UNIVERSITE DE LILLE

FACULTE INGENIERIE ET MANAGEMENT DE LA SANTE (ILIS)

Master Ingénierie de la Santé parcours Healthcare Business et Recherche Clinique

Marie PITORIN

Mémoire de fin d'études de la deuxième année de master

RECHERCHE CLINIQUE DANS LES PAYS EN VOIE DE DEVELOPPEMENT

Comment mener des recherches cliniques dans les pays en voie de développement ?

Sous la direction de Dr Garcia Fernandez

Date de soutenance publique

Lundi 28 Juin 2021

Composition du jury

Dr De Jonckheere, chargé de recherche au CIC-IT de Lille (Président du jury)

Dr Garcia Fernandez, maître de conférence PhD (Directrice de mémoire)

Mme Lienart, manager chez IQVIA (Tutrice de stage)

Faculté d'Ingénierie et Management de la Santé - ILIS

42 rue Ambroise Paré

59120 LOOS

Année universitaire 2020-2021

Remerciements

Ce mémoire de fin d'études est l'aboutissement de cinq années de formation théorique et pratique dont les deux dernières années passées à Lille, au sein du Master Healthcare Business et Recherche Clinique à la Faculté d'Ingénierie et de Management de la Santé (ILIS).

Je tiens tout d'abord à exprimer ma reconnaissance envers ma directrice de mémoire, Madame Maria-José GARCIA FERNANDEZ, Maître de conférences et enseignante à l'ILIS, pour avoir accepté de m'encadrer, pour sa disponibilité, son temps consacré à la relecture et ses précieux conseils afin de produire ce mémoire.

De plus, je souhaite remercier Madame Aline LIENART, manager chez IQVIA et ma tutrice lors de mon stage cette année, pour avoir accepté de participer à ma soutenance de mémoire et de m'avoir soutenue lors de l'écriture de celui-ci.

Je remercie également Monsieur Julien DE JONCKHEERE d'avoir accepté ce sujet qui m'intéressait depuis longtemps et d'avoir fait partis du jury en tant que président lors de ma soutenance de fin d'étude.

Cette formation s'achève après un stage au sein de la compagnie IQVIA mais également par la signature d'un contrat de travail à la suite de celui-ci. Je tiens encore une fois à remercier Madame Aline LIENART mais aussi Madame Christelle DELICOURT pour la confiance que vous m'avez accordée en me permettant d'intégrer la grande famille d'IQVIA.

Sommaire

Table des figures 5

Table des tableaux 6

Abréviations 7

Introduction 8

Partie 1 - Présentation du cadre de l'étude 10

A. Pays en voie de développement 10

a. Définition, nombre, liste des pays en voie de développement 10

b. Différence entre pays en développement et pays émergents 12

c. Répartition géographique des pays en voie de développement et émergents 12

B. Pays développés 13

a. Définition, nombre, liste des pays développés 13

b. Répartition géographique des pays développés 14

C. La recherche clinique 14

a. Définition de la recherche clinique 14

b. Qu'est-ce qu'un essai clinique ? 16

c. Différentes phases et particularités de chaque phase 18

d. Déroulement et mise en place d'un essai clinique en France 20

e. Les lois de la recherche clinique en France 21

Partie 2 - Essais cliniques dans les pays en voie de développement 23

A. État des lieux des essais cliniques dans le monde 23

a. Répartition des études dans le monde 23

b. Répartition géographique des sujets dans les études cliniques 24

c. Répartition géographique des sites des essais cliniques 26

B. Les types d'essais cliniques réalisés dans les pays en voie de développement 27

a. Maladies étudiées lors des essais cliniques dans les pays en voie de développement 27
b. Les types de phases des essais cliniques réalisés dans les pays en voie de développement 28
C. Particularités d'un essai clinique dans un pays en voie de développement : de la conception à la clôture 32
a. Faisabilité du pays et des centres dans un essai clinique 32
b. Recrutement et consentement 33
c. Clôture de l'étude 34

Partie 3 - Intérêts, difficultés et axes d'amélioration 36
A. Intérêts des essais cliniques dans les pays en voie de développement 36
a. Le recrutement facilité de patients 36
b. La réduction des coûts de la recherche 37
c. Un contexte réglementaire avantageux 38
B. Difficultés et limites d'une mise en place d'un essai clinique dans un pays en voie de développement 38
a. Difficultés financières 39
b. Difficultés organisationnelles 39
c. Difficultés réglementaires 40
d. Difficultés de langage 41
e. Limites éthiques 42

Discussion 43
Conclusion 45
Bibliographie et webographie 46

Table des figures

Figure 1 Répartition géographique des pays en développement et émergents 12

Figure 2 Les différentes phases du développement d'un médicament 18

Figure 3 et 4 Essais cliniques pivots soumis à l'EMA par pays entre 2005 et 2011. A gauche le graphique représente le nombre d'essais cliniques en fonction des pays en voie de développement. A droite, il s'agit du même graphique comparant cette fois-ci les pays les plus développés dans le monde 23

Figure 5 Répartition de la localisation des sites menant les phases II et III de 30 compagnies pharmaceutiques 26

Figure 6 Les différents type de patients dans certaines régions ou pays en développement dans le monde 27

Figure 7 Répartition géographique des essais cliniques en cours ou déjà réalisés (en nombre) de phase I précoce et phase I par régions ou pays en 2021 28

Figure 8 Répartition géographique des essais cliniques en cours ou déjà réalisés (en nombre) de phase II par régions ou pays en 2021 29

Figure 9 Répartition géographique des essais cliniques en cours ou déjà réalisés (en nombre) de phase III par régions ou pays en 2021 30

Figure 10 Répartition géographique des essais cliniques en cours ou déjà réalisés (en nombre) de phase IV par régions ou pays en 2021 30

Table des tableaux

Tableau 1 Liste répertoriant les 152 pays en voie de développement en fonction de leur localisation dans le monde selon l'ONU 10

Tableau 2 Liste répertoriant les 36 pays développés en fonction de leur localisation dans le monde selon l'ONU 12

Tableau 3 Essais cliniques globaux par pays ou régions entre 2005 et 2008 22

Tableau 4 Répartition géographique des patients (en nombre) dans les essais cliniques entre 2005 et 2009 24

Tableau 5 Répartition géographique des sites (en pourcentage) des études cliniques entre 2005 et 2009 25

Tableau 6 Comparaison du nombre de patients inclus par site actif dans les marchés établis et dans les marchés émergents 35

Tableau 7 Comparaison des systèmes de santé dans les pays émergents et développés 36

Abréviations

AELE Association Européenne de Libre Échange

AMM Autorisation de Mise sur le Marché

AMM Association Médicale Mondiale

ANSM Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARC Attaché de Recherche Clinique

BPC Bonnes Pratiques Cliniques

CEI Communauté des États Indépendants

CPP Comité de Protection des Personnes

CRF Case Report Form (Cahier d'observation)

CRO Contract Research Organization (Société de Recherche Contractuelle)

CV Curriculum Vitae

eCRF electronic Case Report Form (Cahier d'observation électronique)

EEE Espace Économique Européen

EMA European Medicines Agency

FDA Food and Drug Administration

IDH Indice de Développement Humain

OMS Organisation Mondiale de la Santé

ONU Organisation des Nations Unies

PIB Produit Intérieur Brut

ROW Rest of the World (Reste du Monde)

SIDA Syndrome d'Immunodéficience acquise

UE Union Européenne

VIH Virus de l'Immunodéficience Humaine

Introduction

Depuis une vingtaine d'années, la recherche clinique a été bouleversée par l'apparition d'une globalisation des essais cliniques et la mise en place des Bonnes Pratiques Cliniques dans le monde. Ces recherches sont indispensables pour mieux comprendre et/ou mieux traiter les maladies, ainsi que pour identifier les facteurs de risque potentiels. A terme, elles permettent donc d'améliorer notre santé.

Dans leur étude publiée en décembre 2012 sur l'Attractivité de la France pour la recherche clinique internationale, les Entreprises du Médicament (Leem) estime ainsi à près de 500 millions d'euros par an les investissements industriels pour les études cliniques industrielles à l'hôpital. L'Agence nationale de sécurité du médicament recense, elle, 871 essais cliniques autorisés en 2011. (1)

L'augmentation de la mise en place des études dans le monde est dû notamment aux progrès de la science dans toutes les aires thérapeutiques, l'émergence des médicaments de technologies qui ont permis le lancement de nouveaux essais cliniques pour ce type de produit mais également l'attrait pour les pays en développement et émergents qui a obligé les entreprises pharmaceutiques à prendre en compte ses pays dans le développement de leurs produits. (2)

Cette globalisation a donc permis aux pays les moins développés, tout comme les pays développés, de participer à la recherche biomédicale mondiale. Aujourd'hui, les plus grands laboratoires et entreprises pharmaceutiques se tournent spontanément vers des pays parfois moins industrialisés pour lancer leurs nouvelles études.

Pour celles n'ayant pas encore fait de choix, ce document leur permet de répondre à cette problématique : comment mener un essai clinique dans un pays en voie de développement ?

Dans un premier temps, nous allons dans ce travail définir les pays en voie de développement, émergents et développés ainsi que la recherche clinique et les lois associées à celle-ci. Nous définirons ensuite le contexte des essais cliniques dans les pays en développement. Dans une

troisième partie, nous développerons les avantages, inconvénients, difficultés et limites de ce type de pratique. Enfin, nous réfléchirons sur les axes d'amélioration possibles pour la mise en place d'essais cliniques dans les pays les moins développés.

Partie 1 - Présentation du cadre de l'étude

A. Pays en voie de développement

a. Définition, nombre, liste des pays en voie de développement

Dans la typologie la plus courante, les pays en voie de développement appelés également pays en développement ou pays du Sud sont des pays moins développés économiquement que les pays du Nord ou pays développés. Les pays en voie de développement sont les pays dont le niveau de vie, les revenus, le développement économique et industriel restent plus ou moins inférieurs à la moyenne.

Les pays en développement sont, selon certains auteurs comme Walt Whitman Rostow, les pays en transition des multiples modes de vie traditionnels vers le mode de vie moderne à partir de la révolution industrielle en Angleterre aux XVIII^{e} et XIX^{e} siècles. (3)

Plusieurs facteurs déterminent si un pays est développé ou non, comme l'indice de développement humain (IDH), la stabilité politique, le produit intérieur brut (PIB) et l'industrialisation et la liberté.

L'indice de développement humain a été élaboré par l'Organisation des Nations unies (ONU) pour mesurer le développement humain d'un pays. L'IDH est quantifié en examinant le développement humain d'un pays, comme l'éducation, la santé et l'espérance de vie. L'IDH est établi sur une échelle de 0 à 1. L'IDH peut être utilisé pour déterminer les meilleurs pays où vivre, car ceux qui sont plus développés ont généralement une meilleure qualité de vie. (4)

La plupart des pays en voie de développement ont un score inférieur à 0,80. Selon le programme de développement des Nations Unies, en 2021 152 pays en voie de développement sur 189 ayant des résultats disponibles dans le monde ont été recensés. Ceux-ci sont répertoriés dans le tableau 1 ci-dessous.

AFRIQUE		AMERIQUE	ASIE	EUROPE	OCEANIE
Afrique du Sud*	Libye	Antigua-et-Barbuda	Afghanistan	Albanie	Micronésie
Algérie	Madagascar	Argentine*	Azerbaïdjan	Arménie	Fidji
Angola	Malawi	Aruba	Bahreïn	Biélorussie	Kiribati
Benin	Mali	Bahamas	Bangladesh	Bosnie-Herzégovine	Iles Marshall
Botswana	Mauritanie	Barbade	Bhoutan	Bulgarie	Nauru
Burkina Faso	Maurice	Belize	Brunei	Géorgie	Palau
Burundi	Maroc	Bolivie	Birmanie	Kosovo	Papouasie-Nouvelle-Guinée
Cameron	Mozambique	Brésil*	Cambodge	Moldavie	Samoa
Cap Vert	Namibie	Chili*	Chine*	Monténégro	Iles Salomon
République centrafricaine	Niger	Colombie*	Timor-Leste	Macédoine du Nord	Tonga
Tchad	Nigéria	Costa Rica	Inde*	Pologne*	Tuvalu
Comores	République du Congo	Dominique	Indonésie*	Roumanie	Vanuatu
République Démocratique du Congo	Rwanda	République Dominicaine	Iran	Serbie	
Djibouti	Sao Tomé-et-Principe	Équateur	Iraq	Turquie*	
Égypte*	Sénégal	Le Salvador	Malaisie*	Ukraine	
Guinée Équatoriale	Seychelles	Grenade	Maldives		
Érythrée	Sierra Leone	Guatemala	Mongolie		
Eswatini	Somalie	Guyane	Népal		
Éthiopie	Soudan du Sud	Haïti	Oman		
Gabon	Soudan	Honduras	Pakistan*		
Gambie	Tanzanie	Mexique*	Arabie Saoudite*		
Ghana	Togo	Nicaragua	Sri Lanka		
Guinée	Tunisie	Saint-Kitts-et-Nevis	Syrie		
Guinée-Bissau	Ouganda	Sainte Lucie	Tadjikistan		

Côte d'Ivoire	Zambie	Saint-Vincent et les Grenadines	Thaïlande*
Lesotho	Zimbabwe	Suriname	Philippines*
Liberia		Panama	Qatar
		Paraguay	Russie*
		Pérou*	Turkménistan
		Trinité-et-Tobago	Ouzbékistan
		Uruguay	Vietnam
		Venezuela*	Yémen

Tableau 1 : Liste répertoriant les 152 pays en voie de développement en fonction de leur localisation dans le monde selon l'ONU. Les pays différentiés par un astérisque (*) sont les pays émergents. (5)

b. Différence entre pays de développement et pays émergents

Les pays émergents, à la différence des pays en voie de développement, connaissent une croissance rapide notamment sur la scène économique mondiale. Sur les 152 pays en voie de développement, 20 ont été recensés comme pays émergents. Ils sont représentés par un astérisque (*) dans le tableau 1. Cependant, les listes ne sont pas officielles puisqu'elles varient selon les dates, les institutions et les économistes. (6)

c. Répartition géographique des pays en voie de développement et émergents

La majorité des pays en voie de développement se trouve au centre et au sud de l'Amérique, l'ensemble de l'Afrique, presque tous les pays d'Asie et de nombreux autres États insulaires. Dans la figure 1 ci-dessous, les pays en voie de développement et émergents sont en bleus.

Figure 1 : Répartition géographique des pays en développement et émergents. (5)

B. Pays développés

a. Définition, nombre, liste des pays développés

Un pays développé est un État souverain doté d'une économie développée et d'infrastructures technologiquement avancées par rapport aux autres nations. La majorité des pays développés sont les pays d'Amérique du Nord, d'Europe ainsi que l'Australie. Selon l'ONU, 36 pays du monde sont considérés comme des pays développés. Ceux-ci sont regroupés dans le tableau 3.

EUROPE		ASIE	AMERIQUE	OCEANIE
Allemagne	Liechtenstein	Corée du Sud	Canada	Australie
Andorre	Luxembourg	Hong Kong, Chine	États-Unis	Nouvelle-Zélande
Autriche	Malte	Israël		
Belgique	Norvège	Japon		
Chypre	Pays-Bas	Singapour		
Danemark	Portugal	Taïwan		
Espagne	Royaume-Uni			
Finlande	Slovaquie			
France	Slovénie			

Grèce	Suède
Irlande	Suisse
Islande	Tchéquie
Italie	

Tableau 2 : Liste répertoriant les 36 pays développés en fonction de leur localisation dans le monde selon l'ONU. (7)

La mise à jour statistique du Rapport des Nations unies sur le développement 2019 classe chaque pays du monde en fonction de son classement IDH. La liste suivante présente les 10 premiers pays de cette liste :

- Norvège
- Suisse
- Irlande
- Allemagne
- Hong Kong, Chine
- Australie
- Islande
- Suède
- Singapour
- Pays-Bas (4)

b. Répartition géographique des pays développés

Les pays développés sont majoritairement présents en Europe ainsi qu'au nord de l'Amérique avec les États-Unis et le Canada. L'Australie et quelques îles d'Océanie ainsi que d'Asie font également partis des pays les plus développés dans le monde.

C. La recherche clinique

a. Définition de la recherche clinique

La recherche clinique comprend l'ensemble des études scientifiques qui sont réalisées sur la personne humaine, en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales. Ces recherches sont indispensables pour mieux comprendre et/ou mieux traiter les maladies, ainsi que pour identifier les facteurs de risque potentiels. A terme, elles permettent d'améliorer notre santé. (8)

La recherche clinique est catégorisée en 3 types : la recherche interventionnelle, la recherche interventionnelle à risques et contraintes minimes et la recherche non interventionnelle. Les recherches interventionnelles, de catégorie 1 impliquent une intervention non dénuée de risque pour les personnes qui y participent, et non justifiée par leur prise en charge habituelle. Précédemment nommées « recherches biomédicales », il s'agit principalement des recherches sur les médicaments, mais aussi sur d'autres types d'intervention comme des actes chirurgicaux, des dispositifs médicaux, ou encore des thérapies cellulaires ou géniques. Les recherches interventionnelles à risques et contraintes minimes ou catégorie 2 peuvent comporter des interventions ou des actes peu invasifs, dont la liste est fixée par un arrêté (prise de sang dans certaines limites de volume, questionnaire dont les résultats peuvent conduire à la modification de la prise en charge, examen radiologique sans injection de produit de contraste…). Des produits de santé ou des médicaments peuvent être utilisés dans leurs conditions habituelles d'utilisation, s'ils ne font pas spécifiquement l'objet de la recherche. Une partie de ces recherches correspond à ce qui était antérieurement désigné comme « recherches visant à évaluer les soins courants ». Malgré leur appellation, les recherches non interventionnelles (catégorie 3) comportent des actes ou des procédures définis par un arrêté. Dénuées de risques, elles ne modifient pas la prise en charge des participants, et tous les actes pratiqués et produits utilisés le sont de manière habituelle. Elles comprennent les recherches observationnelles : études portant par exemple sur l'observance des traitements, la tolérance à un médicament après sa mise sur le marché, les pratiques d'un centre de soins comparées à celles d'un autre… (9)

Différents types de recherche clinique sont utilisés en fonction de ce que les chercheurs étudient. Tout d'abord, la recherche sur les traitements implique généralement une intervention telle qu'un médicament, une psychothérapie, de nouveaux dispositifs ou de

nouvelles approches de la chirurgie ou de la radiothérapie. Il existe également la recherche sur la prévention, celle-ci cherche de meilleures façons d'empêcher l'apparition ou la réapparition de troubles. Les différents types de recherche sur la prévention peuvent porter sur des médicaments, des vitamines, des vaccins, des minéraux ou des changements de mode de vie. De plus, la recherche diagnostique désigne la pratique consistant à rechercher de meilleurs moyens d'identifier un trouble ou une condition particulière. La recherche sur le dépistage vise également à trouver les meilleurs moyens de détecter certains troubles ou états de santé. Il existe la recherche sur la qualité de vie. Cette recherche explore les moyens d'améliorer le confort et la qualité de vie des personnes atteintes d'une maladie chronique. Les études génétiques visent à améliorer la prédiction des troubles en identifiant et en comprenant comment les gènes et les maladies peuvent être liés. Enfin, les études épidémiologiques cherchent à identifier les schémas, les causes et le contrôle des troubles dans des groupes de personnes.

Certaines recherches cliniques sont "ambulatoires", ce qui signifie que les participants ne passent pas la nuit à l'hôpital. D'autres sont "hospitalières", ce qui signifie que les participants doivent passer au moins une nuit à l'hôpital ou au centre de recherche. (10)

b. Qu'est-ce qu'un essai clinique ?

La directive 2001/20/CE définit un essai clinique de la manière suivante :

« Essai clinique » : toute investigation menée chez l'homme, afin de déterminer ou de confirmer les effets cliniques, pharmacologiques et/ou les autres effets pharmacodynamiques d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux et/ou mettre en évidence tout effet indésirable d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux et/ou d'étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux dans le but de s'assurer de leur innocuité et/ou efficacité. » (11)

Depuis 2001, la définition d'essai clinique a été revue. Le terme « essai clinique » a été remplacé par « recherche biomédicale » dont la définition donnée dans le Code de La Santé

Publique (article R1121-1 modifié par le décret n°2012-597 du 27 avril 2012-art. 5) est la suivante : (12)

« Les recherches biomédicales portant sur un médicament sont entendues comme tout essai clinique d'un ou plusieurs médicaments visant à déterminer ou à confirmer leurs effets cliniques, pharmacologiques et les autres effets pharmacodynamiques ou à mettre en évidence tout effet indésirable, ou à en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination dans un but de s'assurer de leur innocuité ou de leur efficacité.

Les recherches biomédicales portant sur un dispositif médical sont entendues comme tout essai clinique ou investigation clinique d'un ou plusieurs dispositifs médicaux visant à déterminer ou à confirmer leurs performances ou à mettre en évidence leurs effets indésirables et à évaluer si ceux-ci constituent des risques au regard des performances assignées au dispositif. »

Enfin, l'Organisme Mondiale de la Santé (OMS) détaille que *« les interventions portent, entre autres, sur les médicaments, les cellules et autres produits biologiques, les actes chirurgicaux, les techniques radiologiques, les dispositifs, les thérapies comportementales, les changements dans les protocoles de soins, les soins préventifs etc. »* (13)

Un essai clinique peut donc se définir comme une situation expérimentale au cours de laquelle on teste chez l'homme la véracité ou non d'une hypothèse. Un essai clinique sur un produit de santé (médicament, dispositif ou thérapie cellulaire et génique) vise à mettre en évidence ou à en vérifier les effets et (ou) à identifier tout effet indésirable et (ou) à en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion pour en définir l'efficacité et la sécurité d'emploi chez des volontaires sains ou malades. (14)

Les essais cliniques peuvent être contrôlés ou non contrôlés. En effet, un essai clinique contrôlé signifie que le médicament expérimental est comparé à un placebo, à un médicament de référence ou à une absence de traitement, c'est-à-dire que deux groupes (ou plus) de sujets sont définis et chaque groupe sera traité de manière différente. (15) Pour éviter les biais lors des analyses des données, notamment le biais de sélection par le choix des sujets cibles pour

le traitement par le médecin investigateur afin que l'étude donne de meilleurs résultats, les groupes peuvent être randomisés. Il s'agit d'une technique permettant d'affecter aléatoirement les participants à un des groupes.

De plus, il existe 4 types d'essai clinique : ouvert, simple aveugle, double aveugle et triple aveugle. Tout d'abord, un essai clinique ouvert est un terme confus, utilisé pour indiquer qu'un essai clinique n'a pas une certaine caractéristique méthodologique déterminée. Il s'agit d'un essai sans groupe de contrôle, par opposition à un essai clinique contrôlé. Il peut aussi être un essai clinique sans camouflage, c'est-à-dire qu'on ne cache pas le médicament expérimental utilisé, par opposition à l'essai clinique en aveugle simple ou à double aveugle. Le sujet, le médecin investigateur et le chercheur qui réalise l'analyse des données sont donc tous au courant du traitement fournis au sujet.

Lorsqu'un essai clinique est réalisé sous aveugle, cela signifie qu'une ou plusieurs personnes ignorent le traitement fournis au sujet. En simple aveugle, seul le sujet, mais non l'observateur et le chercheur, ignore lequel des possibles traitements il reçoit. Dans les étude en double aveugle, le sujet et l'observateur ignorent le traitement administré tandis que le chercheur qui réalise l'analyse des données lui, connait la nature du traitement fournis au participant. Enfin il existe également des essais cliniques dits triple aveugle, il s'agit ici d'un essai dans lequel le sujet participant, l'investigateur observateur et le chercheur qui analyse les données ignorent le traitement reçu.

Enfin, un essai clinique peut être uni-centrique ou multicentrique. Un essai uni-centrique est réalisé par un seul investigateur ou équipe de recherche dans un centre hospitalier ou extrahospitalier. A l'inverse, un essai multicentrique est réalisé dans deux centres ou plus avec un même protocole et un coordinateur qui est chargé du traitement de toutes les données et de l'analyse des résultats. (16)

c. Différentes phases et particularités de chaque phase

Quand la recherche clinique est utilisée pour évaluer les médicaments et les dispositifs médicaux, il existe 4 phases différentes.

Comme le montre la figure 2 ci-dessous, la phase clinique se situe dans le développement du médicament après la phase de recherche fondamentale qui a permis d'identifier la molécule à développer et la phase préclinique qui a servi à évaluer les effets thérapeutiques et toxiques potentiels du médicament sur des modèles in vitro et/ou in vivo. (17)

Les essais de chaque phase ont un objectif différent et aident les scientifiques à répondre à différentes questions. Lors de la phase I, les chercheurs testent pour la première fois un médicament ou un traitement expérimental sur un petit groupe de personnes. Les chercheurs évaluent la sécurité du traitement, déterminent une fourchette de dosage sûre et identifient les effets secondaires sur des volontaires sains. En phase II, le médicament ou le traitement expérimental est administré à un plus grand groupe de personnes malades pour voir s'il est efficace et pour évaluer plus avant sa sécurité. Le médicament ou le traitement expérimental est administré à de grands groupes de personnes. Il existe également des études de phase III où les chercheurs confirment son efficacité, surveillent les effets secondaires, le comparent aux traitements couramment utilisés et recueillent des informations qui permettront d'utiliser le médicament ou le traitement expérimental en toute sécurité. Enfin, les études de phase IV, aussi appelées études post-commercialisation, sont menées après l'approbation de mise sur le marché (AMM) pour l'utilisation d'un traitement par les agences de sécurité européennes ou nationales telles que l'EMA (European Medicines Agency) en Europe, la FDA (Food and Drug Administration) aux États-Unis ou l'ANSM (Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé) en France, fournissent des informations supplémentaires, notamment sur les risques, les avantages et la meilleure utilisation du traitement ou du médicament. (10)

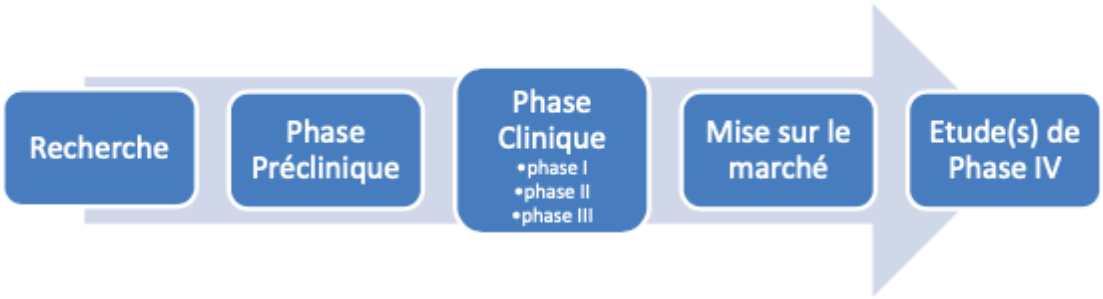

Figure 2 : Les différentes phases du développement d'un médicament. (13)

d. Déroulement et mise en place d'un essai clinique en France

A l'origine de toute étude clinique, il y a un promoteur, c'est une personne physique ou morale qui porte la responsabilité de l'étude, en assure le financement et la réalisation. Une fois la molécule intéressante sélectionnée pour une maladie, la validation d'une intervention ou du dispositif médical à utiliser, le protocole de l'essai est établi. Le promoteur doit décider du choix de la phase pour l'essai clinique ainsi que le nombre de patients à recruter et le nombre de centres à ouvrir. Beaucoup d'autres conditions sont à réfléchir durant cette période, comme le fait de réaliser l'essai uniquement en France ou également à l'étranger en fonction de l'épidémiologie de la maladie, le choix de logiciels et plateformes à mettre en place pour l'étude ou même le choix des données à récolter auprès du sujet. Le promoteur demande alors l'autorisation de réaliser l'essai à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et en parallèle, ce même protocole est envoyé à un Comité de Protection des Personnes (CPP) qui s'assure que la protection des participants à la recherche est assurée. Enfin, après l'obtention de l'autorisation de l'ANSM et un avis favorable du CPP, l'essai peut démarrer. (18)

Avant de pouvoir commencer à recruter des sujets pour l'essai clinique, le promoteur doit tout d'abord sélectionner le ou les centres avec lesquels il souhaite travailler ainsi que les médecins spécialistes dans le domaine de l'essai. Il doit ensuite mettre en place les sites sélectionnés, c'est-à-dire former le personnel au protocole et aux procédures à suivre mais aussi aux différents outils et plateformes à utiliser pendant l'étude.

Avant chaque nouvelle inclusion, le médecin investigateur doit discuter du protocole ainsi que des potentiels effets indésirables avec le patient. Le médecin laisse un délais de réflexion suffisant obligatoire au future participant et si celui-ci souhaite intégrer à l'étude, alors il doit signer un consentement libre et éclairé. Il s'agit d'une décision, qui doit être écrite, datée et signée, de participer à un essai clinique, prise de plein gré après avoir été dûment informé de la nature, de la portée, des conséquences et des risques et avoir reçu une documentation appropriée, par une personne capable de donner son consentement ou, s'il s'agit d'une personne qui n'est pas en mesure de le faire, par son représentant légal ; si la personne concernée n'est pas en mesure d'écrire, elle peut donner, dans des cas exceptionnels prévus

dans la législation nationale, son consentement oral en présence d'au moins un témoin. (13) Un consentement est obligatoire, cependant dans des études de catégorie 3, le consentement peut être donné oralement par le participant et non par écrit.

Après le recrutement du premier patient de chaque site, le promoteur doit vérifier sur place que chaque centre respecte le protocole et les procédures mis en place pour l'étude, la réglementation et les lois de son pays pour garantir la sécurité des sujets recrutés mais également vérifier la qualité des données des sujets récoltées. De plus, régulièrement au cours de l'essai, le promoteur doit revenir dans chaque centre afin de veiller à son bon déroulement.

Lorsque l'étude a atteint le nombre de sujets recrutés requis afin d'obtenir des résultats significatifs et lorsque tous les patients de l'étude ont terminé leur suivi, celle-ci est stoppée, chaque centre ouvert est clôturé et les données récoltées sont analysées afin de confirmer ou non les hypothèses de départ. Enfin, le promoteur doit publier ses résultats dans un article scientifique afin de faire connaître à toute la communauté scientifique ses observations.

e. Les lois de la recherche clinique en France

L'encadrement législatif et réglementaire de la recherche biomédicale a été mis en place initialement par la loi du 20 décembre 1988, dite loi Huriet-Sérusclat. Cette loi s'attache à protéger les personnes qui participent à des recherches biomédicales.

Depuis cette date, il a été profondément remanié par la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. Cette loi répondait par ailleurs à la nécessité de transposer la Directive 201/20CE relative aux essais cliniques de médicaments chez l'homme.

Elle reste actuellement en vigueur en attendant une prochaine modification liée à la publication du règlement UE n°536/2014 du Parlement Européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain, abrogeant la directive 2001/20/CE.

La loi n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine intégrera prochainement ce règlement et procédera à quelques adaptations législatives. (19)

Les essais doivent également s'inscrire dans le cadre des principes éthiques énoncés dans la déclaration d'Helsinki. Élaborée en 1964 par l'Association Médicale Mondiale (AMM) et amendée huit fois depuis, la déclaration d'Helsinki est un énoncé de principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains, y compris la recherche sur du matériel biologique humain et sur des données identifiables. Elle s'adresse en priorité aux médecins mais invite cependant les autres personnes engagées dans la recherche médicale impliquant des êtres humains à adopter ces principes. (14)

Partie 2 - Essais cliniques dans les pays en voie de développement

A. État des lieux des essais cliniques dans le monde

a. Répartition des études dans le monde

La manière dont sont menés les essais cliniques a changé ces 20 dernières années avec l'introduction de lignes directrices sur les Bonnes Pratiques Cliniques et la globalisation de la recherche biomédicale. Les essais cliniques étaient auparavant réalisés seulement dans les pays industrialisés (principalement en Europe et aux États-Unis). Ils sont maintenant globalisés, c'est à dire réalisés à la fois dans les pays industrialisés mais aussi dans les pays en développement et émergents comme le montre le tableau 3 et les figures 3 et 4 ci-dessous. (13)

Pays ou région	2005 (%)	2008(%)	Croissance
USA	49,7	49,2	-1,1
Europe	25,7	25,2	-2,2
Canada	10,0	6,8	-32,4
Allemagne	7,9	6,4	-19,0
Royaume-Uni	5,1	4,6	-11,3
Amérique du Sud	2,4	3,1	30,7
Pologne	2,0	1,7	-19,0
Brésil	1,4	2,1	52,9
Russie	1,4	1,3	-6,5
Chine	1,1	1,9	74,5
Inde	1,1	1,4	27,4

Tableau 3 : Essais cliniques globaux par pays ou régions entre 2005 et 2008. (13)

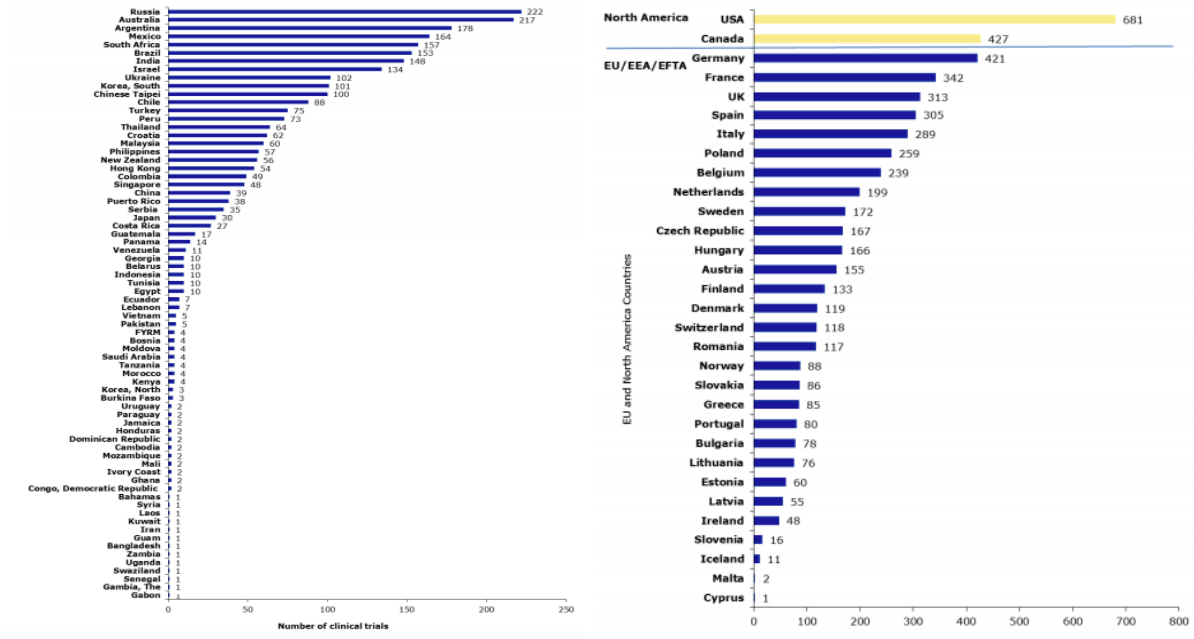

Figure 3 et 4 : Essais cliniques pivots soumis à l'EMA par pays entre 2005 et 2011. A gauche le graphique représente le nombre d'essais cliniques en fonction des pays en voie de développement. A droite, il s'agit du même graphique comparant cette fois-ci les pays les plus développés dans le monde. (20)

Il convient de noter que les pays ayant réalisé plus de 100 essais cliniques sur l'ensemble de la période sont les suivants :

- L'Amérique du Nord : Canada et États-Unis ;
- UE/EEE/AELE (Union Européenne/Espace Économique Européen/Association Européenne de Libre Échange) : Autriche, Belgique, République tchèque, Danemark, Finlande, France, Allemagne, Hongrie, Italie, Pays-Bas, Pologne, Roumanie, Espagne, Suède, Suisse et Royaume-Uni ;
- ROW (Reste du Monde) : Argentine, Australie, Brésil, Mexique, Israël, Inde, Afrique du Sud, Corée du Sud, Ukraine et Russie. (20)

b. Répartition géographique des sujets dans les études cliniques

Un rapport publié en 2010 par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) présente les caractéristiques des études cliniques qui lui ont été soumises entre 2005 et 2009 dans les

dossiers de demande d'AMM. (20) Le tableau 4 ci-dessous détaille le nombre de patients recrutés par pays et par année pour des essais cliniques supportant les demandes d'AMM faites entre 2005 et 2009.

On peut constater l'augmentation au fil des années du nombre de sujets recrutés dans les pays du Reste du Monde tandis que les sujets des pays les plus développés sont de moins en moins nombreux. De plus, ce sont les pays du Reste du Monde qui ont recrutés le plus de participants sur cette période.

Pays / Année ou région	2005	2006	2007	2008	2009	TOTAL
France, Allemagne, Italie, Pays-Bas, Belgique, Luxembourg, Irlande, Royaume-Uni, Danemark, Grèce, Espagne, Portugal, Finlande, Suède et Autriche, Norvège, Islande, Lichtenstein	27822	30714	42894	27561	33711	162702
Etats-Unis+ Canada	37117	33389	41810	55165	42269	209705
Reste du Monde	21653	48384	40895	64101	46059	221092

Tableau 4 : Répartition géographique des patients (en nombre) dans les essais cliniques entre 2005 et 2009. (20)

La contribution de certains pays tiers de la zone ROW (27,8% des patients), en termes de nombre de patients inclus dans les essais pivots soumis à l'Agence dans le cadre des AMM au cours de la période d'observation, est la suivante :

- Afrique : Afrique du Sud (2,08%) ;
- Moyen-Orient/Asie/Pacifique : Inde (1,87%), Philippines (1,25%), Israël (1,19%), Chine (0,9%), Thaïlande (0,88%), Corée du Sud (0,68%), Taipei chinois (0,78%), Japon (0,5%) ;
- Australie/Nouvelle-Zélande : Australie (1,34%) ;
- Amérique Centrale/Sud : Brésil (2,36%), Argentine (2,29%), Mexique (1,72%), Pérou (0,7%), Costa Rica (0,61%), Colombie (0,52%) ;
- CEI : Russie (3,13%) et Ukraine (1,20%) ;

- Europe de l'Est (hors UE) : Croatie (0,35%). (20)

c. Répartition géographique des sites des essais cliniques

Le tableau 5 ci-dessous expose la répartition en pourcentage des sites investigateurs suivant trois régions pour les études cliniques pivots soumises à l'EMA entre 2005 et 2009.

Ces données montrent qu'en Europe l'implication reste plus ou moins égale au fil du temps. Les pays d'Amérique du Nord, quant à eux, sont moins impliqués dans les essais cliniques au fil des années. Au contraire, les pays du « reste du Monde » sont, eux, de plus en plus engagés dans ce phénomène. (13)

Région / Année	2005	2006	2007	2008	2009	TOTAL
Pays de l'Union Européenne + Norvège, Islande, Lichtenstein, Suisse	35,2	37,7	37,0	34,2	38	36,5
Etats-Unis+ Canada	54,3	44,0	44,7	42,3	39	44,0
Reste du Monde	10,5	18,3	18,3	23,5	23	19,6

Tableau 5 : Répartition géographique des sites (en pourcentage) des études cliniques entre 2005 et 2009. (20)

Ces différentes données donnent une vue d'ensemble sur ce phénomène récent de globalisation des essais cliniques. Pourtant, ce phénomène n'est pas un phénomène isolé comme le montre le diagramme de la figure 5. Sur 30 compagnies pharmaceutiques reconnues, seules 5 ont moins de 20% de leurs sites d'essais cliniques de phases II et III situés hors Europe et Amérique du Nord. (13)

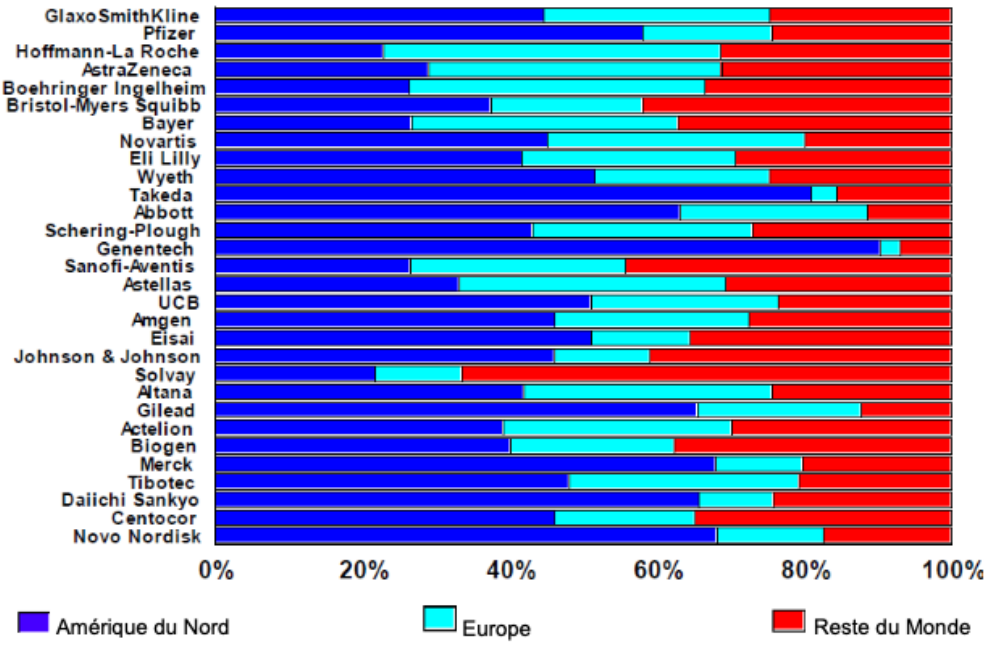

Figure 5 : Répartition de la localisation des sites menant les phases II et III de 30 compagnies pharmaceutiques. (21)

B. Les types d'essais cliniques réalisés dans les pays en voie de développement

a. Maladies étudiées lors des essais cliniques dans les pays en voie de développement

Les pays en voie de développement sont particulièrement touchés par les maladies infectieuses comme le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine), le paludisme, la tuberculose ou les maladies diarrhéiques. Ils sont également concernés par les maladies non transmissibles, notamment les maladies cardio-vasculaires, le diabète de type II, le cancer du sein et les maladies respiratoires. (22)

Selon l'OMS, fin 2019, 38 millions de personnes dans le monde vivaient avec le SIDA (Syndrome d'Immunodéficience Acquise), 1,7 millions de nouvelles infections ont été recensées et environ 700 000 malades sont décédés cette année-là. (23) Concernant le paludisme, 500 000 personnes meurent chaque année des suites de cette maladie (chiffres de 2010). La tuberculose, quant à elle, a provoqué la mort de 1 300 000 personnes en 2016. (24) La grande majorité de ses maladies sont originaires des pays en voie de développement. C'est

pour cela que la plupart des essais cliniques dans les pays les moins développés sont donc réalisés sur les maladies infectieuses provoquées par des bactéries ou virus.

Cette globalisation des essais cliniques est toutefois possible car les patients des pays en voie de développement et émergents souffrent des mêmes pathologies que ceux des pays développés comme le montre la figure 6. (13)

Cependant, certaines maladies ou problématiques ne restent présentes que dans des pays en voie de développement ou émergents. La mise en place d'essais cliniques pour ces maladies devient alors obligatoire.

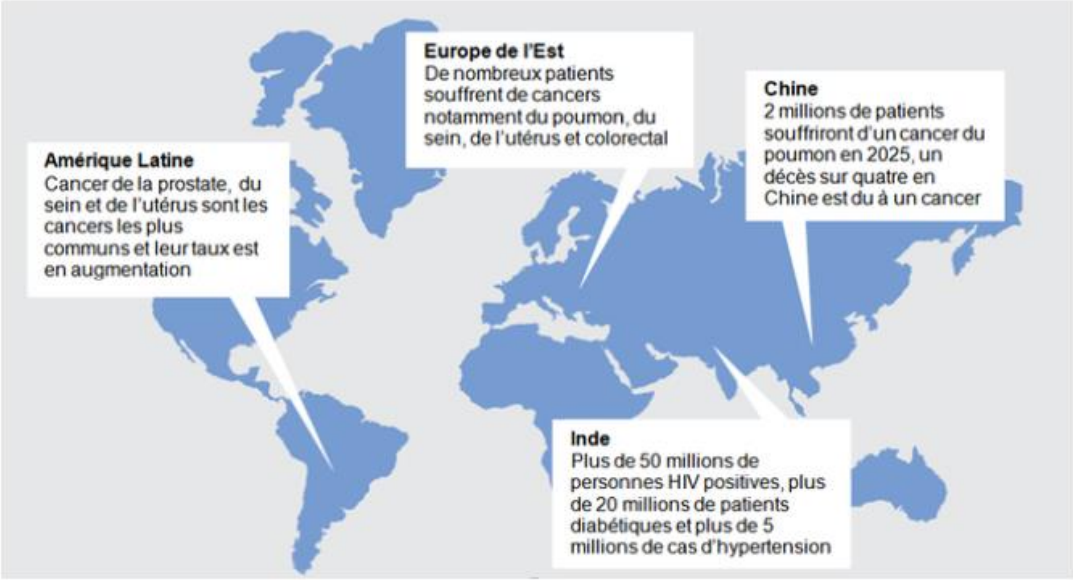

Figure 6 : Les différents type de patients dans certaines régions ou pays en développement dans le monde. (13)

b. Les types de phases des essais cliniques réalisés dans les pays en voie de développement

Les figures suivantes représentent le nombre d'essais cliniques en cours ou déjà réalisés par régions dans le monde. Les quatre figures comparent le nombre d'études réalisées en fonction de la phase de celle-ci (phase I et phase I précoce, phase II, phase III et phase IV). Plus la région

se dirige vers les couleurs orange et rouge et plus elle compte d'essais pour la phase recherchée. Au contraire, plus la région est colorée en jaune voire vert, moins elle n'a réalisé d'essais cliniques dans cette phase. En blanc, il s'agit de régions qui n'ont réalisées aucun essais cliniques sur leur territoire. Enfin, les études sans localisation ne sont pas incluses dans les comptages ou sur la carte.

Comme le montre la figure 7 ci-dessous, peu d'essais cliniques de phase I précoce et phase I sont lancés dans les pays en voie de développement en raison de la complexité des essais, des risques potentiels et du niveau de qualité demandé. En effet, ce type d'essai demande des hôpitaux très équipés et du personnel formé, ce qui n'est pas souvent le cas dans les pays les moins développés.

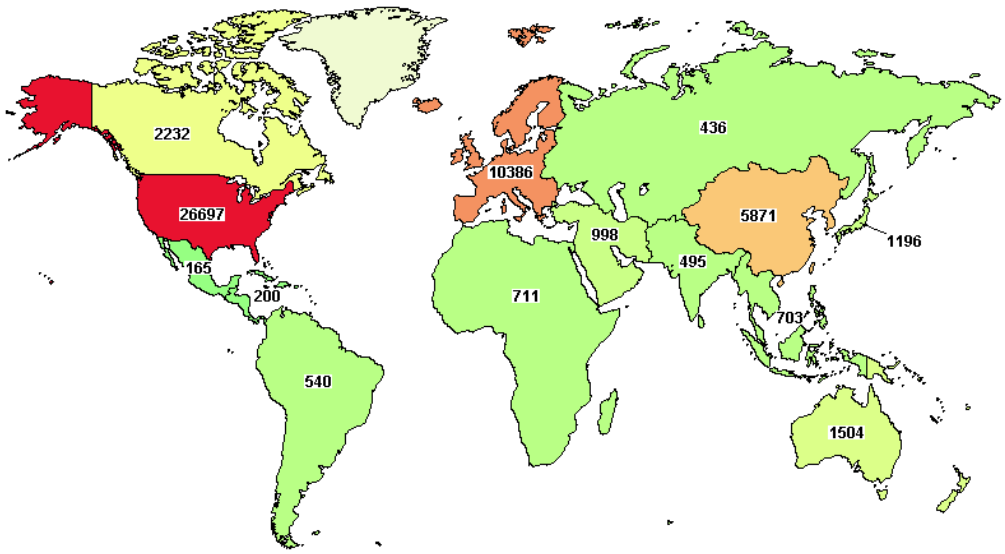

Figure 7 : Répartition géographique des essais cliniques en cours ou déjà réalisés (en nombre) de phase I précoce et phase I par régions ou pays en 2021. (25)

Concernant les études de phase II, la figure 8 montre qu'un certain nombre de pays en développement peuvent construire ce type d'essais. Cependant tout dépend de la complexité du protocole, du développement du centre de recherche ou des partenaires et organismes extérieurs permettant la mise en place de ces études. La carte ci-dessous montre cependant un nombre d'essais cliniques réalisés dans la région qui reste assez faible par rapport aux pays développés comme les États-Unis par exemple.

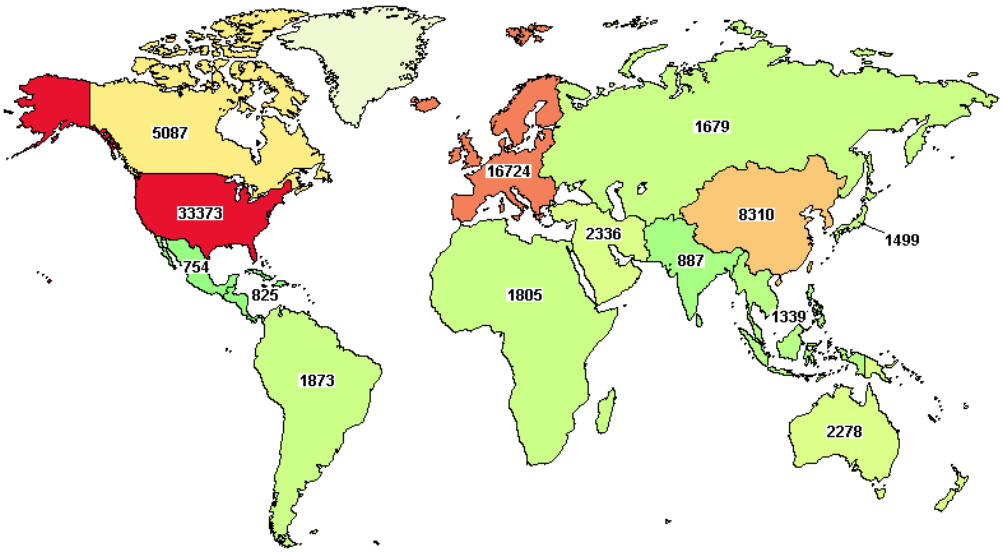

Figure 8 : Répartition géographique des essais cliniques en cours ou déjà réalisés (en nombre) de phase II par régions ou pays en 2021. (25)

Au regard de la figure 9, la plupart des pays en voie de développement conduisent un grand nombre d'essais cliniques de phase III. Ils construisent des partenariats pour la mise en place de ces études avec des institutions, universités, organismes de recherche, laboratoires et industries pharmaceutiques mais également des CRO (Contract Research Organization).

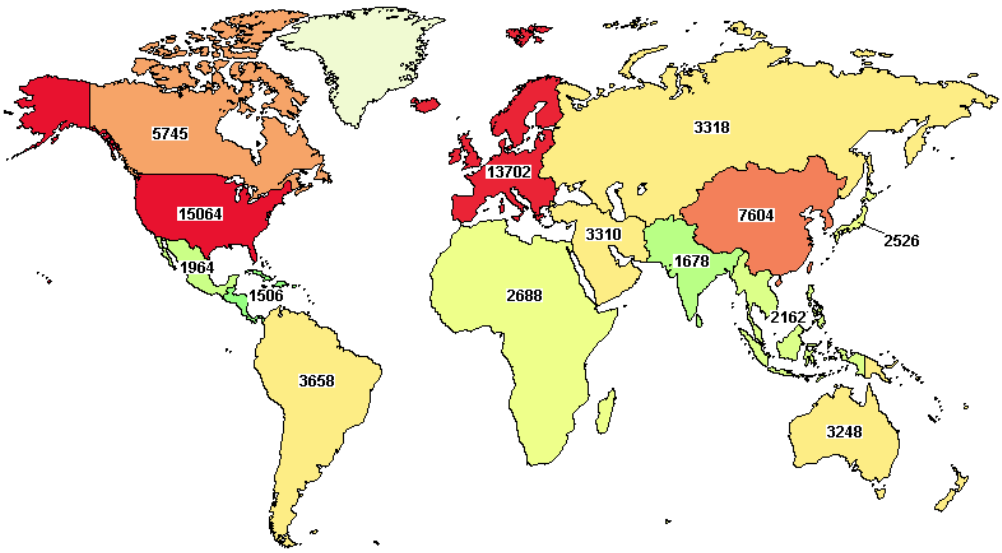

Figure 9 : Répartition géographique des essais cliniques en cours ou déjà réalisés (en nombre) de phase III par régions ou pays en 2021. (25)

Enfin, comme le montre la figure 10, les pays en voie de développement et émergents mettent en place des essais de phase IV. Ce sont des études post-commercialisation, elles sont réalisées après l'autorisation de mise sur le marché. Ces études sont donc faciles de réalisation puisque ce type d'essais permet de récolter des informations complémentaires sur le médicament récemment autorisé.

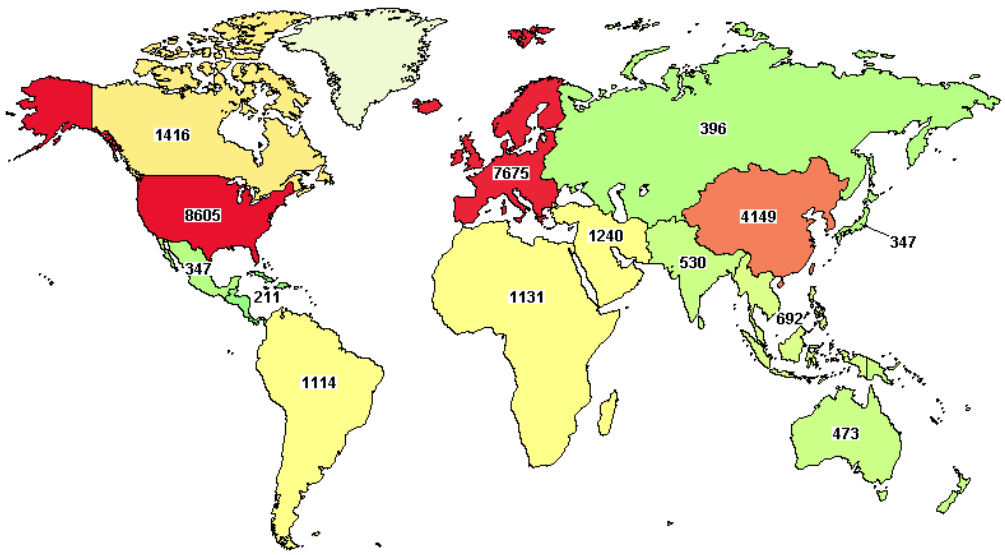

Figure 10 : Répartition géographique des essais cliniques en cours ou déjà réalisés (en nombre) de phase IV par régions ou pays en 2021. (25)

C. Particularités d'un essai clinique dans un pays en voie de développement : de la conception à la clôture

a. Faisabilité du pays et des centres dans un essai clinique

Le choix des pays participants est un élément clé de la faisabilité de l'étude. Cependant plusieurs particularités doivent être prise en compte lorsqu'un pays en voie de développement est choisi dans un essai clinique.

Tout d'abord, la plupart des pays les moins développés possèdent encore des communautés avec des chefs religieux qui les dirigent. Les prises de contact concernant le potentiel recrutement de sujets sont donc à réaliser au travers des communautés et des chefs de tribus

ainsi que des représentants des associations locales. Les réglementations et pratiques, notamment dans le cadre des contrats signés avec les sites investigateurs, doivent aussi être prises en compte pour éviter des délais supplémentaires dans le processus de démarrage de l'étude. (13) Le promoteur doit également investiguer pour connaître les réglementations locales et nationales, les autorisations nécessaires, notamment pour les autorisations d'importation des médicaments, et les procédures ainsi que les exigences des comités d'éthique nationaux et locaux qui sont différentes par rapport au pays du sponsor. De plus, les différences culturelles et l'utilisation de la médecine traditionnelle doivent être appréhendées. La communication avec les médecins investigateurs et les chefs des communautés doit être propres en fonction de chaque pays. Le protocole doit également être réfléchi concernant l'emploi du temps du suivi des patients en fonction de son emploi du temps : les communautés de certains pays en développement ont des coutumes encore ancrées comme les heures de prières, les marchés locaux, etc. Le sponsor doit suivre les actualités des pays : coup d'état, guerre civile ou élections peuvent entraver le bon déroulement de l'étude. Enfin, en ce qui concerne le côté pratico-pratique, pour travailler en collaboration avec différents pays dans le monde, il faut prendre en compte les différences de langages, de compréhension et de traduction mais également des différents fuseaux horaires. (26)

Lors de la sélection du centre, une évaluation de faisabilité de l'étude dans le centre doit être menée. Il faut vérifier la disponibilité et les qualifications du personnel, la capacité de recrutement des participants dans l'étude mais également connaître les autres études déjà en cours au sein du centre hospitalier. Enfin, il faut prévoir les besoins éventuels en équipement et matériels mais également la logistique à mettre en place. L'identification de site investigateurs compétents dans les pays en développement est critique car sur place, peu de centre sont présents et peu de personnels sont compétents. (13)

Dans un premier temps, la capacité de recrutement du centre doit être réfléchi. En effet, les hôpitaux des pays les moins développés se situent souvent loin des petites villes et villages qui sont difficilement accessibles, ce qui diminue donc la possibilité de recrutement de certaines communautés. De plus, l'absence d'ordinateurs ou la lenteur des connexions sont à prendre en compte. En effet, le matériel informatique est devenu indispensable lors d'un essai

clinique pour la formation du personnel au protocole et aux procédures à suivre via des plateformes en ligne, le recueil des données dans le cahier d'observation électronique ou eCRF (electronic Case Report Form) ou l'attribution aléatoire des médicaments lors d'un essai randomisé grâce à un logiciel pour la pharmacie du centre. La logistique d'approvisionnement doit être également vu avec les centres investigateurs : l'accès au centre, le transport des médicaments en respectant la chaîne du froid et du matériel jusqu'au site et l'envoi des échantillons peuvent être parfois difficile au vu des conditions des routes du pays mais aussi les grèves des transporteurs. Enfin, les conditions météorologiques de la région sont à prendre en compte en cas de coupure d'eau, d'électricité et donc de panne des frigidaires, congélateurs ou des climatiseurs pour le stockage des médicaments mais aussi les tempêtes et saisons de fortes pluies qui peuvent détériorés les équipements fournis pour l'étude.

b. Recrutement et consentement

Le recrutement des sujets ainsi que leur consentement est une étape importante et très réglementée lors d'un essai clinique. Tout d'abord, les participants doivent être recrutés en respectant les critères d'inclusions et de non-inclusions stricts du protocole. De plus, ceux-ci doivent recevoir toutes les informations relatives au protocole, aux potentiels effets indésirables, au recueil des données ainsi qu'au suivi (temps de suivi, questionnaires à compléter, visites supplémentaires, etc.) lors de l'étude. Enfin, une lettre d'information reprenant toutes les déclarations du médecin investigateur lors de l'entretien lui doit être fournie. Après cela, le participant peut alors signer un consentement, et celui-ci doit être libre et éclairé.

On retrouve ici plusieurs particularités majeures concernant le recrutement et le consentement dans les pays en voie de développement. Dans un premier temps, la communication et la relation entre les sujets et les professionnels de santé et la stratégie de recrutement des patients doivent être menées en prenant compte des différences culturelles propres à chaque pays. Le recrutement peut également être difficile dans certaines régions car la médecine traditionnelle y est encore souvent utilisée régulièrement. De plus, la lettre d'information ainsi que le consentement doivent être traduits dans la langue maternelle du participant. Cependant dans certains pays, plusieurs langues sont utilisées en fonction de la

région où elle se trouve. Par exemple, les spécialistes estiment entre environ 200 à 2000 le nombre de langues différentes en Afrique. (27) De plus, certaines communautés éloignées des grandes villes sont pour la plupart illettrées. Enfin, certaines langues locales ne sont que parlées et ne peuvent donc pas être écrites. Pour finir, selon les traditions et coutumes de certains villages, un consentement de la communauté, du chef de tribu ou par l'homme de famille s'il s'agit d'une femme peut être obligatoirement demandé avant toute activité en plus du consentement habituel du participant. (28) Enfin, l'âge de la majorité diffère selon les régions du monde, cela signifie que l'âge du consentement autonome peut donc être différent en fonction des pays impliqués dans l'étude. Toutes ses problématiques rendent alors difficiles la logistique de préparation et de traduction des lettres d'information et des consentements.

c. Clôture de l'étude

Lors de la clôture de l'étude, des particularités lors de l'archivage et la destruction sont également à prendre en compte. En effet, pour les essais cliniques français, l'archivage des classeurs investigateur et pharmacie est d'environ 15 ans sur centre. Ces classeurs doivent contenir, selon les BPC (Bonnes Pratiques Cliniques), toutes les versions du protocole et de la brochure investigateur, toutes les autorisations réglementaires du pays, les CV (Curriculum Vitae) des investigateurs et des collaborateurs impliqués dans la recherche, le formulaire de délégation des tâches, le rapport de visite lors de la mise en place de centre ainsi que des lettres de suivi après chaque visite de monitoring, la liste complète des patients sélectionnés et ceux inclus (avec leurs numéros d'identifiants) ainsi qu'une copie de leur(s) consentement(s) signé(s). De plus, les documents internes à l'hôpital dits « documents sources » et d'autres documents de l'étude doivent également être archivés. Les centres hospitaliers des pays les moins développés ne sont pas équipés de locaux permettant le bon archivage des documents de l'étude avec notamment une pièce dédiée à température contrôlée afin que les documents ne s'abiment pas. Enfin, les techniques de destruction des documents des pays développés ne sont pas applicables dans les pays en développement où l'utilisation de matériel et technologies performantes ainsi que des procédures réglementées ne sont pas forcément mis en place.

Partie 3 - Intérêts, difficultés et axes d'amélioration

A. Intérêts des essais cliniques dans les pays en voie de développement

a. Le recrutement facilité de patients

La première raison, et de loin de la plus importante et la plus commune, est le nombre de patients inclus par site actif. En effet comme le montre le tableau 6, lors d'essais cliniques, le nombre de sujets recrutés dans les pays en voie de développement et émergents (marchés émergents) est supérieur à celui des sites actifs dans les pays développés (marchés établis).

Marché établi	Nombre de patients par site (2008)	Evolution depuis 2006 (en nombre de patients)	Marché émergent	Nombre de patients par site (2008)	Evolution depuis 2006 (en nombre de patients)
France	7.6	+1.3	Europe de l'Est	13.0	+2.6
Allemagne	8.3	+1.5	Amérique Latine	11.4	+2.3
Royaume Uni	8.1	+2.5	Asie	11.1	+0.1
Canada	6.5	+0.3			
Etats Unis	5.7	-0.4			
Moyenne des pays	7.2	+1.0	Moyenne des régions	11.8	+1.7

Tableau 6 : Comparaison du nombre de patients inclus par site actif dans les marchés établis et dans les marchés émergents entre 2006 et 2012. (29)

Dr Georg Mathis, président et directeur générale du groupe Appletree CI (CRO basée en Suisse), estime que le taux de recrutement dans les pays d'Europe de l'Est ou Centrale est jusqu'à dix fois supérieur à celui des pays d'Europe Occidentale. Cette efficacité dans le recrutement s'explique par la relation patient/médecin plus proche, ce qui entraine moins d'hésitation de la part des patients à suivre les suggestions faites par leurs médecins. (30) Cette efficacité peut aussi s'expliquer par l'existence d'une large population de patients répondant aux critères d'inclusion des études cliniques concernant les principales aires thérapeutiques (dont bon nombre est naïf de tout traitement) ; et par le grand nombre de médecins et d'investigateurs cliniques compétents. (31)

	Pays émergents	Pays développés
Patient naïf de tout traitement	+++	+
Probabilité de donner son consentement	+++	+
Motivation du patient à participer à l'étude clinique	+++	+
Rétention des patients	+++	++
Longueur de l'essai	+++	+

+++ très important ++ moyennement important + peu important + / - très peu important

Tableau 7 : Comparaison des systèmes de santé dans les pays émergents et développés. (30)

Le grand nombre de sujets potentiels permet d'accélérer la phase de recrutement de l'étude : sachant que 80% des études cliniques échouent à recruter dans les temps impartis (32) ; mener des études dans ces nouvelles régions permet ainsi de limiter ce problème qui peut se révéler coûteux et chronophage. (13)

b. La réduction des coûts de la recherche

Le deuxième facteur favorable à la mise en place d'essais cliniques dans les marchés émergents est le bénéfice financier pour les compagnies pharmaceutiques. (13)

Le budget d'un site de recherche représente une faible proportion comparée au coût total du développement clinique (environ 25%). Pourtant, en réduisant ses coûts de moitié, une compagnie pharmaceutique peut économiser 12,5% du coût total de l'étude, ce qui représente une économie non négligeable. Cette réduction des coûts s'explique par le salaire bas dans ces pays du personnel impliqué dans une étude clinique (médecin, infirmière et coordinateur de l'étude). (33) Par exemple, le coût d'un site investigateur en Inde est 40 à 50% moins élevé que d'un site aux États-Unis, ce qui explique l'augmentation de la délocalisation des essais de phase II et III en Inde. (34)

Ce bénéfice financier ne doit pourtant pas être un facteur décisif pour mener une étude dans les pays en développement et émergents. En effet, les investigateurs de ces pays connaissent aujourd'hui la rémunération de leurs homologues dans les pays développés et veulent donc

être rémunérés à un niveau comparable. (35) On devra donc être attentif au fait que cette rémunération ne devienne pas une motivation trop importante pour l'investigateur dans les pays en développement, ce qui pourrait poser des problèmes d'ordre éthique. (30)

c. Un contexte réglementaire avantageux

L'environnement réglementaire bureaucratique de plus en plus lourd et coûteux dans les pays développés est également un autre facteur expliquant l'intérêt de la mise en place d'essais cliniques dans les pays en voie de développement. La réglementation associée à la recherche clinique, devient, dans les pays développés, de plus en en plus complexe et contraignante pour le personnel clinique, notamment en termes de conformité, de formation et de documentation. (13)

De plus, le contexte réglementaire en général peut être moins strict dans les pays en développement ou émergents, notamment pour les études en thérapie cellulaire ou celles portant sur les dispositifs médicaux. Hong-Kong par exemple, possède un environnement réglementaire relativement souple et aucune approbation gouvernementale n'est obligatoire pour mener de telles études. (13) Hong-Kong est ainsi devenu un lieu attractif pour les études de thérapie cellulaire durant le mandat de Georges W. Bush quand ces essais étaient bannis aux États-Unis. (36) Enfin, il faut noter que l'adoption dans les pays en développement d'une protection plus stricte de la propriété intellectuelle et des lignes directrices émises par la Conférence Internationale d'Harmonisation (ICH) sur les Bonnes Pratiques Cliniques a favorisé ce phénomène de globalisation de la recherche clinique. (33)

B. Difficultés et limites d'une mise en place d'un essai clinique dans un pays en voie de développement

Bien que la mise en place d'essais cliniques dans les pays en voie de développement ait des intérêts, des difficultés et des limites sont à prévoir. Ils sont de plusieurs origines : financière, organisationnelle, réglementaire et de langage. Ces difficultés et limites provoquent donc une impossibilité aux entreprises pharmaceutiques de mettre en place toutes les phases des essais cliniques dans les pays en voie de développement.

a. Difficultés financières

La mise en place d'une étude dans un pays en développement ou émergent pose une contrainte financière. Le financement de l'étude est une des plus grosses partie de réflexions des entreprises et laboratoires pharmaceutiques lors d'un essai clinique : le coût de chaque étape de celui-ci est estimé et le budget doit être respecté le plus fidèlement possible. (37)

Lors d'une mise en place dans un pays en voie de développement, il faudra ajouter au coût principal de l'étude les coûts additionnels, coûts qui n'existent pas avec les essais cliniques menés dans les pays développés. En effet, mener une étude clinique dans les pays en développement et émergents entraîne des négociations plus longues et plus compliquées, une formation plus poussée du personnel clinique, des traductions de documents et d'une plus importante documentation, des coûts de transport plus élevés dus à des distances plus longues et le besoin de supports au niveau local. (30) Enfin, un coût logistique plus important doit être pris en compte : le transport des médicaments expérimentaux et leur retour à la fin de l'étude, l'envoi du matériel technologique (ordinateurs afin de compléter le CRF électronique mais également utiliser les différentes plateformes et outils prévu pour la bonne conduite de l'étude) et le rapatriement des échantillons prélevés sur les sujets. Il faudra également ajouter le coût du transport des patients jusqu'au centre hospitalier.

Il est donc pertinent de prendre en compte ces dépenses lors de l'évaluation du coût de l'étude. (13)

b. Difficultés organisationnelles

Après des difficultés financières, ce sont des difficultés organisationnelles qui se posent alors pour de la mise en place d'un essai clinique dans un pays en développement.

La première difficulté organisationnelle réside dans le nombre de lieux où l'essai peut être mise en place : par exemple, en 2017 il existait 4908 hôpitaux implantés en Afrique subsaharienne. En comparaison à un pays développé, où 3111 établissements hospitaliers ont été recensés fin 2014 en France. Pourtant, le nombre d'habitants d'Afrique Subsaharienne est

seize fois plus élevé que celui de la France (en 2021, en France : 67,4 millions ; en Afrique Subsaharienne : 1,12 milliards d'habitants).

Plusieurs autres études peuvent donc déjà être mis en place dans ce nombre restreints de centres hospitaliers. Il faut donc vérifier si ces autres études ne seront pas des études concurrentes à celle à mettre en place et se renseigner auprès du personnel pour savoir si celui-ci sera assez disponible pour la bonne réalisation de l'étude.

Les difficultés d'accès aux hôpitaux pour les visites de monitoring, pour le transport des médicaments et celui des sujets depuis leur lieux de résidence sont également des points clés de la logistique de l'essai qui le rendent difficile à mettre en place. De même, les hôpitaux ne possèdent pas tous les outils technologiques des pays développés. Il faut donc les transporter, les installer et former le personnel à ces nouveaux équipements. Près de 50 % des hôpitaux figurant sur la liste ne disposaient pas de coordonnées GPS permettant de les localiser avec précision. (38)

De plus, peu d'industries, laboratoires pharmaceutiques et de CRO sont implantés dans ses pays moins industrialisés. Cela pose alors des difficultés lors des monitoring durant l'étude mais également sur la formation du personnel qui devrait être géré à distance.

Enfin, les fuseaux horaires parfois très différents obligent les parties à ne communiquer qu'indirectement entre eux.

c. Difficultés réglementaires

Il existe également des difficultés liées à la réglementation. En effet, les réglementations diffèrent en fonction des régions du monde, ce qui rend plus longue et difficile la mise en place d'un essai clinique sur un sol étranger surtout lorsque l'on ne maîtrise pas bien le contexte réglementaire du pays.

Certains pays auront une législation adéquate alors que d'autres en auront une obsolète ou même aucune. Ces difficultés rencontrées dans la réglementation des médicaments et des

essais cliniques sont, entre autres, dues aux priorités de santé publique contradictoires, aux budgets très limités et aux systèmes de santé surchargés des pays. (39)

D'un point de vue réglementaire et éthique, le délai d'approbation varie fortement d'un pays à l'autre et devra être pris en compte dans la logistique. (13)

Il est important de souligner qu'au temps nécessaire pour l'obtention de l'approbation éthique et de l'autorisation pour mener l'essai clinique pourra s'ajouter d'autres délais réglementaires comme le temps nécessaire à l'obtention des autorisation d'importation. Ces licences peuvent en effet être longues à obtenir et elles sont requises dans beaucoup de pays en développement ou émergents pour chaque importation de médicaments. De plus, des qualifications précises peuvent être demandées à la personne qui en est responsable ou à l'entreprise (CRO, promoteur...). (13)

Enfin, le savoir-faire et les diplômes du personnel des hôpitaux des pays en voie de développement ne sont pas toujours équivalents à ceux des pays développés.

d. Difficultés de langages

Enfin, le langage peut être une barrière à la mise en place et au bon suivi de l'essai clinique. Les patients mais aussi les coordinateurs de l'étude et les investigateurs ne parlent et ne comprennent pas forcément facilement l'anglais. Il sera donc important de définir pour les médecins, l'équipe investigatrice mais également les patients, quel document peut être écrit et distribué en langue anglaise et quel document, dont la bonne compréhension est primordiale pour le déroulement de l'essai, devrait être traduit dans la langue maternelle du patient.

De plus, il ne faut pas oublier que certains pays demandent des traductions en plusieurs langues. Prenons par exemple l'Inde qui a plus de douze langues officielles. Ajoutons à ces langues, les multiples dialectes régionaux qui sont reconnus par l'État. En Inde le consentement éclairé et les autres documents cliniques destinés aux patients devront donc être traduits (et la traduction validée) en 8 à 10 langues. (13)

Le problème lié à la langue dans les pays émergents est réel et s'étend même jusqu'à la calligraphie. En Chine, le mandarin est la seule langue officielle, bien qu'il existe d'autres langues dominantes comme le Cantonais (ou le Min) et il en existe deux différents types de calligraphie : les caractères traditionnels et les caractères simplifiées qui ont remplacés ces derniers en Chine. Pourtant, à Taiwan et à Hong Kong, les personnes parlant le mandarin continent toujours à utiliser les caractères traditionnels pour l'écrire. (40) (13)

e. Limites éthiques

Les essais cliniques réalisées dans des pays autre que ceux auxquels le médicament est destiné apportent des bénéfices mais soulèvent aussi des questions notamment sur les aspects éthiques et scientifiques.

Les instances règlementaires des pays développés telles la FDA ou l'EMA peuvent s'assurer, notamment lors d'inspections, de la qualité des données cliniques et de la sécurité des médicaments concernant des essais cliniques menés sur leur territoire de juridiction. Or, pour les essais cliniques menés dans les pays en développement, ces mêmes instances ont des données très limitées sur le nombre de sites, d'investigateurs, de patients et la qualité des données récoltées puisque ces recherches cliniques sont réalisées en dehors de leur juridiction. (33)

De plus, il faut noter que ces pays ont une expérience assez récente dans la recherche clinique. (33) Il est donc essentiel d'avoir une vision objective de l'éthique existante dans les études menées sur des êtres humains dans les pays en développement afin que les diversités y existant dans l'éducation, le système de santé ou l'économie ne mettent pas en danger les droits des sujets. (13)

Enfin, les essais cliniques menés dans les pays les moins développés ont mauvaise réputation auprès du public. Ils sont considérés comme exploitants (41), comme une nouvelle forme de colonialisme et les compagnies pharmaceutiques sont considérées comme des « chasseurs de corps ». (42) Cette mauvaise image est renforcée par les multiples exemples d'essais non éthiques menés dans les pays en développement ou émergents. (13)

Discussion

Au regard des particularités, difficultés et limites d'une mise en place d'un essai clinique dans un pays en développement ou émergent, certains axes peuvent être améliorés en amont par les entreprises ou laboratoires pharmaceutiques. En apportant des solutions notamment par le biais de modification dans la logistique de l'essai sur ces pays, l'étude pourra être mener et optimiser afin de ne pas perdre de temps.

Il faut tout d'abord mettre en place des relations et de bons contacts avec les CRO sur place pour permettre le bon suivi de l'étude et le respect de la réglementation lorsque l'entreprise ou le laboratoire pharmaceutique n'est pas implanté sur place. Si ce n'est pas le cas alors des filiales doivent être implantées dans les pays manquants par les entreprises souhaitant lancer de nouvelles études dans ces endroits. Pour qu'une étude puisse être conduite sans encombre et jusqu'à la fin, un contact permanent avec les centres et un monitoring régulier sur site doit être mise en place dès le début de l'essai par les Attachés de Recherche Clinique (ARC).

Il faudra également axer ses efforts, pour les entreprises ou laboratoires pharmaceutiques souhaitant mettre en place un essai clinique dans un pays en voie de développement, vers une formation complète du personnel afin de garantir la sécurité du patient tout au long de l'étude. Comme précédemment expliqué, le personnel hospitalier ne possède pas de formation équivalente, répondant aux critères et lois des pays développés.

De plus, certaines communautés éloignées des grandes villes sont pour la plupart illettrées, il est donc obligatoire de mettre en place l'assistance d'un témoin lettré. Dans le cas échéant, une lettre d'information orale et enregistrée, expliquant l'étude et ses particularités, peut être également mise en place pour faciliter l'inclusion de plus de participants.

Concernant le transport des participants jusqu'au lieu de l'étude, il faudra mettre en place au préalable leurs transports pour les patients les plus éloignés. Au mieux, en fonction du protocole, des infirmier(e)s compétent(e)s pourront être contacté(e)s afin de réaliser les soins au domicile du patient. Le but de ce type d'action est d'éliminer les barrières pouvant freiner l'inclusion du plus grand nombre de patient.

Comme expliqué précédemment, dans certaines communautés issues de pays en voie de développement ou émergent, il existe des coutumes locales donnant au chef de communauté ou à l'homme de famille une autorité particulière sur les futurs participants à l'étude. Il faudra donc prévoir la présence du « représentant » lors de la présentation de l'étude au patient mais également un second consentement permettant de fournir un accord écrit pour la participation du sujet à l'essai clinique par le chef de communauté ou chef de famille. Cette particularité est « localité-dépendante », ce qui signifie que les coutumes ne sont pas forcément applicables partout parmi les régions d'un même pays. Cela oblige donc les entreprises pharmaceutiques à avoir une bonne connaissance du terrain et connaître les spécificités du pays dans les moindres détails.

Enfin, pour limiter l'accroissement d'une mauvaise réputation de l'entreprise liée à la mise en place d'études dans les pays en développement et émergents, souvent jugées non éthiques, la communication mondiale et transparente par l'entreprise pharmaceutique est donc essentielle. Aujourd'hui, l'utilisation des réseaux sociaux est un tremplin permettant d'informer le plus grand nombre de l'actualité de la compagnie et des efforts fournis pour faire avancer la recherche dans le monde.

Conclusion

La recherche est d'une grande valeur pour la population et la société. Elle fournit des informations cruciales sur les tendances des maladies, les facteurs de risque et les résultats des interventions et permet l'invention et l'innovation dans les soins de santé. Elle permet également de déterminer le coût de la prestation des soins de santé. (43)

Ce document a pour but de présenter les avantages et inconvénients ainsi que des conseils avant la mise en place d'un nouvel essai clinique dans un pays en voie de développement ou émergent.

La recherche clinique dans les pays en voie de développement et émergents a des intérêts plus qu'évident. Il permet aux entreprises pharmaceutiques de réduire largement les coûts de leurs essais cliniques, aux professionnels de santé d'avoir accès à de nouvelles techniques médicales et technologies de pointes et aux nombreux patients de bénéficier de soins et de médicaments expérimentaux gratuits pour traiter leurs pathologies.

Cependant les entreprises pharmaceutiques doivent bien connaître certaines particularités avant de se lancer dans la mise en place d'une étude dans un pays en développement. Une bonne étude du pays et de ses coutumes, de sa réglementation et de la logistique à prévoir pour l'étude est importante afin de ne pas perdre de temps dans sa mise en place mais également pour le bon suivi jusqu'à la clôture de l'essai clinique.

En conclusion, la mise en place d'une nouvelle étude dans un pays à la fois culturellement et géographiquement différent des pays développés doit être réfléchi en amont par les entreprises et laboratoires pharmaceutiques. Une importante préparation de l'essai clinique est donc plus qu'essentielle afin d'identifier les points clés à verrouiller pour permettre le bon déroulement de l'étude.

Bibliographie et webographie

(1) Industrie Pharma. (Consulté le 3 juin 2021). Essais cliniques : Maintenir sa position mondiale, [en ligne]. Adresse URL : https://www.industriepharma.fr/essais-cliniques-maintenir-sa-position-mondiale,44799

(2) Glancszpigel, Diego. Key Strategies for Planning and Executing Successful Global Clinical Trials. The Business Magazine of Pharma. 2009.

(3) Wikipédia. (Consulté le 14 mars 2021). Pays en développement, [en ligne]. Adresse URL : https://fr.wikipedia.org/wiki/Pays_en_d%C3%A9veloppement

(4) World Population Review. (Consulté le 18 avril 2021). Developed Countries List, [en ligne]. Adresse URL : https://worldpopulationreview.com/country-rankings/developed-countries

(5) WorldData.info. (Consulté le 18 avril 2021). List of the 152 developing countries, [en ligne]. Adresse URL : https://www.worlddata.info/developing-countries.php

(6) Eco Infos Monde.com. (Consulté le 25 avril 2021). Les pays émergents, [en ligne]. Adresse URL : http://www.ecoinfosmonde.com/p/qui-sont-les-pays-emergents.html

(7) Wikipédia. (Consulté le 14 mars 2021). Pays développés, [en ligne]. Adresse URL : https://fr.wikipedia.org/wiki/Pays_d%C3%A9velopp%C3%A9#Liste_des_pays_d%C3%A9veloppp%C3%A9s

(8) Inserm. (Consulté le 18 avril 2021). La recherche clinique, [en ligne]. Adresse URL : https://www.inserm.fr/recherche-inserm/recherche-clinique#:~:text=La%20recherche%20clinique%20comprend%20l%E2%80%99ensemble%20des%20%C3%A9tudes%20scientifiques,que%20pour%20identifier%20les%20facteurs%20de%20risque%20potentiels.

(9) Inserm. (Consulté le 18 avril 2021). Comprendre la recherche clinique, [en ligne]. Adresse URL : https://www.inserm.fr/recherche-inserm/recherche-clinique/comprendre-recherche-clinique#:~:text=Mais%20ce%20domaine%20de%20la%20recherche%20en%20sant%C3%A9,

recommandations%20sur%20la%20prise%20en%20charge%20des%20patients%29%E2%80%A6

(10) FDA. (Consulté le 18 avril 2021). What Are the Different Types of Clinical Research?, [en ligne]. Adresse URL : https://www.fda.gov/patients/clinical-trials-what-patients-need-know/what-are-different-types-clinical-research

(11) Official Journal of the European Communities. (Consulté le 1er mai 2021). Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 [en ligne]. Adresse URL : https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:121:0034:0044:en:PDF

(12) Légifrance. (Consulté le 1er mai 2021). Code de la Santé Publique, [en ligne]. Adresse URL : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGISCTA000006190943/

(13) Clarisse Lamy. Les essais cliniques dans les pays en développement et émergents. 2012.

(14) Leem. (Consulté le 30 avril 2021). Les essais cliniques en 10 questions, [en ligne]. Adresse URL : https://www.leem.org/sites/default/files/10%20questions%20sur%20les%20essais%20cliniques.pdf

(15) Wikipédia. (Consulté le 30 avril 2021). Essai randomisé contrôlé, [en ligne]. Adresse URL : https://fr.wikipedia.org/wiki/Essai_randomis%C3%A9_contr%C3%B4l%C3%A9

(16) Scientific European Federation of Ostheopaths. (Consulté le 1er mai 2021). Différents types d'essais cliniques, [en ligne]. Adresse URL : https://www.scientific-european-federation-osteopaths.org/differents-types-dessais-cliniques/

(17) Commission Européenne. (Consulté le 1er mai 2021). Aspects éthiques de la recherche clinique dans les pays en développement, [en ligne]. Adresse URL : https://ec.europa.eu/archives/european_group_ethics/docs/avis17_fr.pdf

(18) CHU Grenoble Alpes. (Consulté le 30 avril 2021). Comment se déroule un essai clinique ?, [en ligne]. Adresse URL : https://www.chu-grenoble.fr/content/comment-se-deroule-un-essai-clinique

(19) Ministère des Solidarités et de la Santé. (Consulté le 30 avril 2021). La recherche biomédicale, [en ligne]. Adresse URL : https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/article/la-recherche-biomedicale

(20) European Medicines Agency. (Consulté le 30 avril 2021). Clinical trials submitted in marketing-autorisation applications to the European Medicines Agency, [en ligne]. Adresse URL : https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/clinical-trials-submitted-marketing-authorisation-applications-european-medicines-agency-overview_en.pdf

(21) Kalberg, J.PE., Responding to Emerging queries on the legitimacy and Validity of Globalization of Clinical Trials, Clinical Trial Magnifier. 2009.

(22) Actu Cameroun. (Consulté le 4 mai 2021). Les pays en voie de développement ne sont pas épargnés par les maladies non transmissibles, [en ligne]. Adresse URL : https://actucameroun.com/2019/03/24/les-pays-en-voie-de-developpement-ne-sont-pas-epargnes-par-les-maladies-non-transmissibles/

(23) Organisation Mondiale de la Santé. (Consulté le 4 mai 2021). Principaux repères sur le VIH/sida, [en ligne]. Adresse URL : https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids

(24) Le Monde. (Consulté le 4 mai 2021). Le paludisme tue plus de 500 000 personnes par an, [en ligne]. Adresse URL : https://www.lemonde.fr/sante/article/2015/04/23/le-paludisme-tue-plus-de-500-000-personnes-par-an_4621517_1651302.html

(25) ClinicalTrials.gov. (Consulté le 4 mai 2021). Find a study, [en ligne]. Adresse URL : https://www.clinicaltrials.gov/ct2/home

(26) Recherche Clinique Paris Centre. (Consulté le 30 avril 2021). Essais dans les pays en voie de développement, [en ligne]. Adresse URL : https://www.rechercheclinique pariscentre.fr/wp-content/uploads/2017/03/DIU-COMMUN-Essai-dans-les-pays-en-voie-de-d%c3%a9veloppement-10-03-17-MF-Scherrer.pdf

(27) Wikipédia. (Consulté le 01 mai 2021). Langues en Afrique, [en ligne]. Adresse URL : https://fr.wikipedia.org/wiki/Langues_en_Afrique

(28) Elisa Marchetti, Véronique Mazarin-Diop, Julie Chaumont, et al. Conducting vaccine clinical trials in sub-Saharan Africa : operational challenges and lessons learned from the Meningitis Vaccine Project. Vaccine. 2012.
(29) Lassale, Catherine, Sibenaler, Claire, Béhier, Jehan-Michel, Plétan, Yannick, Courcier, Soizic. La France, un pays attractif pour la recherche clinique internationale : enquête 2008 du Leem. Thérapie. 2008.
(30) Mathis, Georg. Clinical Trials in Rapidly Developing Economies – What to Look for, What to Prepare for. JCS, 2009.
(31) Eudaric, A., Managing Clinical Logistics for Clinical trials in Emerging Markets, JCS, 2008.
(32) King, J. Ten Ways to faster and easier patient recruitement. R&D Directions, 2004.
(33) Glickman, Seth W., McHutchison, John G., Peterson, Eric D. et al. Ethical and Scientific Implications of the Globalization of Clinical Research. N Engl J Med. 2009.
(34) Garnier, JP. Rebuilding the R&D engine in big pharma. Harv Bus Rev. 2008.
(35) Mathis, Georg. Clinical Trials in Rapidly Developing Economies – What to Look for, What to Prepare for. JCS, 2009.
(36) Kalberg, J.PE., Responding to Emerging queries on the legitimacy and Validity of Globalization of Clinical Trials, Clinical Trial Magnifier. 2009.
(37) Paul, Benkimoun. Recherche clinique et financement privé : les liaisons dangereuses, Les tribunes de la santé. 2010.
(38) World economic forum. (Consulté le 04 mai 21). Voici la distance que doivent parcourir les Africains pour se rendre à l'hôpital, [en ligne]. 2018. Adresse URL : https://fr.weforum.org/agenda/2018/11/voici-la-distance-que-doivent-parcourir-les-africains-pour-se-rendre-a-l-hopital/#:~:text=Cet%20audit%20a%20permis%20de%20localiser%204%20908,subsaharienne%2C%20compte%20le%20plus%20grand%20nombre%20d%27h%C3%B4pitaux%20%28879%29
(39) Rees Helen. Clinical Trials and Regulatory Issues in Developing Countries. AIDS [en ligne]. 2001, vol.15. Adresse URL : http://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2001/02001/Clinical_Trials_and_Regulatory_Issues__in.97.aspx

(40) Politis Virk, Karen, Kermani, Faiz. Language & Culture in Global Clinical Trials. (Consulté le 24 mai 2021). Applied clinical trials [en ligne]. 2011. Adresse URL : https://www.appliedclinicaltrialsonline.com/view/language-culture-global-clinical-trials
(41) DEBATING MATTERS. (Consulté le 25 mai 2021). Clinical trials in developing countries are exploitative, [en ligne]. Adresse URL : http://archive.debatingmatters.com/documents/DM_TopicGuidesClinicalTrials.pdf
(42) Bindra, Sutinder, Kochhar, Puja. Survey on Perceptions of Indian investigators on research ethics, Perspect Clin Res. 2010.
(43) Masudur Rahman M., Ghoshal U.C., Ragunath K.,. Biomedical research in developing countries: Opportunities, methods, and challenges, Indian J Gastroenterol. 2020.

Résumé

Depuis une vingtaine d'années, la recherche clinique a été bouleversée par l'apparition d'une globalisation des essais cliniques et la mise en place des Bonnes Pratiques Cliniques dans le monde. On recense aujourd'hui 152 pays en voie de développement ou émergents, soit 152 candidats potentiels pour la mise en place de nouveaux essais cliniques dans le monde par les compagnies pharmaceutiques. Le recrutement facilité des patients, la réduction des coûts de la recherche et le contexte réglementaire avantageux sont tous des arguments en faveur de la mise en place d'essais cliniques dans les pays en voie de développement ou émergents par les laboratoires pharmaceutiques. A contrario, certaines particularités de ses pays obligent les compagnies à étudier en profondeur le contexte, les coutumes et les réglementations des pays choisis pour l'essai clinique. Le manque de connaissances des entreprises pourrait faire augmenter les délais de mise en place de l'étude et donc faire accroître son budget.

Abstract

Over the last twenty years, clinical research has been revolutionized by the globalization of clinical trials and the implementation of Good Clinical Practices throughout the world. Today, there are 152 developing or emerging countries, i.e. 152 potential candidates for the implementation of new clinical trials by pharmaceutical companies. The ease of patient recruitment, the reduction in research costs and the advantageous regulatory environment are all arguments in favor of pharmaceutical companies setting up clinical trials in developing or emerging countries. On the other hand, certain particularities of these countries oblige companies to study in depth the context, customs and regulations of the countries chosen for the clinical trial. The lack of knowledge on the part of the companies could increase the time required to set up the study and therefore increase its budget.