâce à l'analyse des résultats préliminaires d'efficacité.
- La poursuite de l'essai s'avère inutile. Lorsque l'analyse des données préliminaires démontre qu'il n'y a aucune chance réelle de démontrer des avantages à la fin de l'étude (Futilité).

1.4.8. Participant

Le (La) participant(e) est une personne saine ou malade qui répond aux critères d'inclusion et qui donne son consentement écrit pour participer à un essai clinique.

1.4.9. Gestionnaire des données/data manager

Le gestionnaire des données, ou *Data Manager*, est le personnel de l'étude chargé de la saisie et de l'enregistrement des données à partir du cahier d'observation. Il veille à la cohérence et à la qualité des données recueillies afin de permettre une bonne analyse statistique.

1.5. Les différents documents de l'étude

1.5.1. Master File, Investigators Site File (ISF) ou Classeur de l'investigateur :

Ce classeur est un dossier confidentiel dans lequel sont enregistrés, classés et stockés les documents clés de l'étude. Il est confidentiel et gardé sur le site. L'ordre de classement des dossiers est défini par l'investigateur qui en assure la mise à jour.

1.5.2. Protocole

Pour l'initiative SPIRIT (*Standard Protocol Items : Recommendations for Interventional Trials*), le protocole est un document qui reprend suffisamment de détails d'un essai clinique. Il contient plusieurs rubriques, notamment : le contexte ainsi que la justification, les objectifs, la population ciblée, les différentes interventions, le plan d'analyses statistiques, les considérations éthiques, les plans de communication et de gestion de l'étude (17). Ceci permet une uniformité dans la mise en œuvre de l'étude afin de garantir sa valeur scientifique.

1.5.3. Brochure de l'investigateur

Cette brochure est le document qui contient l'ensemble des données cliniques et non cliniques relatives aux produits de recherche. Les informations qui y figurent, permettent de mieux comprendre les variables clés ainsi que les exigences de l'étude.

1.5.4. Formulaire de consentement éclairé :

Ce formulaire est un document qui reprend succinctement certaines rubriques du protocole, notamment : l'information sur l'étude et ses implications, la participation volontaire et anonyme, les personnes de contact ainsi que les aspects financiers et les assurances. Ce document doit être signé par le participant majeur avant d'être inclus dans un essai clinique. Quant aux mineurs, c'est la personne juridiquement qualifiée qui signe les documents. En fonction de son âge, le mineur donnera son accord en signant un formulaire d'assentiment.

1.5.5. Cahier d'observation ou le formulaire de report de cas (Case Report Form)

Ce cahier est un document en format papier ou électronique qui permet de recueillir les informations sur les participants. Il doit inclure toutes les données relatives aux patients afin d'éviter de devoir recourir aux dossiers sources, ou d'avoir des données manquantes, lors de l'analyse. Du point de vue logistique, il est préférable de l'utiliser en version électronique.

1.5.6. Procédure opérationnelle standardisée (SOP)

La procédure opérationnelle standardisée est un document qui reprend de manière détaillée les instructions en rapport avec les différentes activités du site. Elle garantit l'uniformité des actes ainsi que la conformité aux bonnes pratiques cliniques et aux exigences réglementaires.

1.5.7. Les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC)

Les BPC sont l'ensemble des dispositions adoptées par l'Europe, les États-Unis et le Japon via la Conférence internationale sur l'Harmonisation (CIH) de la recherche biomédicale, qui garantissent que les informations recueillies lors d'un essai clinique sont authentiques et de qualité, et qu'elles sont obtenues dans le respect de la loi et des droits du participant.

1.6. Déroulement d'un essai clinique (18)

Nous notons trois grands temps dans le déroulement d'un essai clinique.

1.6.1. Mise en place

Elle regroupe un ensemble d'activité qui permet le recrutement des participants en vue d'un futur enrôlement. Elle commence par une évaluation de la capacité du site à mener une étude clinique. Durant cette étape, il sera question de s'assurer :

- De la qualification des différents membres de l'équipe,
- De la capacité du site à enrôler les participants,
- De la disponibilité du matériel (accréditation, calibrage, entretien),
- Du respect des BPC dans la logistique mise en place.

Après cette étape, le promoteur doit obtenir toutes les autorisations éthiques et réglementaires relatives à la réalisation de l'essai clinique (approbation du comité d'éthique et réglementaire).

Au cas où l'équipe ne dispose pas de toutes les ressources, une sous-traitance peut être organisée en interne (*Contract Research Organizations*) pour permettre le bon déroulement de l'étude. Le consentement éclairé ainsi que la fiche d'information sont rédigés et traduits en différentes langues parlées au niveau du site. Ces documents peuvent être prétestés pour s'assurer qu'ils soient bien compris. Le promoteur souscrit à une assurance obligatoire qui doit rester valide pendant toute la durée de l'étude. Une formation est souhaitable pendant la visite d'initiation pour permettre au personnel de mieux comprendre le protocole, ainsi que les différents documents de l'étude en fonction des tâches à réaliser.

Une fois toutes ces activités mises en place, le recrutement des sujets peut commencer.

1.6.2. La phase active de l'étude

Il s'agit de la partie cruciale et la plus longue de l'essai clinique regroupant plusieurs activités :

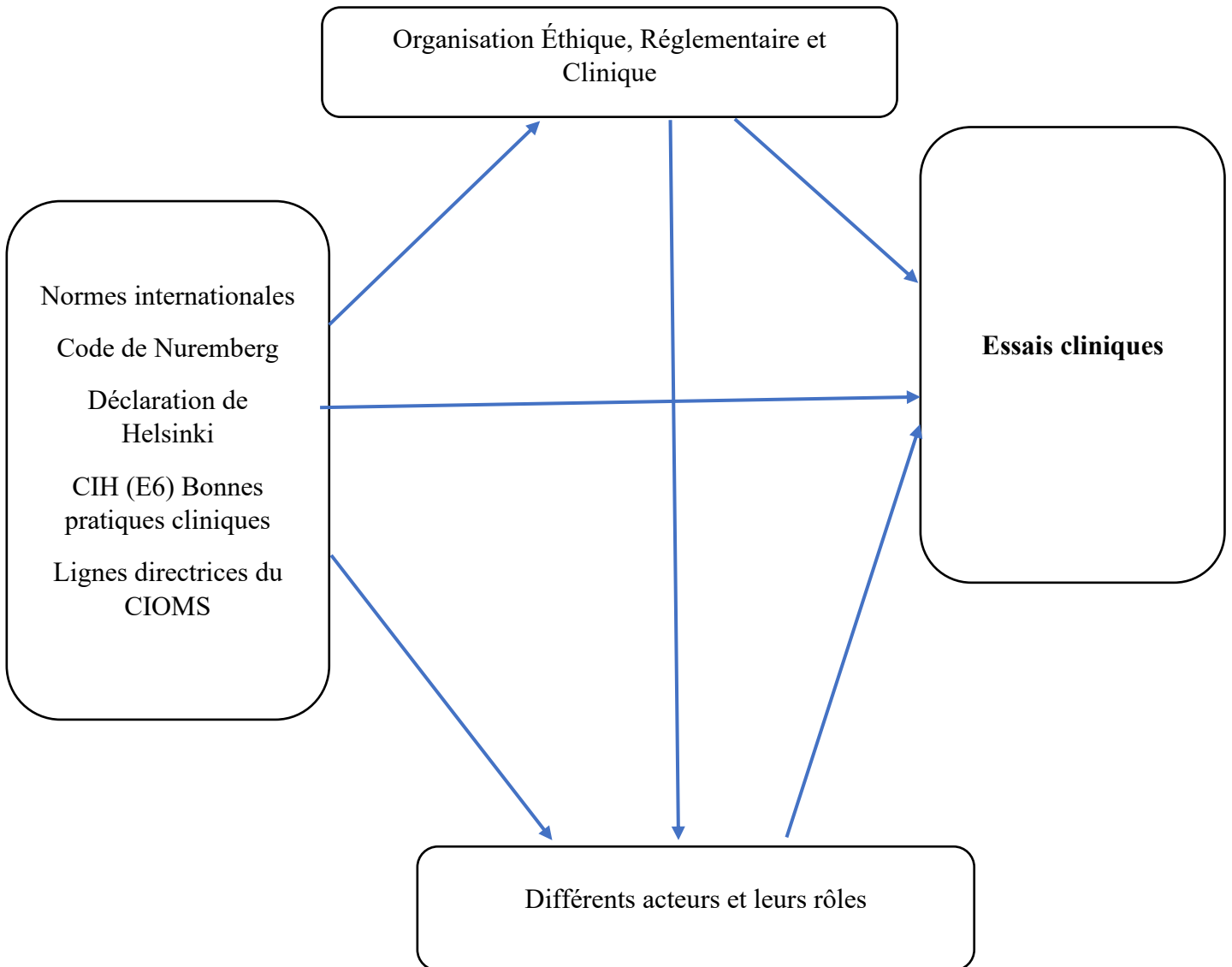
- Le screening : une présélection des participants à l'étude.
- L'enrôlement : le patient qui répond aux critères d'inclusion et qui donne son consentement peut être inclus et suivre le processus tel que décrit dans le protocole.
- L'enregistrement des données : les données des participants sont enregistrées en format papier ou électronique via le logiciel prévu par le protocole.
- Le monitoring : le moniteur passe aux intervalles prévus, vérifier la conformité et la qualité des données. Il vérifie qu'il ne comporte ni données manquantes ni erreurs, que tous les consentements sont datés et signés par les parties prenantes, que tous les événements indésirables sont bien enregistrés, que toute grossesse et/ou déviation du protocole sont rapportées dans le document prévu par l'étude, que la distribution des médicaments respecte la randomisation, que les médicaments sont conservés à la température prévue par le protocole et que les stocks sont suffisants.

1.6.3. La phase de clôture de l'étude

Elle démarre après la dernière visite du dernier participant à l'étude. On note trois points importants :

- L'archivage des données : un contrôle de qualité est effectué sur tous les documents de l'étude : sont-ils complets, toutes les violations et déviations du protocole documentées ? Ce n'est qu'après qu'intervient le gel de la base de données. Il n'est alors plus possible d'enregistrer d'autres données.
- Fermeture du site : le site sera fermé après la rédaction d'un rapport complet et d'une synthèse finale du déroulement de l'essai. Ce rapport reprend les objectifs de l'étude, le récapitulatif des sujets enrôlés, les diverses difficultés rencontrées ainsi que tout le processus de réalisation de l'étude. Enfin, l'investigateur du site complète et finalise le classeur de l'investigateur.
- Archivage de l'ensemble de la documentation : le classeur de l'investigateur qui contient l'intégralité des fichiers de l'étude est archivé. L'investigateur détient les codes d'identification des sujets pendant la période requise définie par la réglementation du pays.

Cadre conceptuel



CHAPITRE II : Méthodologie

Nous avons mené une étude transversale descriptive. La collecte des données a été effectuée à deux niveaux : Premièrement au niveau de différentes plateformes d'enregistrements des essais cliniques : *ClinicalTrials.gov*, *Pan African Trial Registrar (PATR)* et *International Standard Randomized Controlled Trial Number (ISRCTN)* pour effectuer un état des lieux des essais cliniques. Ensuite, nous avons récolté les données de terrain auprès de différents acteurs pour en évaluer la pratique.

2.1. Population d'étude

Notre population d'étude est constituée de différents acteurs d'essais cliniques : autorité de réglementation, comité d'éthique, moniteurs, investigateurs, participants aux essais cliniques, ainsi que des données d'enregistrement des essais cliniques menés en RD Congo disponibles sur les 3 plateformes citées plus haut.

2.2. Sites de l'étude

Les données d'enregistrement des essais cliniques, nous ont permis d'identifier les différentes études menées dans le pays. Ainsi, nous avons répertorié les provinces qui concentraient le plus grand nombre d'essais cliniques puis avons sélectionné 3 pôles : la capitale, une province de l'est et une province de l'ouest où nous avons collecté les données de terrain. Ainsi, nous avons enquêté dans la province du Kongo Central, du Nord Kivu et à Kinshasa.

2.3. Collecte des données

Un questionnaire anonyme a été adressé aux acteurs qui ont donné leur consentement écrit ou verbal afin de permettre la récolte d'information. Les questions sont en majorité non structurées pour laisser les enquêtés s'exprimer. Nous avons ensuite constitué des catégories pour l'analyse.

2.4. Période de l'étude

Les données de terrain ont été récoltées de mars à mi-avril 2022. La dernière extraction des données de différentes plateformes a été réalisée le 26 avril 2022.

2.5. Échantillonnage

Nous avons procédé à un échantillonnage de convenance, compte tenu du temps à notre disposition. Nous avons lancé un questionnaire en ligne via le réseau des équipes de recherche de *Drugs for Neglected Disease initiative (DNDi)* qui n'a pas donné grand-chose. Nous avons alors recruté des enquêteurs que nous avons formés pour permettre une même compréhension

de différents questionnaires. Nous avons enquêté auprès des acteurs qui étaient disponibles durant cette période, sauf pour l'autorité de réglementation qui ne compte qu'une structure.

Voici les critères d'éligibilité pour notre enquête :

Au niveau du comité d'éthique : être membre du comité d'éthique, ou travailler dans un comité d'éthique.

Au niveau de l'autorité de réglementation : faire partie du service de suivi des essais cliniques de la direction de la pharmacie, des médicaments et plantes médicinales.

Au niveau des moniteurs : avoir été une fois moniteur dans un essai clinique.

Au niveau des investigateurs : être un prestataire de soins ayant participé à un essai clinique.

Au niveau des participants : avoir participé ou avoir été tuteur d'un participant à un essai clinique. Les données étant confidentielles, nous avons interrogé les rares participants que nous avons trouvés sur le site, sauf pour la province du Nord Kivu où nous avons retrouvé les participants dans la communauté.

Comme il était parfois difficile de retrouver les enquêtés, nous avons procédé à la méthode boule de neige ou par envoi de questionnaires par mail ou WhatsApp pour les atteindre.

2.6. Analyse des données

Les données ont été enregistrées sur Excel et analysées avec le logiciel SPSS 25.

2.7. Variables à analyser

Une analyse descriptive des activités a été réalisée pour faire ressortir les fréquences, les médianes et/ou les moyennes en lien avec les objectifs du travail.

2.7.1. Au niveau des différentes plateformes :

Dénombrement des essais cliniques, localisation, types d'études, phase de l'étude, différents promoteurs ainsi que différentes catégories d'âge à l'inclusion.

2.7.2. Au niveau de l'autorité réglementaire

Existence d'un registre des essais cliniques, conditions pour une approbation réglementaire, nombre de demande d'autorisation d'importation par année, délai d'attente d'une approbation réglementaire et d'une autorisation d'importation des médicaments, Identification des canaux de diffusion sur l'organisation des essais cliniques en RD Congo, documents relatifs à l'autorisation d'importation, suivi des essais cliniques, difficultés rencontrées.

2.7.3. Au niveau du comité d'éthique

Existence, qualification des membres, calendrier d'activité, mode de financement, délai d'attente d'une approbation, compétences de l'équipe de suivi post approbation, critères pour décider du montant relatif à la compensation pour les participants, coût d'une demande d'approbation, moyenne de demande annuelle, produits en étude et différents types de promoteur.

2.7.4. Au niveau des investigateurs

Qualification et expérience dans les essais cliniques, niveau de connaissance en BPC, gestion du consentement éclairé et des événements indésirables, suivi des participants enfin la tâche la plus difficile dans le déroulement d'un essai clinique.

2.7.5. Moniteurs :

Qualification ou formation des différents moniteurs, difficultés soulevées lors du monitoring liées à la randomisation, au remplissage des consentements éclairés et du cahier d'observation (CRF), compréhension du protocole, au respect des procédures (SOP) et au rapportage des événements indésirables.

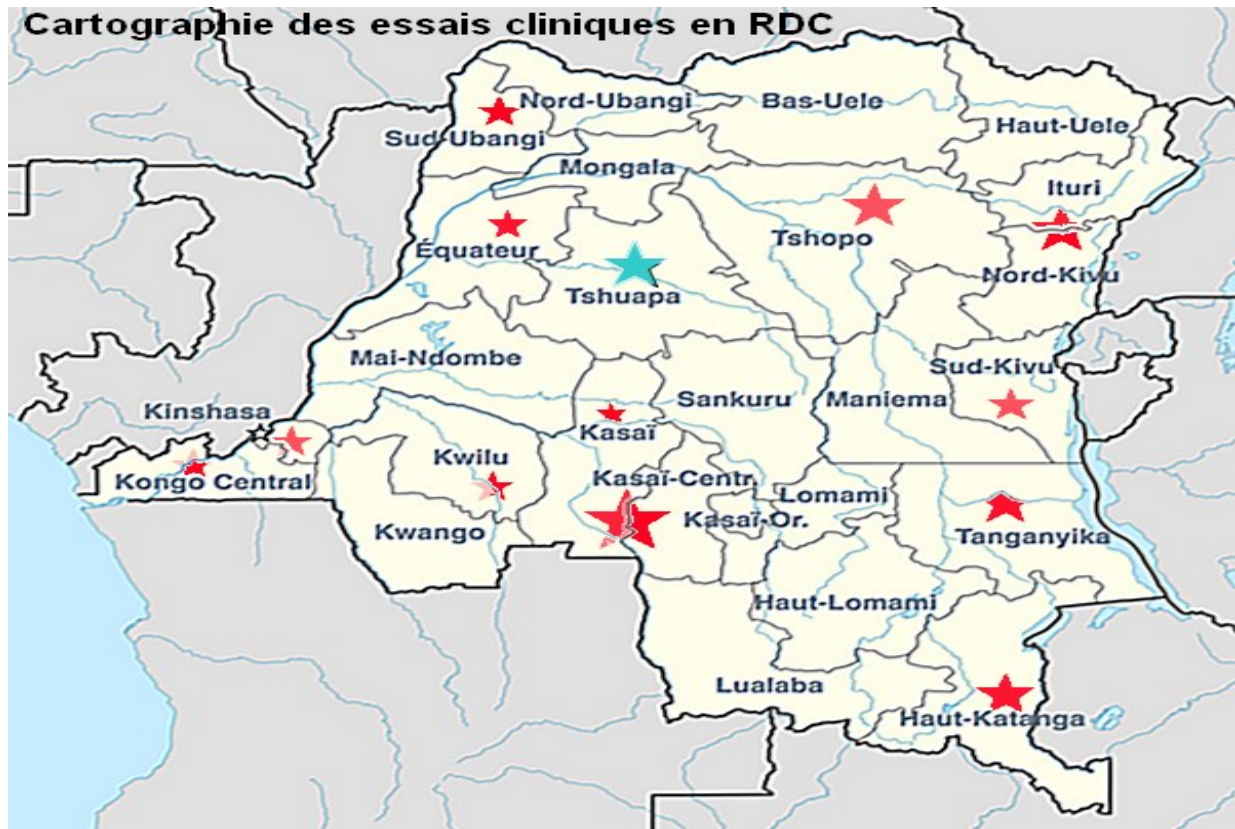
2.7.6. Participants :

Accessibilité au site d'essai clinique, revenu du participant, canal de diffusion d'information sur la tenue des essais cliniques, niveau de compréhension du consentement éclairé ainsi que la posture du participant lors de son adhésion à l'étude.

2.8. Aspects éthiques :

Le protocole a obtenu une approbation du Comité National d'Éthique de la Santé congolaise avec comme référence 329/CNES/BN/PMMF/2022 du 23/02/2022. Un consentement éclairé écrit ou verbal était obtenu des répondants avant la récolte d'information.

CHAPITRE III : Résultats



Source : <https://www.diku-dilenga.org/nouvelles-provinces-de-la-republique-democratique-du-congo/s>

3.1. Plateformes des essais cliniques

3.1.1. ClinicalTrials.gov

Nous avons dénombré 117 essais cliniques se déroulant en RD Congo sur les 13 650 enregistrés en Afrique.

3.1.1.1. Répartition des études par province

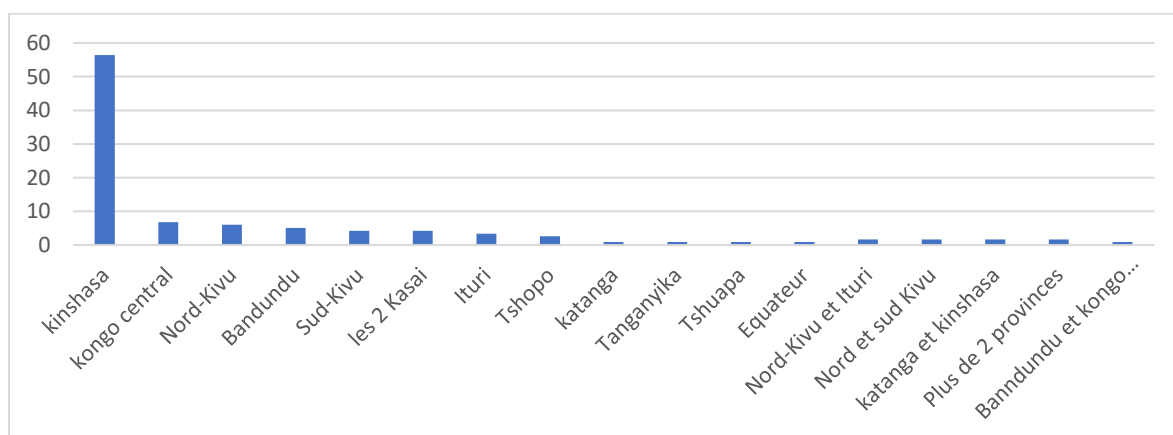


Figure 1 : répartition des études par province

56% des études sont menées dans la ville province de Kinshasa, suivi par la province du Kongo central (7%) et celle du Nord Kivu (6%).

3.1.1.2. Type d'étude

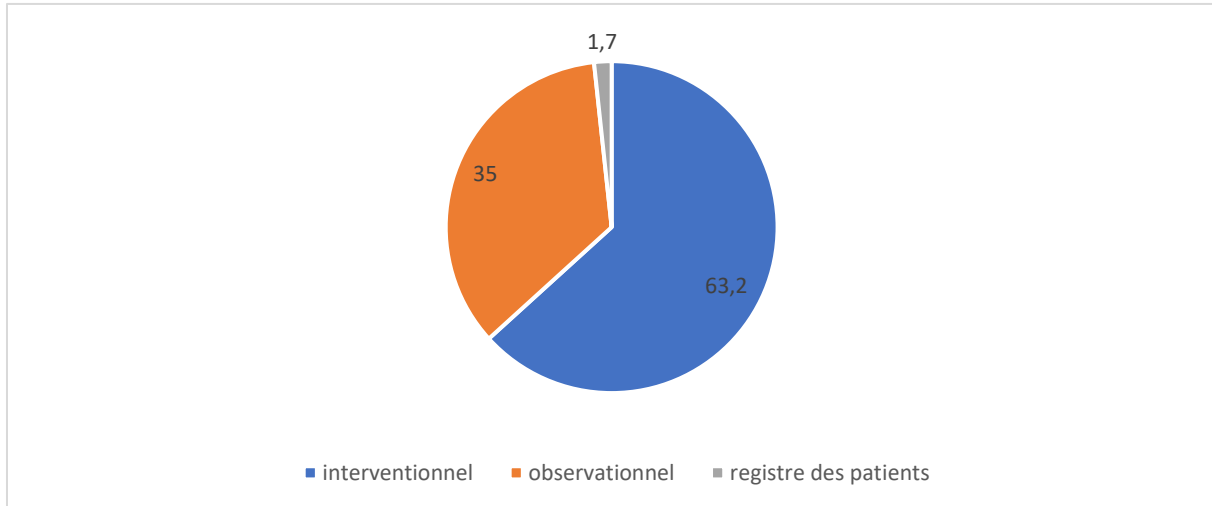


Figure 2 : Type d'étude

63% des études sont de type interventionnel, 35% observationnel et 2% basé sur le registre des patients.

3.1.1.3. Design des études

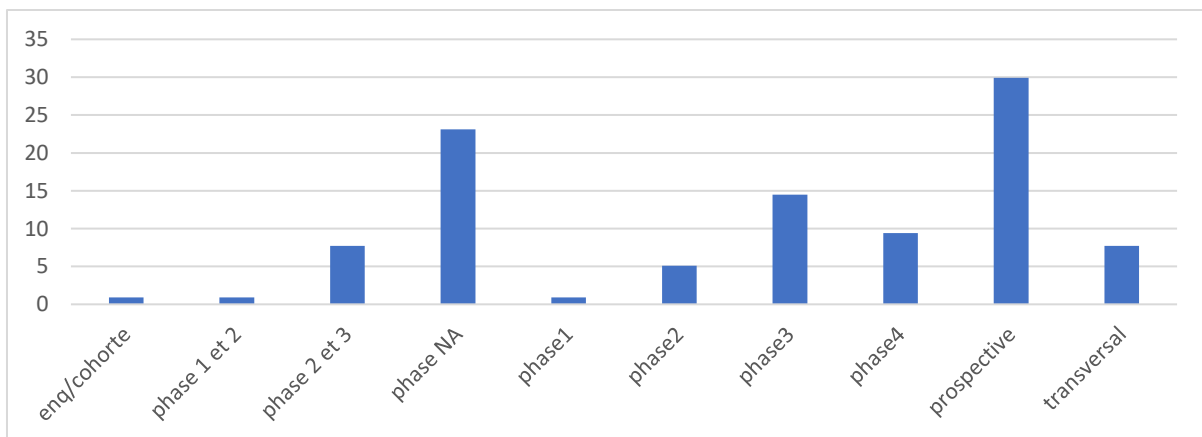


Figure 3 : Différents designs d'étude

36% des études interventionnelles sont des phases non applicables, 23% de phase 3 et 15% de phase 4. On note aussi des études de phases 1 et/ou 2 essentiellement des études de pharmacocinétique et de pharmacodynamie des molécules qui ciblent les pathologies suivantes : paludisme, drépanocytose, trypanosomiase humaine africaine et l'onchocercose ainsi que des études d'efficacité, d'innocuité et de tolérance des différentes doses. Quant aux

études observationnelles : 76% sont des études de cohortes prospectives et 22% sont des études transversales.

3.1.1.4. Statut des études

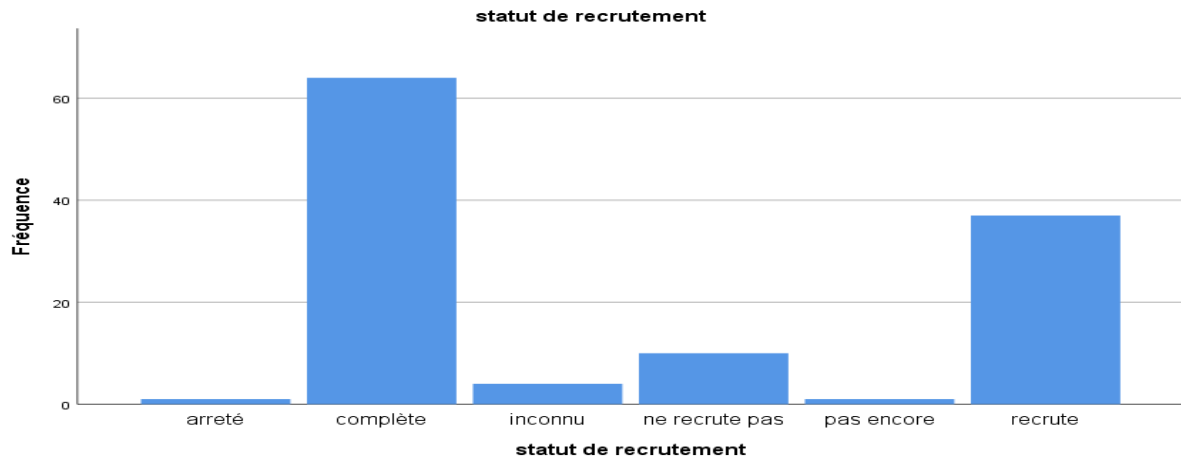


Figure 4 : Différents statuts des études

55% d'études enregistrées sont terminées et 32% sont en phase de recrutement.

3.1.1.5. Source de financement

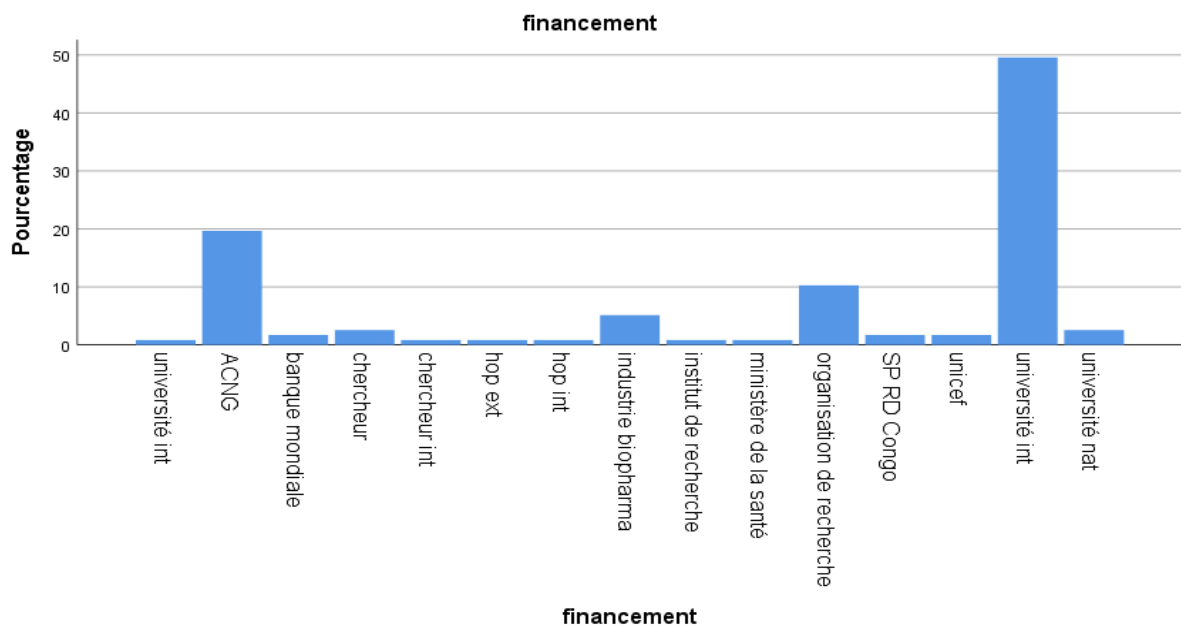


Figure 5 : Différentes sources de financement

Les universités extérieures de la RD Congo financent 50% des études, suivies des Acteurs de la Coopération non gouvernementale (20%) et des organisations internationales de recherche (10%). Les ressources nationales comptent pour 8% dans le financement des essais cliniques.

3.1.1.6. Catégorie d'âge à l'inclusion

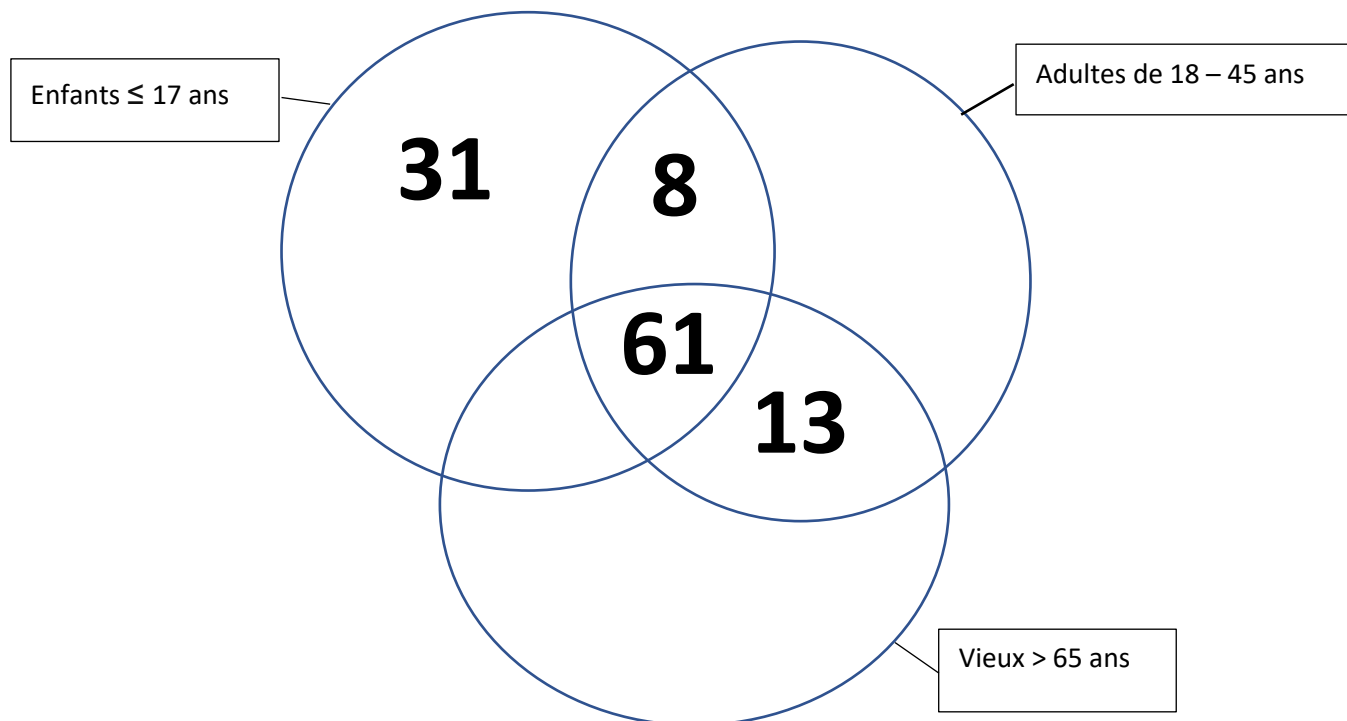


Figure 6 : répartition par catégorie d'âge à l'inclusion

85% des études incluent des enfants, 74% incluent des adultes, 63% incluent les 65 ans et plus et 52% incluent des participants de tout âge.

3.1.2. Registre panafricain des essais cliniques (*Pan African Clinical Trial Register PACTR*)

Sur cette plateforme, 23 études enregistrées sont menées en RD Congo.

3.1.2.1. Répartition des essais cliniques par province

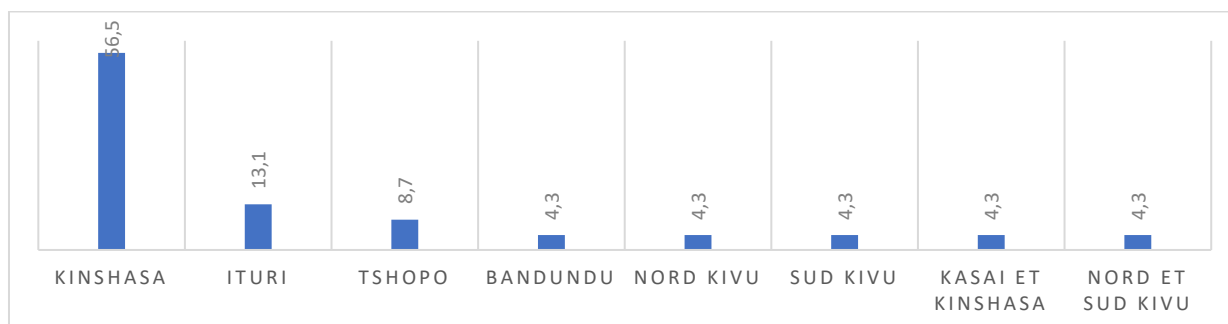


Figure 7 : Répartition de différentes études par province

57% des études menées en RD Congo enregistrées sur le registre panafricain d'essais cliniques se déroulent à Kinshasa.

3.1.2.2. Type d'étude

Nous avons noté que toutes les études inscrites (100%) sont de type interventionnel.

3.1.2.3. Design des études

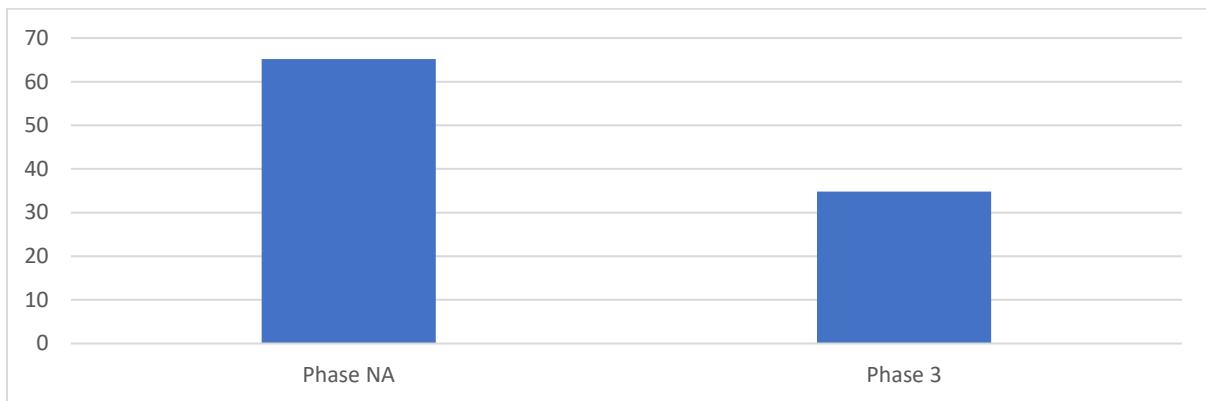


Figure 8 : Différents designs d'étude

65% des études sur cette plateforme sont de phase non applicable et les autres sont de phase 3.

3.1.2.4. Statut de recrutement

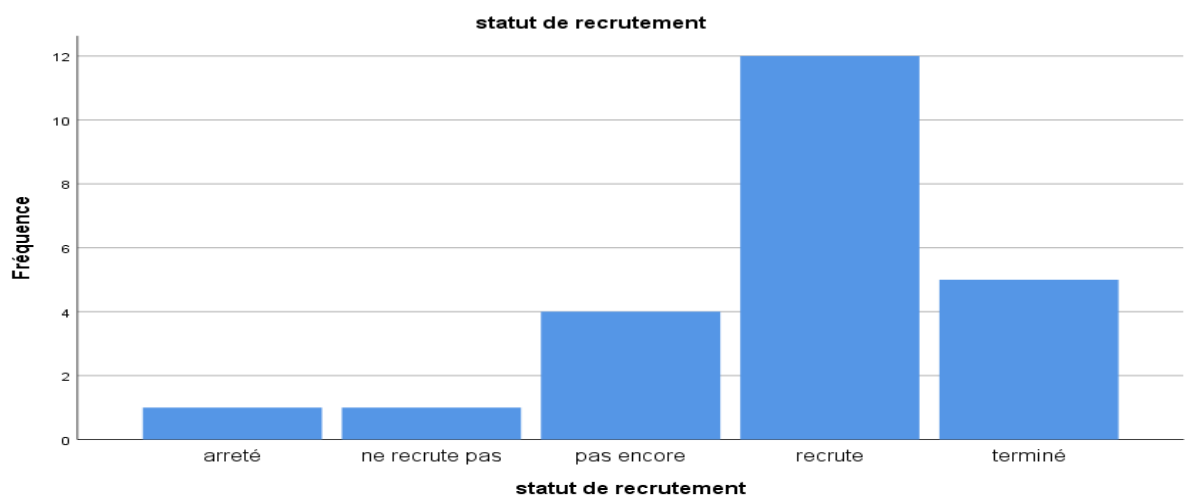


Figure 9 : Différents statuts de recrutement

52% des études sont en phase de recrutement, 22% sont terminées et 17% ne recrutent pas encore.

3.1.2.5. Source de financement

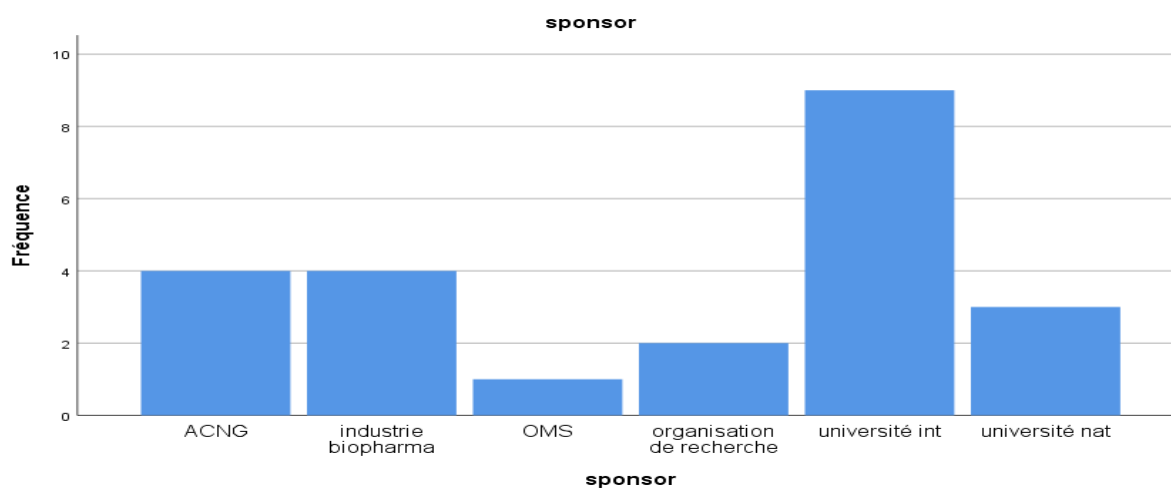


Figure 10 : Différents sponsors

39% des études ont pour sponsor les universités internationales, 35% bénéficient de financements répartis entre les Acteurs de la Coopération non gouvernementale (ACNG) et les industries biopharmaceutiques. Les universités locales n'interviennent qu'à hauteur de 13%.

3.1.2.6. Catégorie d'âge à l'inclusion

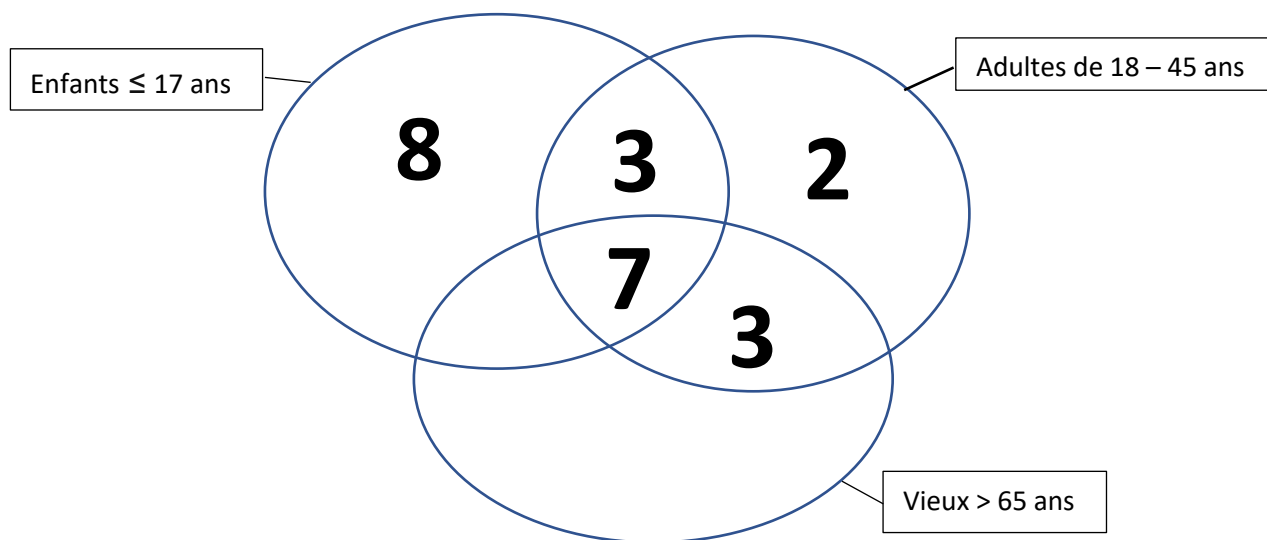


Figure 11 : catégorie d'âge à l'inclusion

78% des études incluent des enfants, 65% incluent des adultes, 44% incluent des personnes âgées et 30% incluent des participants de tout âge.

3.1.3. International Standard Randomized Controlled Trial Number (ISRCTN)

Nous avons répertorié 28 études conduites en RD Congo enregistrées sur ce site.

3.1.3.1. Répartition des essais cliniques par province

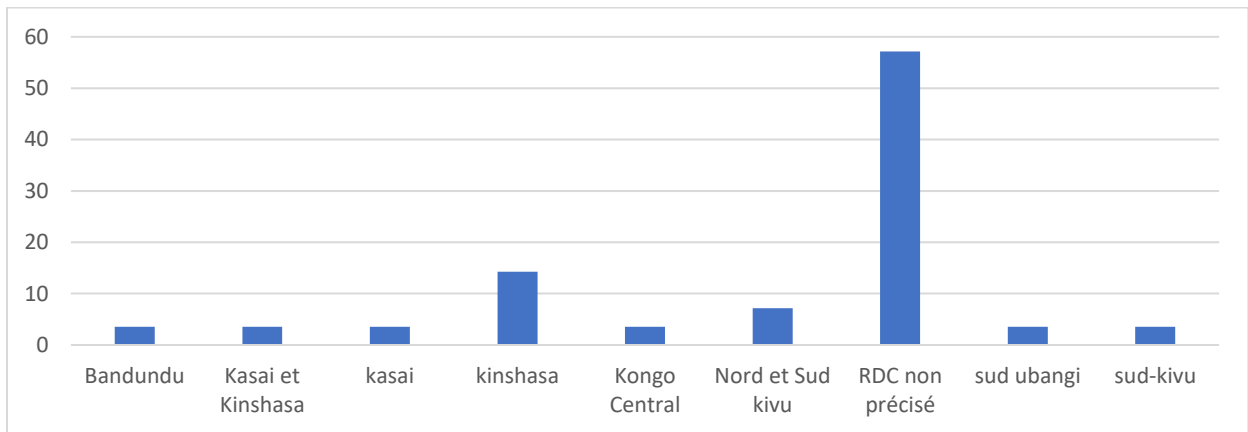


Figure 12 : Répartition de différentes études par province

57% des études inscrites sur cette plateforme n'ont pas précisé leur localisation. Néanmoins, 14% se déroulent à Kinshasa.

3.1.3.2. Type d'étude

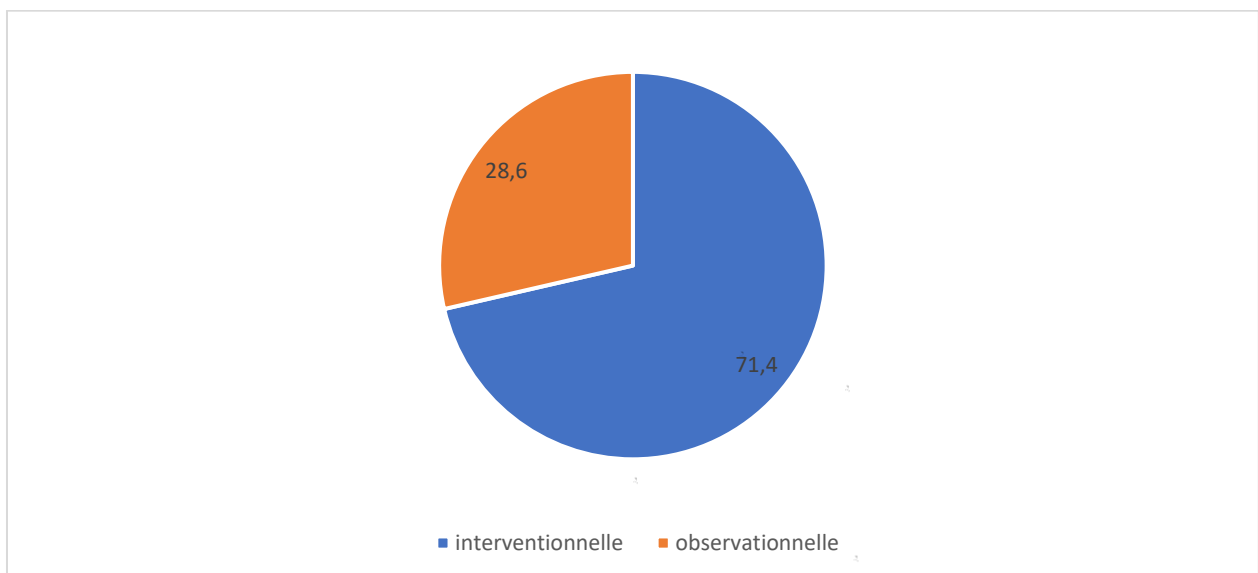


Figure 13 : différent type d'étude sur ISRCTN

Les études sur ISRCTN sont en majorité interventionnelles (71%).

3.1.3.3. Design des études

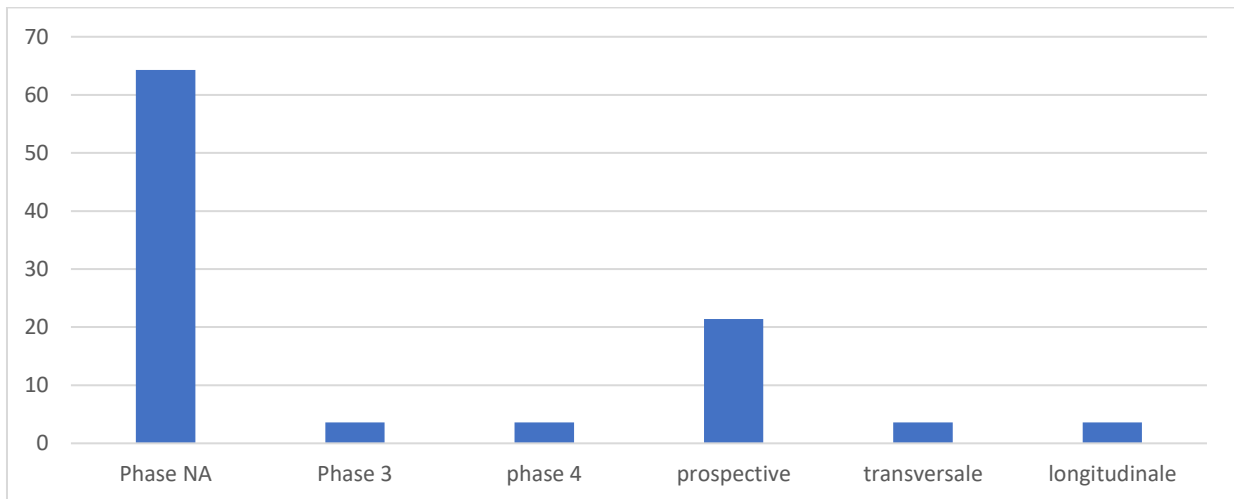


Figure 14 : Différents designs d'étude sur ISRCTN

90% des études interventionnelles sont de phase non applicable, 5% de phase 3 et 5% de phase 4. 75% des études observationnelles sont des études de cohorte prospective, 12,5% des études transversales et 12,5% des études longitudinales.

3.1.3.4. Statut de recrutement



Figure 15: différents statuts de recrutement

La majorité des études enregistrées sont terminées (71%) et 21% sont en cours de recrutement.

3.1.3.5. Source de financement

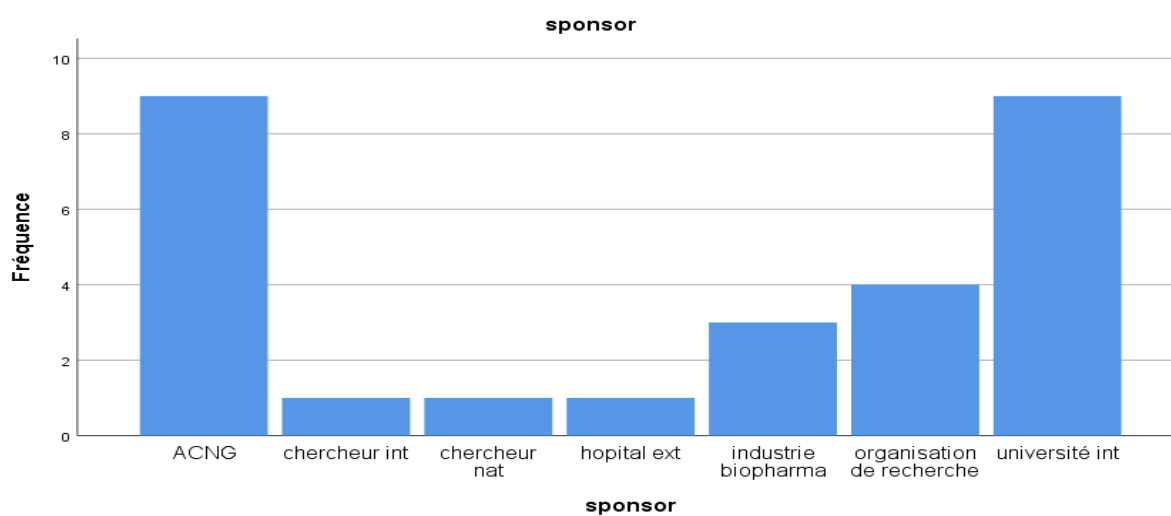


Figure 16 : Différents sponsors d'étude sur ISRCTN

64% de sponsors sont répartis entre les universités internationales et les ACNG, suivi par les organisations de recherche (14%).

3.1.3.6. Catégorie d'âge à l'inclusion

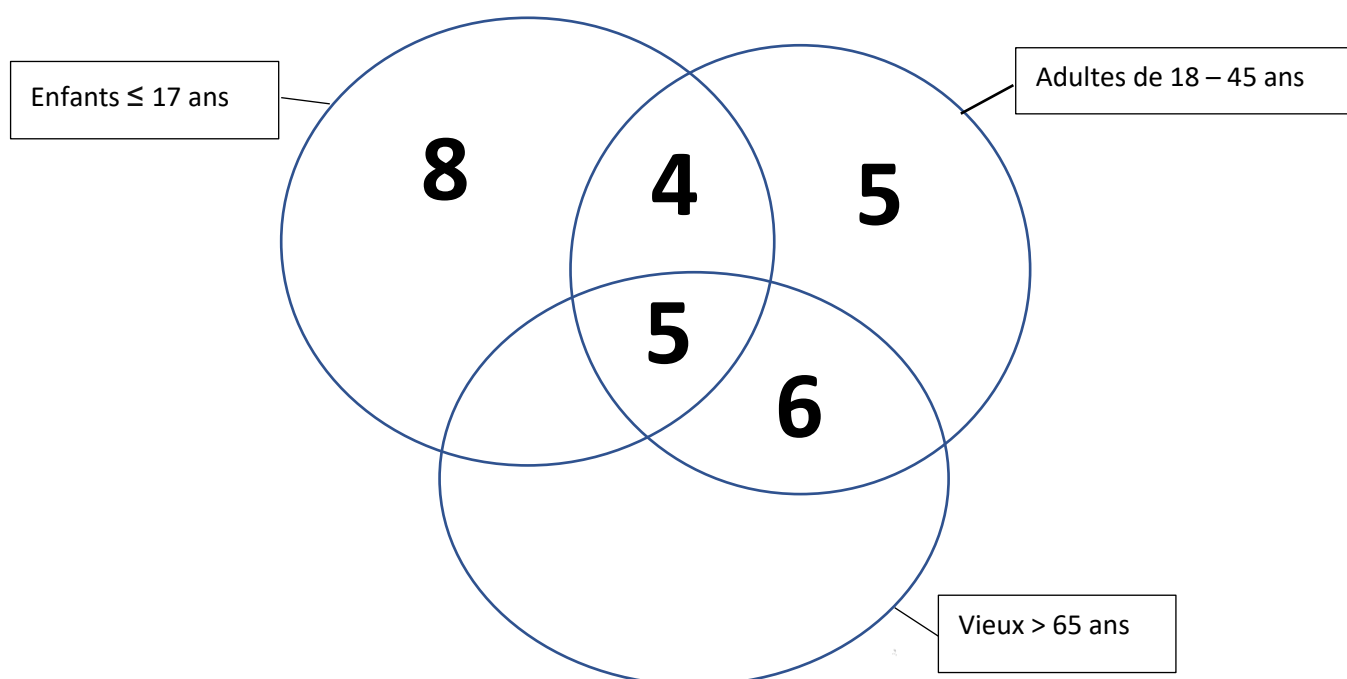


Figure 17 : catégorie d'âge à l'inclusion

61% des études incluent des enfants, 71% incluent des adultes, 39% incluent des 65 ans et plus et 18% incluent à la fois des enfants, des adultes ainsi que des personnes âgées.

3.2. Comité d'éthique

Tableau 1 : Effectifs des variables analysées au niveau du comité d'éthique

Caractéristiques (N=6)	Effectifs	Moyenne+DS	Médiane (min, max)
Âge		54 ±4	54 (47,60)
Sexe			
Masculin	6		
État civil			
Marié	6		
Profession			
Secrétaire	1		
Président	1		
Membre	4		
Ancienneté			
3 mois	1		
5 ans	1		
6 ans	2		
8 ans	1		
9 ans	1		
Autres activités			
Non	2		
Oui	4		
Calendrier d'activité			
Non	2		
Oui	4		
Composition			
4 membres	1		
10 membres	2		
16 membres	2		
24 membres	1		

Type de comité d'éthique	
CE national	1
CE. I Universitaire	2
CE provincial	1
CE. I hospitalier	2
Activités planifiées	
Évaluation des protocoles	1
Évaluation des protocoles et des essais cliniques	1
En fonction des activités	2
En fonction du projet et de l'urgence	1
Formation	1
Rémunération des membres du comité d'éthique	
Grâce aux activités	5
Non rémunéré	1
Subvention	
Non	6
Documents à fournir pour demande d'approbation	
Protocole	5
Protocole et SOP	1
Délai d'attente d'une approbation	
2 semaines	2
4 semaines	3
24 semaines	1
Nombre de demandes par année	
Pas encore	1
3 demandes	2
4 demandes	1
20 demandes	2

Nombre d'approbation par année	
Pas encore	1
Toutes	4
Conforme	1
Suivi post-approbation	
Non	5
Oui	1
Critères pour fixer le remboursement transport	
Lignes directrices	2
Pas de critères	2
Compromis sponsor investigateur principal	1
Compromis Investigateur Principal et CE	1
Frais relatifs à une demande d'approbation	
2% du budget	2
500-1000 \$	2
>1000 \$	1
200 \$ pour les étudiants	1
Qui en sont les demandeurs	
Université et industrie	3
ACNG, Hôpital	1
ACNG, FOSA	1
Chercheur	1
Produit à l'essai	
Plantes médicinales	2
Antipaludiques	2
Trypanocide et antiparasitaire	1
Anti-covid	1
Sponsor	
Industrie biopharmaceutique	2
Chercheur	2

Organisation de recherche	1
OMS	1

Il existe en RD Congo un comité d'éthique national. Certaines provinces sont pourvues d'un comité d'éthique provincial auquel s'ajoutent des comités d'éthique institutionnels (universitaire ou hospitalier). Le calendrier d'activité n'est pas clairement établi et l'évaluation de protocole est la seule activité qui réunit les membres de l'équipe. La rémunération des membres est fonction des activités, ils ne reçoivent ni financement ni frais de fonctionnement de l'état congolais. Le protocole et les SOP suffisent pour soumettre une demande d'approbation. Le coût d'une demande d'approbation varie de 2% du budget de l'étude (33%) à une somme comprise entre 500-1000 \$ (33%), sauf pour les étudiants. Le délai entre la soumission et l'approbation est en moyenne de 10 semaines. Les comités d'éthique octroient les approbations pour toutes les demandes. Les montants relatifs au remboursement transport sont fixés conformément à la ligne directrice (33%) bien qu'ils puissent aussi résulter d'un compromis entre les acteurs (33%). Ce sont les universités, les firmes pharmaceutiques et les organisations de recherche qui soumettent les demandes d'approbation. Les produits à l'étude sont les extraits totaux des plantes médicinales (33%), les antipaludiques (33%), les trypanocides, les antiparasitaires et les anti-covid. Les sponsors sont les firmes biopharmaceutiques (33%) ainsi que les organisations de recherche.

3.3. Autorité de réglementation pharmaceutique.

L'organisation responsable de la réglementation pharmaceutique est l'Autorité congolaise de réglementation pharmaceutique (ACOREP), qui vient d'être créée et qui n'a pas encore de représentation en province. Elle travaille sous la supervision de la direction de la pharmacie, médicaments et plantes traditionnelles. Nous n'avons pas trouvé un registre sur les essais cliniques au niveau cette institution. Il n'existe aucune obligation précise au niveau réglementaire pour mener un essai clinique. 4-5 demandes d'autorisation d'importation des médicaments sont introduites par an. Elles ne seront accordées qu'après avoir analysé les documents suivants : l'approbation du comité d'éthique, le certificat de bonnes pratiques de fabrication du médicament et du placebo, l'assurance, la brochure de l'investigateur, le formulaire d'information participant, le formulaire de consentement éclairé en langue locale, la déclaration sur l'honneur, la lettre de demande ainsi que le frais d'étude. Le délai d'obtention de ce document est de 5 jours en moyenne. L'autorité de réglementation travaille en collaboration avec le comité d'éthique et les universités malheureusement, elle n'a pas mis à la

disposition du public des canaux de diffusion sur l'organisation des essais cliniques en RD Congo. Les difficultés soulevées quant à la réalisation de leurs tâches sont :

- L'absence de base légale et de lignes directrices nationales sur les essais cliniques.
- L'insuffisance des ressources humaines pour évaluer les demandes et assurer les inspections ainsi que les audits.

3.4. Investigateurs

Tableau 2 : Fréquence des variables analysées au niveau des investigateurs

Caractéristiques (n=60)	n (%)	Moyenne±DS	Médiane (min, max)
Age		40 ±8	40 (26,63)
Sexe			
Masculin	40 (66,7)		
Féminin	20 (33,3)		
État civil			
Marié	44 (73,3)		
Célibataire	15 (25)		
Veuf	1 (1,7)		
Profession			
Médecin	8 (13,3)		
Infirmière	45 (75)		
Pharmacien	2 (3,3)		
Gestionnaire	1 (1,7)		
Biologiste ou technicien de labo	3 (5,0)		
Psychologue	1 (1,7)		
Fonction			
Infirmière	3 (5)		
Investigateur du site	27 (45)		
Pharmacien ou assistant en pharmacie	4 (6,7)		
Laborantin ou biologiste	5 (8,3)		
Co-investigateur	13 (21,7)		
Investigateur principal	2 (3,33)		
Psychologue	1 (1,7)		
Gestionnaire des données	1 (1,7)		
Formation en BPC			
Oui	57 (95,0)		
Non	3 (5,0)		
Certificat			
Non	2 (3,3)		
Oui	56 (95,0)		
Non applicable	2 (3,3)		

Certificat à jour	
Non	9 (15)
Oui	46 (76,7)
Non applicable	3 (5,3)
Je ne sais pas	2 (3,3)
Formation avant l'essai clinique	
Non	2 (3,3)
Oui	58 (96,7)
Laquelle	
Bonnes pratiques cliniques	21 (35,0)
Bonnes pratiques cliniques et étude	17 (28,3)
Bonnes pratiques cliniques et de laboratoire	1 (1,7)
Étude	15 (25,0)
Bonnes pratiques cliniques et éthique de la recherche	1 (1,7)
Étude, bonnes pratiques cliniques et de laboratoire	2 (2,33)
Bonnes pratiques cliniques et de documentation	1 (1,7)
Bonnes pratiques cliniques et randomisation	1 (1,7)
Étude et bonne pratique de documentation	1 (1,7)
Visite d'initiation	
Oui	52 (86,7)
Non	8 (13,3)
Information à donner lors de l'administration du consentement éclairé	
Je n'administre pas le consentement	3 (5,0)
Étude et son déroulement	7 (11,7)
Avantage et désavantage	5 (8,3)
Étude, avantage et désavantage	11 (18,3)
Étude, avantage, désavantage et retrait	6 (10,0)
Avantage, désavantage et effets indésirables	4 (6,7)
Étude, avantage, désavantage et effets indésirables	2 (3,3)
Étude, avantage, désavantage et effets indésirables	4 (6,7)
Médicaments, avantage et désavantage	2 (3,3)
Étude, effets indésirables et médicament	2 (3,3)
Confidentialité	1 (1,7)
Étude, confidentialité, gestion des données, retrait	1 (1,7)
Étude, avantage, désavantage, retrait, gestion des données	3 (5,0)
Étude, avantage, désavantage, confidentialité, gestion donnée	3 (5,0)
Avantage, désavantage et retrait	2 (3,3)
Étude, désavantage	2 (3,3)
Lire le formulaire de consentement éclairé	1 (1,7)
Étude, avantage et importance	1 (1,7)

Influence du médecin sur le consentement éclairé		
	Non	19 (31,7)
	Oui	30 (50,0)
	Non applicable	9 (15,0)
	Je ne sais pas	2 (3,3)
Influence des leaders sur le consentement éclairé		
	Oui	49 (81,7)
	Non	7 (11,7)
	Je ne sais pas	4 (6,7)
Écart entre remboursement transport et coût réel		
	Pas d'écart	14 (23,3)
	Supérieur au coût réel	33 (55,0)
	Inférieur au coût réel	1 (3,3)
	Je ne sais pas	9 (15,0)
	Secret	2 (3,3)
Influence de cet écart sur le consentement		
	Non	32 (53,3)
	Oui	20 (33,3)
	Non applicable	4 (6,7)
	Je ne sais pas	4 (6,7)
Événements indésirables		
	Non	28 (46,7)
	Oui	32 (53,3)
Grave	Non	17 (28,3)
	Oui	15 (25,0)
	Non applicable	28 (46,7)
Liés au médicament		
	Non	13 (21,7)
	Oui	4 (6,7)
	Quelques-uns	6 (10,0)
	Je ne sais pas	7 (11,7)
	Non applicable	30 (50,0)
Coût lié à la prise en charge		
	Non applicable	25 (41,7)
	Moins de 50 \$	8 (13,3)
	50-100 \$	4 (6,7)
	100-500 \$	2 (3,3)
	Plus de 500	1 (1,7)
	Je ne sais pas	20 (33,3)
Visite de monitoring		
	Oui	60 (100,0)

Combien		
	Moins de 5	23 (38,3)
	Entre 5-10	25 (41,7)
	Plus de 10	2 (3,3)
	Plusieurs	10 (16,7)
Perdu de vue		
	Moins de 10	27 (45,0)
	Entre 10-20	7 (11,7)
	21 et plus	5 (8,3)
	Plusieurs/nombreux	5 (8,3)
	Je ne sais pas	10 (33,3)
Raison de perte de vue		
	Déménagement	15 (25,0)
	Effet indésirable et déménagement	1 (1,7)
	Effet indésirable et déménagement	1 (1,7)
	Non applicable	20 (33,3)
	Retrait du consentement et déménagement	4 (6,7)
	Injoignable	2 (3,3)
	Retrait du consentement	4 (6,7)
	Rumeur, méfiance	2 (3,3)
	Je ne sais pas	9 (15,0)
	Manque de motivation	2 (3,3)
Tâche difficile dans le déroulement de l'essai clinique		
	Enrôlement	39 (65,0)
	Respect du protocole	1 (1,7)
	Administration du consentement	7 (11,7)
	Respect de bonnes pratiques de laboratoire	1 (1,7)
	Transfert des échantillons	1 (1,7)
	Gestions des événements indésirables	2 (3,3)
	Archivage	1 (1,7)
	Remplissage du CRF électronique	4 (6,7)
	Convaincre les participants	3 (5,0)
	Collaboration avec la hiérarchie	1 (1,7)

Nous avons noté que tous les investigateurs ont reçu une formation en bonnes pratiques cliniques ; 93% ont obtenu un certificat dont 77 % sont à jour. Les investigateurs savent qu'il faut renouveler ce certificat après une certaine période. Avant de démarrer un essai clinique, ils participent à une formation sur l'étude, les bonnes pratiques cliniques ainsi qu'un rappel sur l'éthique de la recherche. En fonction des tâches, des formations sont organisées en petits groupes sur la randomisation ou les bonnes pratiques de laboratoire. Chaque investigateur

sélectionne les informations à communiquer aux participants lors de l'administration du consentement éclairé. L'administration du consentement par le médecin influence 50% des adhésions. Cette influence est beaucoup plus élevée (82%) lorsque l'information vient des leaders d'opinion. L'écart positif entre le remboursement transport et le coût réel du transport joue légèrement en faveur des inclusions (53%). Les investigateurs enregistrent des événements indésirables développés par les participants. 13% estiment le coût de la prise en charge des événements indésirables à 50 \$ au maximum. Toutes les études ont reçu les visites de monitoring. Les déplacements sont la cause de 25% de perte de vue, suivi du retrait du consentement et de rumeurs. L'enrôlement reste la tâche la plus difficile. Cependant, 5 % des investigateurs estiment qu'il faut convaincre les patients de participer à l'essai clinique.

3.5. Moniteurs

Tableau 3 : fréquence des variables analysées chez les moniteurs

Caractéristiques (n=18)	n (%)	Moyenne±DS	Médiane (min, max)
Age		43 ±11	43 (28,68)
Sexe			
Masculin	14 (77,8)		
Féminin	3 (16,7)		
Autre	1 (5,6)		
État civil			
Marié	13 (72,2)		
Célibataire	5 (27,8)		
Profession			
Médecin	12 (66,7)		
Infirmier	4 (22,2)		
Épidémiologiste	2 (11,1)		
Formation pour exercer ce rôle			
Oui	18 (100,0)		
Laquelle			
Bonnes pratiques cliniques et rôles du moniteur	2 (11,1)		
Bonnes pratiques cliniques et monitoring	1 (5,6)		
Rôles du moniteur et introduction aux essais cliniques	2 (11,1)		
Je ne me rappelle plus	3 (16,7)		
Généralités sur les essais cliniques	8 (44,4)		
Méthodes et outils d'un attaché de recherche clinique	1 (5,6)		
Introduction à la recherche clinique et rôle du moniteur	1 (5,6)		

Ancienneté dans les essais cliniques	
Moins d'un an	2 (11,1)
1 an	1 (1,6)
2 ans	1 (5,6)
3 ans	10 (55,6)
4 ans	4 (22,2)
Rapport salaire/travail	
Non satisfaisant	17 (94,4)
Satisfaisant	1 (5,6)
Difficultés dans le respect des protocoles	
Personnel non qualifié	3 (16,7)
Routine différente des essais cliniques	15 (83,3)
Difficultés dans le remplissage des documents	
Mauvais remplissage	4 (22,2)
Non-respect des bonnes pratiques de documentation	10 (55,6)
Confusion	2 (11,1)
Incohérence	2 (11,1)
Difficultés dans le respect des procédures	
Raccourci comme en routine	5 (27,8)
Pas de SOP en langue locale	13 (72,2)
Difficultés dans l'identification/affectation	
Défaut de randomisation	3 (16,7)
Confusion	5 (27,8)
Non-respect des procédures	10 (55,6)
Déviation	
Non	6 (33,3)
Oui	12 (66,7)
Raison	
Non-respect du protocole	1 (8,3)
Données incohérentes	4 (33,3)
Non-respect de la procédure	2 (16,7)
Confusion des données	2 (16,7)
Consentement signé par un personnel de l'équipe	3 (25,0)
Difficulté dans le rapportage des événements indésirables	
Déclaration tardive	2 (11,1)
Omission	6 (33,3)
Négligence	8 (44,4)
Peur	2 (11,1)

Tous les moniteurs interrogés ont reçu une formation pour exécuter cette tâche. Cependant, les profils de formation sont différents. 94% estiment leur revenu insuffisant par rapport à la quantité et à la qualité de travail exigées. 57% soulignent un mauvais remplissage des documents. 72% de moniteurs affirment que l'absence des SOP en langue familière est responsable de sa sous-utilisation. 55% d'entre eux estiment que les erreurs de randomisation sont dues au non-respect de la procédure. 67% signalent des déviations du protocole dues aux incohérences et aux consentements signés par le personnel de l'étude. 44% pensent que les événements indésirables ne sont pas rapportés par négligence des investigateurs.

3.6. Participants

Tableau 4 : fréquence des variables en rapport avec le participant

Caractéristiques (n=17)	n (%)	Moyenne±D S	Médiane (min, max)
Age		41 ±11	42 (18,65)
Sexe			
Féminin	9 (52,9)		
Masculin	8 (47,1)		
État civil			
Marié	12 (70,6)		
Célibataire	4 (23,5)		
Veuf	1 (5,9)		
Niveau d'étude			
Pas d'étude	2 (11,8)		
Primaire	3 (17,6)		
Secondaire	6 (35,3)		
Supérieur	6 (35,3)		
Distance entre centre et domicile			
Moins de 1 km	3 (17,6)		
1-5 km	13 (76,5)		
Plus de 5 km	1 (5,9)		
Revenu			
< 100 \$	10 (58,8)		
100-300 \$	4 (23,5)		
>300 \$	3 (17,6)		
Canal d'information sur les essais cliniques			
Professionnels de la santé	2 (11,8)		
Relais communautaire	10 (58,8)		
Média	4 (23,5)		
Autre	1 (5,9)		
Administration du consentement			
Médecin	17 (100,0)		

Explication par rapport au consentement éclairé	
Oui	10 (58,8)
Non	6 (35,3)
Je ne sais pas	1 (5,9)
Explication par rapport au suivi	
Non	2 (11,8)
Oui	15 (88,2)
Explication par rapport aux bénéfices de l'étude	
Non	5 (29,4)
Oui	12 (70,6)
Consentement éclairé signé	
Oui	17 (100,0)
Que dit ce document	
L'étude est volontaire	7 (41,2)
L'étude est obligatoire	3 (17,6)
Je ne sais pas	7 (41,2)
Proposition d'un autre traitement(alternatif)	
Oui	13 (76,5)
Non	4 (23,5)
Temps de réflexion	
0 minute	8 (47,1)
20 minutes	2 (11,8)
30 minutes	1 (5,9)
1 heure	1 (5,9)
1 jour	3 (17,6)
2 jours	1 (5,9)
7 jours	1 (5,9)
Droit durant l'étude	
Non	9 (52,9)
Oui	5 (29,4)
Un peu	3 (17,6)
Choix entre hôpital/essai clinique	
Hôpital	5 (29,4)
Essai clinique	10 (58,8)
Les 2	2 (11,8)
Avoir le résultat de l'essai clinique	
Oui	17 (100,0)
Participation ultérieure	
Oui	15 (88,2)
Non	2 (11,8)

Points à améliorer	
Rien	4 (23,5)
Motivation et suivi des évènements indésirables	2 (11,8)
Communication	2 (11,8)
Organisation	3 (17,6)
Motivation	5 (29,4)
Équipement des sites	1 (5,9)
Explication par rapport aux données	
Non	10 (58,8)
Oui	7 (41,2)

Notre étude a enregistré 53% des femmes, 71% des enquêtés sont mariés, 70% ont au moins un niveau secondaire. Les participants aux essais cliniques habitent dans un rayon de 1 à 5 km du site de l'étude. 59% d'entre eux affirment avoir un revenu mensuel inférieur à 100 \$. L'information sur les essais cliniques est relayée dans la communauté par le relais communautaires (59%). C'est le médecin qui reçoit les malades et administre le consentement éclairé. 59% affirment avoir reçu des explications lors de l'administration du consentement éclairé tandis que 59% déclarent ne pas avoir reçu d'explications par rapport à leurs données. 71% sont informés des bénéfices de l'étude. Tous les participants ont signé un consentement éclairé. Un traitement alternatif est proposé aux participants (77%). Le temps de réflexion est court, 47% des participants n'ont eu que quelques secondes. 53% des enrôlés ne connaissent pas leurs droits par rapport à la participation aux essais cliniques. 58% des interrogés préfèrent les essais cliniques à l'hôpital. Ils attendent tous le résultat de l'essai clinique auxquels ils ont participé. 88% sont favorables à une participation ultérieure tandis que 29% demandent une amélioration de la motivation.

CHAPITRE IV : Discussion

L'étude que nous avons menée a pour objectif de faire un état des lieux de la pratique des essais cliniques en République démocratique du Congo.

Plateformes

L'enregistrement sur différentes plateformes nous a permis de recenser 168 essais cliniques. Nous pensons qu'en réalité, il peut y en avoir moins ou plus car certaines études sont enregistrées sur deux sites et d'autres, déclarées au niveau du comité d'éthique, ne figurent pas sur les plateformes. Cependant, tout essai clinique doit être enregistré dans une base de données accessible à tous avant de démarrer les enrôlements tel que le prévoit l'article 19 de la Déclaration de Helsinki (19). Lorsque l'on considère la prévalence de certaines maladies endémiques, négligées et émergentes en RD Congo, on se rend compte que le pays reçoit moins d'essais cliniques par rapport aux autres pays de la communauté de développement de l'Afrique australe. Il était important de faire le point afin de dégager les gaps, les combler pour espérer attirer plus d'étude dans le pays. La majorité des essais est réalisée à Kinshasa, dans le Kongo Central et au Nord Kivu. Il est plus facile de mener des études à Kinshasa parce que la capitale regorge de personnel de santé compétent en plus d'être accessible. On y trouve des laboratoires accrédités et les conditions de conservation des échantillons sont optimales. Dans le Kongo central, les études se déroulent dans les villes situées à moins de 150 km de la capitale, accessibles par route. Au Nord Kivu, on compte un grand nombre d'ACNG qui investissent dans la recherche et mènent des études sur place. 55 études sont en phase de recrutement (33%) et la grande partie est terminée, ce qui démontre la capacité des équipes de recherche à mener des études. 2 études ont été arrêtées : l'une pour non-respect du protocole et difficultés de recrutement liées aux mesures de prévention contre la covid-19 et l'autre pour des raisons non précisées.

Du point de vue Comité d'éthique

Nous avons identifié plusieurs comités d'éthique situés à chaque niveau de la pyramide sanitaire congolaise. Un comité d'éthique national, des comités d'éthique provinciaux et des comités d'éthique institutionnels (universitaire et hospitalier). Ceci est en conformité avec la ligne directrice 23 du CIOMS, qui prévoit des comités d'éthique aux niveaux institutionnel, local, régional et national (20). Ces comités sont indépendants. Les autorités gouvernementales doivent promouvoir des normes standards pour le pays, afin d'éviter les écarts dans le traitement de dossiers au niveau de différents comités d'éthique. Le délai entre la soumission et l'approbation est de 10 semaines en moyenne. Lamy a identifié un délai de 30-210 jours dans

d'autres pays africains avec possibilité d'une soumission réglementaire en parallèle (21). Mais en RD Congo, rien n'est fait sans l'aval du comité d'éthique. Il est possible d'introduire en parallèle une demande auprès de l'autorité réglementaire, mais celle-ci ne sera traitée qu'après l'aval du comité d'éthique. Toto et al au Malawi estime cette attente beaucoup plus longue, avec un processus complexe nécessitant beaucoup de temps et d'effort de la part du personnel de l'étude (22).

L'article 15 de la Déclaration de Helsinki prévoit une soumission du protocole d'essai clinique au comité d'éthique avant le démarrage d'un essai clinique. Dans notre étude, nous avons constaté que le comité d'éthique examine principalement le protocole ainsi que les procédures pour donner son approbation. Cependant, les lignes directrices, pour l'évaluation de la recherche impliquant le sujet humain en RD Congo, prévoient plusieurs documents dont le protocole de l'étude, la brochure de l'investigateur, le certificat d'assurance, le formulaire de consentement éclairé, le formulaire d'information participant ainsi que le Curriculum Vitae de l'investigateur principal (23). Le protocole et les procédures sont probablement les plus importants mais ils ne suffisent pas pour le traitement d'une demande d'approbation. Le point 8 du Code de Nuremberg stipule que les expériences sur les humains doivent être conduites par du personnel qualifié (24). De même, le point 12 de la Déclaration de Helsinki ainsi que la ligne directrice 1 du CIOMS reviennent sur le fait que la recherche sur les humains doit être menée par des personnes formées avec qualification appropriée en éthique et en sciences, leur permettant de travailler en toute intégrité. Raison pour laquelle le comité d'éthique doit vérifier le Curriculum Vitae de l'investigateur principal et à lui de déléguer les tâches aux personnes compétentes.

Une demande d'approbation équivaut à 2% du budget de l'étude sauf pour les étudiants qui paient un forfait de 200 \$. Pourtant, les lignes directrices pour l'évaluation de l'éthique de la recherche impliquant des sujets humains en RD du Congo prévoient un montant qui ne doit pas dépasser 2% du budget, mais ne parlent pas de 2% du budget.

Le comité d'éthique compte en moyenne 13 membres. Les lignes directrices ne précisent pas clairement la taille de l'équipe ni les compétences des membres. Le nombre importe peu, mais toutes les compétences doivent être prises en compte. La ligne directrice 23 du CIOMS recommande l'expertise de médecin, scientifique, autres professions de santé, éthicien, clergé, autres experts représentant les valeurs culturelles et morales de la communauté.

Les membres ne devraient pas se réunir seulement pour traiter les demandes d'approbation, mais aussi pour le suivi des essais cliniques, notamment pour la surveillance des événements

indésirables et l'évaluation des écarts entre ce que prévoit le protocole et ce qui est réalisé sur site.

Le comité d'éthique octroie les approbations pour toutes les demandes, ce qui est une bonne chose quand tout est conforme aux lignes directrices. Nous pensons en effet qu'il doit analyser tous les documents conformément aux lignes directrices pour pouvoir prendre la meilleure décision.

Les études approuvées portaient sur les plantes médicinales, les antipaludiques, les trypanocides, les antiparasitaires et les anti-covid. Ceci rejoint la ligne directrice 10 du CIOMS qui souligne que les études menées auprès des populations à faible revenu doivent répondre aux besoins ou aux priorités de santé de cette population. La RD Congo reçoit de plus en plus d'essais cliniques sur le paludisme, probablement à cause de la prévalence élevée de cette maladie dans le pays. En 2020, le pays a enregistré plus de 21 millions de cas (25). Une étude sur les antipaludiques enrôlera beaucoup plus rapidement et permettra de résoudre un problème de santé majeure dans le pays. Quant à la trypanosomiase humaine africaine, la RD Congo compte le plus grands nombre de cas d'après l'OMS (26). Allabi et al ont recensé comme pathologies en étude au Bénin: le paludisme, le VIH-SIDA, la tuberculose, l'hémorragie du post-partum ainsi que les morsures de serpent probablement liées aux réalités de son pays (27). Certaines études ont porté sur les extraits totaux de plantes utilisées en médecine traditionnelle. Il est important que les chercheurs du Sud mènent des essais cliniques classiques pour mettre en évidence l'innocuité ainsi que l'efficacité de ces plantes.

Du point de vue réglementaire

Il existe une seule institution de régulation pharmaceutique : l'Autorité congolaise de Réglementation pharmaceutique. Elle travaille sous la supervision de la direction de la pharmacie, médicaments et plantes médicinales. Les essais cliniques sont régis par les articles 71, 72, 73, 74 et 75 de la Loi n° 18/035 du 13 décembre 2018, fixant les principes fondamentaux relatifs à l'organisation de la santé publique en RD Congo (28). Au niveau de cette institution, nous n'avons pas trouvé de registre sur les essais cliniques. Ceci s'explique par le fait que le contexte réglementaire n'est pas précis quant à l'approbation réglementaire, alors que l'OMS Afrique a élaboré les lignes directrices pour l'élaboration des registres des essais cliniques dans les pays membres. L'étude de dossiers de demandes d'autorisation d'importation du médicament est l'activité principale. 4 à 5 demandes d'autorisation d'importation sont introduites par an, mais elles ne seront accordées qu'après un résultat d'analyse favorable. Cela suppose que l'équipe de recherche a préalablement reçu l'approbation du comité d'éthique.

C'est le seul document obligatoire dont elle dispose pour identifier les essais cliniques. L'Autorité congolaise de Réglementation pharmaceutique ne dispose pas d'assez de personnel formé dans les inspections et dans les audits tels que le recommande l'OMS, qui veut que les audits et les inspections soient effectués par un personnel qualifié et expérimenté qui vérifie le respect des bonnes pratiques cliniques et de l'éthique de la recherche. Selon Allabi et al, au Benin, la surveillance des essais cliniques est quasi inexistante (27). De même, le rapport Wemos 2016 va dans le même sens et conclut à une surveillance insuffisante des essais cliniques en Afrique du Sud, au Kenya et au Zimbabwe (29). Le comité régional de l'OMS Afrique est arrivé à la même conclusion après examination des essais cliniques en Afrique en 2017 (6). Le système de réglementation des essais cliniques en Afrique particulièrement en RD Congo doit être renforcé afin de mieux exécuter cette tâche. Il est souligné l'absence des bases légales et des lignes directrices nationales pour mener les essais cliniques. Or, l'existence des bases légales et des lignes directrices est un indicateur de performances juridiques et réglementaires qui doit être évalué lors de la supervision des essais cliniques (30).

Du point de vue investigateur

Dans notre étude, 100% de consentement sont administrés par le médecin. 93% ont un certificat de bonnes pratiques cliniques dont 77% sont à jour. Comme le soulignent Lamy, lors d'un essai clinique, il ne suffit pas d'avoir un certificat de bonnes pratiques cliniques, il faut aussi que ce document soit à jour. Certains pays souhaitent que le renouvellement soit fait tous les 3 ans (19). Tous les consentements éclairés sont signés conformément à l'article 22 de la Déclaration de Helsinki. Cependant, chaque investigateur sélectionne les informations à donner aux participants. Dans la ligne directrice 4 du CIOMS, il est stipulé que le futur participant à un essai clinique doit recevoir toutes les informations sans coercition afin de lui permettre de prendre sa décision. L'information ne doit pas consister en un rituel qui reprend quelques points du contenu du consentement éclairé. De plus, le médecin doit veiller à ce que la relation médecin-malade n'influence pas l'adhésion des participants à l'étude. Cependant, 50% des investigateurs interrogés pensent que leur position de médecin a de l'influence sur les participants. Les patients font généralement confiance au personnel de santé, *a fortiori* aux médecins. Il est constaté que le consentement administré par le médecin joue favorablement sur les inclusions. Cette influence est plus grande lorsque les leaders d'opinion sont impliqués. Dans notre étude, les investigateurs affirment que les leaders influencent 82% de consentement. Il est important de veiller à ce que cette influence ne devienne pas une sorte de coercition. La ligne directrice 2 du CIOMS encourage un engagement communautaire, mais les leaders ne

doivent pas obliger les membres de la communauté à y participer. Nous avons noté chez 55% de participants, un remboursement de transport plus élevé que le coût réel, cette compensation joue légèrement en faveur des adhésions (53%). Cet excédent vient probablement combler le manque à gagner lié à la participation à l'étude. Il serait important de tenir compte du revenu moyen de la communauté pour éviter de trop gros écarts. Ceci en accord avec la ligne directrice 7 du CIOMS qui autorise une compensation pour le manque à gagner, les frais de déplacement ou toute autre dépense liée à l'étude pour les participants. Malheureusement certains ont reçu une somme inférieure au coût réel. Il est important que le comité d'éthique y travaille et fixe un critère pour tout remboursement de transport afin d'éviter des compromis entre acteurs qui peuvent s'avérer non éthique. Les patients ayant présenté des effets indésirables ont tous été pris en charge par l'étude conformément aux lignes directrices 6 et 14, relatives à la prise en charge des besoins de santé des participants et à l'indemnisation pour préjudices liés à l'étude. De même, le point 15 de la Déclaration de Helsinki stipule qu'une récompense et une prise en charge doivent être accordées à toute personne ayant subi un quelconque préjudice lors de sa participation à l'étude. 25% des investigateurs évoquent le déplacement des participants comme étant à l'origine de perte de vue. Ceci est probablement dû au fait qu'une partie de nos données a été récoltée dans le Nord Kivu, où la population est obligée de se déplacer à cause de la guerre. Bien qu'ayant été informés sur le suivi, ils sont obligés de partir indépendamment de leur volonté. Malheureusement, les perdus de vue sont source de perte de données qui influence les résultats de l'étude. La tâche la plus difficile reste l'enrôlement, probablement parce qu'elle ne dépend pas de l'équipe de recherche, elle dépend partiellement du patient qui donne son consentement, mais plus des critères d'inclusion tels que les prévoit le protocole.

Du point de vue moniteur

Tous les moniteurs sont formés. Néanmoins, il est difficile à notre niveau de confirmer que les divers profils de formation évoqués dans cette étude permettent de répondre aux compétences exigées d'un moniteur. Il s'agit de personnel engagé par le promoteur et il est possible que grâce à l'ancienneté, les différents moniteurs acquièrent une certaine expertise qui fait que le promoteur ne se focalise pas trop sur la formation de base. Dans cette étude, 56% des moniteurs présente une ancienneté d'au moins 3 ans. Le non-respect du protocole, des bonnes pratiques de documentation ainsi que des procédures sont signalés. Cela peut être expliqué par le fait que les exigences dans un essai clinique diffèrent de la médecine classique. Dans un essai clinique,

tout doit être fait conformément au protocole de l'étude. Cependant, en routine, les prestataires se réfèrent plutôt aux protocoles des hôpitaux.

Du point de vue participant

70% de nos enquêtés avaient au moins un niveau secondaire. Les participants aux études sont généralement instruits, des personnes capables de lire le formulaire de consentement ainsi que la feuille d'information et de bien le comprendre. Dans notre étude, 59% des participants ont un revenu inférieur à 100 \$. Cette somme doit être appréciée en fonction du niveau de vie de la contrée et ne signifie pas forcément un revenu faible. En RD Congo, la population est en général pauvre et les essais cliniques permettent une prise en charge gratuite, une solution pour ceux qui n'ont pas assez de moyens de subsistance. 77% des enquêtés habitent un rayon de 1 à 5 km du site. C'est grâce à cette proximité que la communauté le fréquente. En plus, les leaders ont un pouvoir d'action limité dans un rayon bien précis. Ce sont eux qui motivent la communauté. De même, la stratégie actuelle de soins en RD Congo est de rapprocher les soins des malades. De surcroît, un essai clinique mené dans un rayon bien défini facilite le suivi des participants. Cette étude confirme l'importance des relais communautaires dans la communication, ils ont été un canal d'information pour 59% des participants. Les médecins ont administré les consentements éclairés chez tous les malades. 59% affirment avoir reçu les informations par rapport au consentement éclairé, 88% étaient informés par rapport au suivi et 70% par rapport aux bénéfices de l'étude. Par contre, 59% n'ont pas reçu d'information quant à l'utilisation de leurs données. Pourtant, la ligne directrice 18 du CIOMS stipule que les participants doivent être informés de la manière dont seront protégées leurs données. En dépit de la signature des consentements éclairés, nous constatons une certaine insuffisance dans le consentement dû au fait que les participants n'ont pas reçu toute l'information, et ont consenti sur base des éléments à leur possession. Des incompréhensions et des malentendus sont constatés : 18% affirment que dans le consentement éclairé, il est dit que la participation à l'étude est obligatoire. Un traitement alternatif gratuit est proposé à tous les patients et à eux de décider de prendre les médicaments de l'étude ou le médicament alternatif, ceci est une autre façon de leur laisser le libre choix de participer ou pas à l'essai clinique et pourtant 77% d'entre eux ont préféré les médicaments à l'étude. 47% des interrogés n'ont pas bénéficié de temps de réflexion avant de signer le consentement éclairé. Or, la ligne directrice 9 du CIOMS souligne que chaque personne doit disposer de temps requis pour décider. 53% de nos enquêtés ne connaissent pas leurs droits. La législation congolaise est muette quant aux droits du patient pendant les essais cliniques. 59% des interrogés préfèrent les essais cliniques à l'hôpital et 88% sont favorables à

une participation ultérieure. La participation antérieure à un essai clinique joue en faveur d'une adhésion ultérieure. Tous les participants veulent connaître les résultats de l'essai clinique auquel ils ont participé. Ce qui est tout à fait légitime et conforme au point 26 de la Déclaration de Helsinki, qui mentionne que les participants aux essais cliniques doivent être informés des résultats et de la conclusion générale de l'essai auquel ils ont participé.

Limites de l'étude

Nous avons utilisé un échantillonnage de convenance, les résultats de cette étude ne sont pas généralisables. Les questions n'étant pas structurées, les résultats sont transcrits sur de longs tableaux demandant ainsi plus d'attention pour le comprendre.

5. Conclusion

Notre étude a permis de répertorier plusieurs essais cliniques de différents designs menés en RD Congo. Cependant, elles sont concentrées dans la ville de Kinshasa. La majorité est enregistrée sur les plateformes dédiées (clinicaltrials.gov, PACTR, ISRCTN). La recherche est peu financée par le pays et le financement des essais cliniques est tourné plutôt vers l'extérieur. Il existe un Comité national d'Éthique pour la Santé et des comités d'éthique provinciaux et institutionnels (universitaires et hospitaliers) qui travaillent de manière indépendante. Ils recourent aux lignes directrices pour exécuter leurs tâches et octroient les approbations dans un délai raisonnable. L'autorité congolaise de réglementation pharmaceutique assure la gestion des activités réglementaires. Quand bien même, elle doit être renforcée pour mieux répondre aux exigences attendues d'un organe de régulation pharmaceutique. Les investigateurs sont en général des médecins, ils disposent d'un certificat de BPC à jour et ont acquis une certaine expérience pour mener des essais cliniques. Ils sont formés au début de chaque essai clinique sur le protocole, les bonnes pratiques cliniques, les procédures opérationnelles standardisées et sur l'éthique de la recherche. Ils comptent sur les leaders locaux pour faire accepter des études tout en évitant la coercition. Les moniteurs ont des profils de formation diversifiée, ils s'appuient sur leur expérience pour mener à bien leur rôle. Les participants signent le formulaire de consentement éclairé avant tout acte lié à l'étude. Par contre, ils doivent recevoir toutes les informations en rapport avec l'étude et bénéficier du temps nécessaire pour décider. Ils sont favorables aux essais cliniques ultérieurs et veulent connaître les résultats des études antérieures.

Bibliographie

1. P Lyzy, Notes des cours WFSP2123, année académique 2021-2022
2. Ouvrier A. 27. La recherche médicale en Afrique est un moyen pour l'Occident de tester des médicaments dangereux. In: 30 idées reçues en santé mondiale [Internet]. Rennes : Presses de l'EHESP ; 2015 [cité 13 juin 2022]. p. 135-40. (Hors collection). Disponible sur : <https://www.cairn.info/trente-idees-recues-en-sante-mondiale--9782810904259-p-135.htm>
3. Développement d'une approche de régulation des essais cliniques dans un contexte de pays en développement : Le cas du Mali - ProQuest [Internet]. [Cité 13 juin 2022]. Disponible sur : <https://www.proquest.com/openview/347705b0ab0078418cb9fb0c3cb56d27/1/advanced?parentSessionId=1%2F17vKMjWY4twjWSBNkmZ6LpfD%2F5fBAuxiQRSwzLWB8%3D>
4. 10ème enquête sur les essais cliniques : Accroître la position de leader de la France - Les 10 propositions du Leem [Internet]. [Cité 13 juin 2022]. Disponible sur : <https://www.leem.org/presse/10eme-enquete-sur-les-essais-cliniques-accroitre-la-position-de-leader-de-la-france-les-10>
5. Haywood C, Lanzkron S, Diener-West M, Haythornthwaite J, Strouse JJ, Bediako S, et al. Attitudes Towards Clinical Trials Among Patients with Sickle Cell Disease. Clin Trials Lond Engl. juin 2014;11(3):275-83.
6. AFR-RC67-14-fre.pdf [Internet]. [Cité 7 juin 2022]. Disponible sur : <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260427/AFR-RC67-14-fre.pdf>
7. Pratique des essais cliniques en Afrique - Acteurs des essais cliniques - IRD Éditions (openedition.org). - Search [Internet]. [Cité 5 juin 2022]. Disponible sur : <https://www.bing.com/search?q=Pratique+des+essais+cliniques+en+Afrique+-+Acteurs+des+essais+cliniques+-+IRD+%C3%89ditions+%28openedition.org%29.&qs=n&form=QBRE&sp=-1&pq=&sc=0-0&sk=&cvid=FC0F527704CB419D9D52163D9240AB60>
8. Clinical trials [Internet]. [Cité 13 juin 2022]. Disponible sur : <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/clinical-trials>
9. A71_12-fr.pdf [Internet]. [Cité 13 juin 2022]. Disponible sur : https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/276352/A71_12-fr.pdf
10. Amann JP. Chapitre 5. La philosophie de l'essai clinique selon Austin Bradford Hill [Internet]. Éditions Matériologiques ; 2012 [cité 13 juin 2022]. Disponible sur : <https://www.cairn-sciences.info/l-emergence-de-la-medecine-scientifique--9782919694280-page-113.htm>
11. classification des essais cliniques.pdf.
12. Rodieux F, Ing Lorenzini K, Rollason V. Importance et particularités de la pharmacovigilance en pédiatrie. Rev Médicale Suisse. 2019 ;15(645):743.
13. Schuller J. L'essai adaptatif en recherche clinique. Forum Méd Suisse – Swiss Med Forum [Internet]. 20 avr 2011 [cité 12 juin 2022];11(16). Disponible sur : <https://doi.emh.ch/fms.2011.07494>

14. Rôle du Comité d'éthique de la recherche [Internet]. [Cité 12 juin 2022]. Disponible sur : [https://recherche.chusj.org/fr/Services/Comite-d-ethique-de-la-recherche-\(CER\)/Roles-du-CER](https://recherche.chusj.org/fr/Services/Comite-d-ethique-de-la-recherche-(CER)/Roles-du-CER)
15. Data and Safety Monitoring Board (DSMB) Guidelines [Internet]. [Cité 12 juin 2022]. Disponible sur : <https://www.nidcr.nih.gov/research/human-subjects-research/toolkit-and-education-materials/interventional-studies/data-and-safety-monitoring-board-guidelines>
16. Training Clinical Trial_UPCPV_WHOTDR_FACMED, Université de Kinshasa, 2^{ème} session, Kinshasa, 24-28 Janvier 2022
17. Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gøtzsche PC, Krleža-Jerić K, et al. SPIRIT 2013 Statement: Defining Standard Protocol Items for Clinical Trials. *Ann Intern Med.* 5 févr 2013 ;158(3):200.
18. Mellerin M. La complexité croissante des études cliniques.pdf [Internet]. [Cité 7 juin 2022]. Disponible sur : <http://thesesante.ups-tlse.fr/2064/1/2017TOU32091.pdf>
19. Declaration-dhelsinki.pdf. [Internet]. [Cité 7 juin 2022]. Disponible sur : <https://clinicagroup.com/clinica/images/declaration-dhelsinki.pdf>
20. Council for International Organizations of Medical Sciences, World Health Organization, éditeurs. International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. Geneva : CIOMS ; 2002. 112 p.
21. Lamy C. Les essais cliniques dans les pays en développement et émergents. :121. [Internet]. [Cité 13 juin 2022]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00724030>
22. Toto N, Douglas E, Gmeiner M, Barrett LK, Lindblad R, Makhaza L, et al. Conducting clinical trials in sub-Saharan Africa: challenges and lessons learned from the Malawi Cryptosporidium study. *Trials.* 25 juill 2020 ;21(1):680.
23. EthicalEval.pdf [Internet]. [Cité 13 juin 2022]. Disponible sur : <https://clinregs.niaid.nih.gov/sites/default/files/documents/DRC/G-EthicalEval.pdf>
24. Nuremberg Code [Internet]. UNC Research. [Cité 13 juin 2022]. Disponible sur: https://research.unc.edu/human-research-ethics/resources/ccm3_019064/
25. Rapport-annuel-2020-des-activites-de-lutte-contre-le-Paludisme.pdf [Internet]. [cité 7 juin 2022]. Disponible sur : <http://pnlprdc.org/wp-content/uploads/2022/05/Rapport-annuel-2020-des-activites-de-lutte-contre-le-Paludisme.pdf>
26. Trypanosomiase humaine africaine (maladie du sommeil) [Internet]. [Cité 13 juin 2022]. Disponible sur : [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/trypanosomiasis-human-african-\(sleeping-sickness\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/trypanosomiasis-human-african-(sleeping-sickness))
27. A ALLABI, B. AGUEMON, JC SEGOUN, ANNOUDJIEGBE, BABA-MOUSSA F, S ISSIFOU (2016) _Analyse situationnelle de la pratique des essais cliniques au Bénin : état des lieux. *jsci pharm biol* 201617,1:12-22 EDUCI 2016
28. Loi n° 18/035 du 13 décembre 2018 fixant les principes fondamentaux relatifs à l'organisation de la Santé publique [Internet]. [Cité 5 juin 2022]. Disponible sur : <http://leganet.cd/Legislation/Droit%20Public/SANTE/Loi.18.035.13.12.2018.html>

29. New publication on unethical clinical trials in Africa [Internet]. Wemos. 2016 [cité 13 juin 2022]. Disponible sur : <https://www.wemos.nl/en/unethical-clinical-trials-in-africa/>
30. Supervision des essais cliniques (CT) : indicateurs et fiches explicatives [Internet]. [Cité 7 juin 2022]. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/publications/m/item/08-gbt-ct-ver-vi-ver-1nov2018-final-adjusted>

