

Facteurs influençant la régulation des essais cliniques au Mali

Par Diadié Maïga, Lise Lamothe, Bryn Williams-Jones et Régis Blais

Introduction

Les essais cliniques randomisés sont largement reconnus comme étant un moyen essentiel à l'avancement des connaissances dans le domaine des soins de santé et à l'élaboration de lignes directrices fondées sur les données probantes. Ils représentent le devis de recherche privilégié par les autorités réglementaires compétentes pour établir la valeur thérapeutique des traitements médicamenteux. Ceci reflète bien la conviction selon laquelle les essais constituent un moyen important pour assurer la disponibilité de services de soins de qualité pour la santé des individus et des populations. Cependant, sans un contrôle indépendant et approprié de la réalisation des essais cliniques, on manque d'information fiable sur l'efficacité des médicaments, leur innocuité, leur qualité et la protection des sujets humains contre les abus dans la recherche.

Jusqu'à récemment la plupart des pays africains n'avaient pas de système de régulation des essais cliniques (Maïga et al. 2009). Par conséquent, de nombreux acteurs dans l'environnement des essais cliniques en Afrique souhaitent la mise en œuvre de mécanismes adéquats de régulation pour promouvoir la recherche biomédicale menant à des améliorations réelles dans la prestation des soins de santé.

Pour aider à comprendre cette question, en particulier les facteurs influençant la régulation, nous étudions le cas du Mali pour trois raisons principales. Premièrement, le Mali est un pays en développement et, selon le Programme des Nations Unies pour le développement (PNUD), il se classe parmi les pays les plus pauvres (occupant le 178^e rang sur 182 pays), ce qui le rend particulièrement vulnérable aux abus lors d'essais cliniques (PNUD 2009). Deuxièmement, le Mali abrite d'importants centres de recherche expérimentés dans la conduite des essais et qui sont suffisamment équipés et dotés en personnel hautement qualifié. De ce fait, il est devenu à l'échelle du continent suffisamment attractif pour abriter de nombreux essais. À titre indicatif, en avril 2010, parmi les 53 pays du continent, le Mali avait 52 essais actifs et occupait le 6^{ème} rang après l'Afrique du Sud (1082 essais), l'Égypte (178 essais), l'Ouganda (117 essais), le Kenya (102 essais) et la Tanzanie (87 essais) (www.clinicaltrials.gov). Troisièmement, le Mali participe de façon très importante aux activités de renforcement de la réglementation des pays africains initiées par l'OMS depuis 2005.

Suivant la littérature scientifique, la régulation est quelquefois perçue comme une barrière à la réalisation des essais cliniques (Watson 2003; Hartmann and Hartmann-Vareilles 2006; Duley et al. 2008). Selon les normes internationales, elle est perçue comme un moyen irremplaçable d'assurer la qualité de la recherche biomédicale et de protéger la santé et le bien-être des sujets de recherche (World Health Organization 1995). Dans la littérature, l'accent est généralement mis sur la collecte d'informations sur la performance de la régulation et son évaluation en fonction de certaines normes. Dans le domaine des essais cliniques, on a accumulé quelques informations sur la régulation. Par exemple, la faiblesse du cadre de réglementation dans les pays en développement a été soulignée à de nombreuses reprises au cours des dernières années

(Kirigia et al. 2005; Brennan et al. 2007; Nyika et al. 2009). À notre connaissance, il n'y a pas encore de consensus clair sur les facteurs qui influencent la régulation. Ainsi, il y a des limites sur les façons d'interpréter et d'utiliser l'information pour prendre des décisions qui vont effectivement réorienter la régulation. Afin de pouvoir changer les choses, il semble essentiel de comprendre quels facteurs influencent la régulation. L'identification de ces facteurs au Mali donnera des indications utiles pour déterminer des mécanismes de régulation appropriés au Mali et à d'autres pays en développement présentant des contextes similaires. C'est l'objectif poursuivi dans la présente étude. Plus spécifiquement, nous cherchons à identifier les obstacles et les facteurs facilitant la mise en place de mécanismes appropriés de régulation des essais cliniques au Mali.

Le concept de régulation

Il existe de nombreuses définitions de la régulation au point que Dubnick et Gitelson qualifiaient, il y a plusieurs années, cette diversité de borbier conceptuel (Dubnick et Gitelson 1982). Il persiste cependant un trait commun qui relie la plupart de ces définitions. Il s'agit d'une notion qui vise à qualifier un certain type d'intervention de l'État dans le but de régir le comportement des entreprises privées. Une caractéristique distinctive de la régulation est qu'elle implique l'existence d'un organisme gouvernemental chargé de la surveillance continue du comportement qui fait l'objet de contrôle (Reagan 1987; Jordana et Levi-Faur 2004; Permanand 2006).

Selon le champ d'application on peut distinguer deux types de régulation : la régulation économique et la régulation sociale. Le premier correspond à la forme traditionnelle de régulation et il s'applique à la sphère économique. Sa contrepartie sociale est beaucoup plus récente et réfère au contrôle dans le domaine de la santé, de la sécurité et des pratiques sociales tels que les droits civiques et la discrimination de toutes sortes (Howlett and Ramesh 2003). La perspective visée dans cette étude, nous permettant de définir ainsi la régulation des essais cliniques : un cadre légal correctement mis en œuvre, qui donne mandat à des organismes publics définis d'exercer le contrôle sur les essais cliniques, y compris l'autorisation des demandes soumises à leur approbation, le suivi efficace de leur exécution, et si nécessaire leur interruption.

Fonctionnement type des essais cliniques

Un essai clinique est une expérimentation utilisant des sujets humains dont l'objectif principal est d'estimer l'effet d'un traitement ou d'une action de santé de façon précise et valide chez des êtres humains. Les essais cliniques s'accompagnent nécessairement d'un certain niveau de risque pour la sécurité des participants et de leur communauté d'appartenance. En l'absence de régulation, ces risques sont potentiellement plus grands. Les principales catégories de risques documentés dans la littérature sont les menaces à la santé et à la sécurité des sujets, l'exploitation des sujets de recherche, le risque de stigmatisation et de discrimination sociale de certaines communautés susceptibles d'être

victimes « d'étiquetage génétique », le manque d'intégrité scientifique des données cliniques et l'injustice potentielle à l'égard de certains groupes vulnérables (Benatar 2000; Beecher 2001; Corrigan and Williams-Jones 2006).

Par conséquent, la sécurité des nouveaux médicaments et la capacité des autorités sanitaires d'assurer cette sécurité constituent les préoccupations centrales entourant la régulation des essais cliniques. Toutefois, la responsabilité de la mise au point d'un nouveau médicament repose sur un partenariat efficace entre de nombreux intervenants, notamment les sponsors, les investigateurs, les autorités nationales de réglementation (ANR), les comités d'éthique (CE). À l'avant de ce partenariat, les ANR offrent un service d'importance critique en veillant à ce que les essais soient planifiés et menés adéquatement. Conformément aux normes internationales, elles doivent exercer une surveillance indépendante des essais, notamment par l'examen des protocoles, l'inspection des acteurs individuels et organisationnels impliqués dans la conduite de l'essai pour s'assurer du respect des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) et des lignes directrices nationales, et le cas échéant exercer leur autorité à retarder ou à arrêter l'essai. Ces mesures visent à : (1) s'assurer que les données issues des essais cliniques sont valides et exactes; (2) protéger les droits et la sécurité des sujets participant aux essais, notamment s'assurer qu'ils ne sont pas exposés à des risques non nécessaires étant donné le bénéfice anticipé de l'utilisation d'une thérapie expérimentale et qu'ils donnent leur consentement éclairé avant d'être enrôlés dans l'essai.

Cadre théorique

L'article se situe dans le cadre théorique du néo-institutionnalisme. La définition du néo-institutionnalisme que nous retenons est la suivante : « L'institutionnalisme peut être représenté de façon très simple comme un ensemble d'argumentations qui décrivent des contraintes d'ordre supérieur imposées par des réalités socialement construites » (traduction libre de Jepperson in DiMaggio and Powell 1991 : 144). Le néo-institutionnalisme est un renouvellement de la théorie institutionnelle des années 1940. À la différence de cette dernière qui se focalise sur le caractère institutionnel de l'organisation, le néo-institutionnalisme s'efforce d'expliquer l'influence de l'environnement institutionnel sur les organisations. Dans la conception néo-institutionnaliste, l'environnement s'assimile à des champs organisationnels (Scott et Meyer 1991). Les connexions locales ou non, les liens horizontaux et verticaux, les influences culturelles et politiques ainsi que les échanges techniques sont tous inclus dans l'environnement institutionnel d'une organisation (Scott 1991).

En conséquence, la perspective de cette recherche propose d'étudier la régulation des essais cliniques au moyen de l'analyse du contexte institutionnel dans lequel les organisations intéressées opèrent. L'approche de recherche retenue se fonde sur les postulats qu'aujourd'hui les organisations formelles naissent dans des contextes hautement institutionnalisés (Meyer and Rowan 1977) et que le comportement organisationnel est déterminé par l'adéquation aux règles qui doivent être recherchées dans l'environnement institutionnel. Un essor remarquable dans la littérature scientifique montre, en effet, que les déterminants institutionnels jouent un rôle décisif en façonnant les stratégies des groupes d'intérêts. De ce fait, la théorie néo-institutionnelle insiste sur le rôle contraignant des institutions qui imposent des restrictions à cause des limites légales, morales et culturelles (Scott 2008). L'analyse du contexte institutionnel permet

de rendre compte de la manière dont les institutions influencent le comportement des acteurs individuels et organisationnels (Lawrence and Suddaby 2006). De plus, une réorientation du travail institutionnel permet de comprendre l'action des acteurs et comment celle-ci affecte les institutions. Le concept d'entrepreneur institutionnel réfère aux acteurs qui agissent de manière intentionnelle pour réaliser un changement institutionnel. Dans cette perspective, les individus exercent le libre arbitre. Et de cette façon, le processus d'institutionnalisation peut être géré de façon volontariste par les leaders de l'organisation, capables d'en définir et d'en défendre les valeurs (Bensedrine and Demil 2005).

Le contexte institutionnel dans cette recherche permet d'appréhender deux sphères d'influence qui serviront de toile de fond à la discussion des résultats : les conditions du champ organisationnel et la position sociale des acteurs dans le champ.

En ce qui concerne la première sphère d'influence, les néo-institutionnalistes soutiennent que les organisations opèrent au sein d'un environnement qui est constitué non seulement par les institutions formelles productrices de cadres réglementaires, mais aussi par des acteurs, des groupes d'acteurs et organisations qui participent, dans leur ensemble, à la construction du cadre normatif et cognitif auquel l'organisation essaie de se conformer pour être socialement légitimée (Scott 2008). Ce contexte institutionnel ou champ organisationnel est un concept clé de l'analyse institutionnelle.

La structure d'un champ, indique Scott, influencerait et serait influencée par les cognitions des acteurs (Ibid). Par structuration des champs organisationnels, DiMaggio et Powell entendent un processus constitué de quatre éléments : une augmentation des interactions entre organisations dans un champ donné; l'apparition de structures inter-organisationnelles de domination et de modèles de coalition; une augmentation de l'intensité de l'échange des informations entre les organisations du champ; le développement d'une « conscience de champ » et la conscience des membres du champ à propos d'une appartenance commune (DiMaggio and Powell 1991). En quelque sorte, ces quatre aspects peuvent être considérés comme des indicateurs de constitution du champ. Nous y ferons référence le cas échéant pour apprécier le degré de réalisation de la structuration du champ de régulation.

Quant à la position sociale des acteurs dans le champ organisationnel, son intérêt est d'envisager dans quelle mesure les groupes d'acteurs peuvent disposer d'une capacité d'action pour influencer les comportements organisationnels. Des travaux ont montré que les acteurs les plus dominants d'un champ sont susceptibles d'utiliser leur position pour influencer le processus. À cet égard, Giddens (1979) et Sewell (1992) soulignent l'importance d'inclure dans toute conception de structure sociale les ressources matérielles et humaines ainsi que les asymétries de pouvoir car ces deux éléments déterminent le degré avec lequel se réalisent les intérêts des acteurs en présence.

Méthodologie

Les principales sources de données utilisées dans cette étude qualitative sont des entrevues individuelles semi-dirigées, complétées par une analyse documentaire. Le projet a été approuvé par le comité d'éthique de la recherche de la Faculté de médecine de l'Université de Montréal et le comité national d'éthique pour la santé et les sciences de la vie du Mali (CNESS).

Participants

Les entrevues ont été menées auprès d'acteurs clés concernés par la régulation des essais cliniques. Au nombre de 35, ceux-ci proviennent des instances ou groupes suivants :

- 1) le Ministère de la Santé, la Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPM) et l'Inspection de la santé;
- 2) les trois CE;
- 3) des investigateurs au sein des instituts de recherche, soit le Département d'Épidémiologie des Affections Parasitaires/Malaria Research and Training Centre (DEAP/MRTC) et le Centre de développement de vaccins (CVD);
- 4) des représentants d'ONG, d'institution internationale (OMS), des administrateurs et des praticiens hospitaliers.

Collecte et Analyse de données

La collecte des données s'est déroulée au Mali d'août à novembre 2008. Toutes les entrevues ont été retranscrites verbatim. La phase d'analyse a consisté à examiner les entrevues et documents suivant l'approche classique décrite par Miles et Huberman, soit en quatre étapes (Smith 1995) :

- 1) immersion et familiarisation avec les données du corpus visant à réaliser un codage exploratoire à partir des premiers éléments de questionnaire et d'interprétation;
- 2) inventaire et identification systématiques des thèmes émergeant du corpus analysé et labellisation conceptuelle de ces thèmes pour construire une grille d'analyse;
- 3) application de la grille pour mettre à jour les relations entre les différents thèmes (hiérarchisation, univers commun de significations) illustrées par des extraits de données brutes, puis élaboration des *clusters* (catégories thématiques) à partir des connexions entre les différents thèmes et sous-thèmes;
- 4) résumé des abstractions en facteurs influençant la régulation des essais cliniques.

Le logiciel QDA Miner a servi à l'analyse des données.

Contexte : le mali

Le marché du médicament au Mali a été jusqu'à récemment dominé par la distribution de produits émanant de l'industrie pharmaceutique occidentale. Aujourd'hui, malgré l'absence de statistiques nationales, on peut estimer cette proportion à environ 50 pour cent. L'autre moitié concerne des produits qui proviennent essentiellement de la Chine et de l'Inde. Cependant, en référence aux registres publics d'essais cliniques (www.clinicaltrials.gov), plus de deux tiers des essais menés au Mali sont sponsorisés par les *National Institutes of Health* (NIH) des États Unis. Le tiers restant est constitué

des essais sponsorisés par des universités occidentales, le *centres for Disease Control and Prevention* (CDC), l'industrie pharmaceutique occidentale ou des ONG.

Depuis 2005, le gouvernement s'est engagé à développer un cadre de réglementation des essais cliniques à travers une participation accrue à nombre d'activités de renforcement des capacités organisées principalement par l'OMS.

Les groupes d'acteurs intervenant directement dans les essais cliniques au Mali se résument aux instances ci-après. Tout d'abord, il y a trois principaux centres de recherche dont les activités incluent la réalisation d'essais cliniques et qui sont liés à des institutions de recherche étrangères, notamment le NIH. La réglementation nationale Malienne ne précise pas à qui revient le mandat plus global d'autorisation des essais cliniques. Cependant, dans les faits, deux types d'autorités régulent les essais cliniques, soit les comités d'éthique (CE) et la Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPM).

1) Les CE sont chargés de l'examen éthique des protocoles de recherche et parfois de la surveillance sur le terrain. Trois CE coexistent, soit un comité national et deux autres comités basés respectivement à la Faculté de Médecine et à l'Institut national de recherche en santé publique (INRSP). Il n'existe aucune hiérarchie entre ces comités, ni un quelconque lien fonctionnel. Tous sont habilités à examiner les protocoles de recherche de toute nature. Les membres des CE sont généralement des professionnels travaillant à temps plein à d'autres obligations. Tous y participent dans un cadre bénévole et volontaire.

2) La DPM, en tant qu'autorité compétente en charge du secteur pharmaceutique, a la responsabilité d'examiner les demandes d'autorisation d'importation de médicaments expérimentaux. De plus, l'autorité de tutelle de la DPM, soit le Ministère de la Santé, s'investit de plus en plus pour la délivrance de l'approbation réglementaire.

Dans ce texte, pour faire référence à la fois à la DPM, au Ministère de la Santé et aux CE, nous utiliserons le terme générique « pouvoirs publics ».

Résultats

En nous référant aux données, il nous est possible de catégoriser les facteurs selon les cinq dimensions du cadre théorique, soit : une augmentation des interactions entre organisations dans un champ donné; l'apparition de structures inter-organisationnelles de domination et de modèles de coalition; une augmentation de l'intensité de l'échange des informations entre les organisations du champ; le développement d'une « conscience de champ » et la conscience des membres du champ à propos d'une appartenance commune; et enfin la position sociale des acteurs dans le champ organisationnel.

Les résultats seront présentés selon les cinq composantes. Les facteurs présentent des interdépendances entre eux, ce qui rend particulièrement ardu l'examen des facteurs influençant la régulation. Cependant, il est intéressant de considérer chaque composante comme point de départ pour développer une réflexion sur la régulation des essais cliniques.

Tableau 1. Obstacles et facteurs facilitant la régulation des essais cliniques au Mali

Catégorie		
	Obstacles	Facteurs favorables
Interactions entre organisations	Manque de coordination des services de réglementation	Existence de 3 CE
Structures inter-organisationnelles de domination et de modèles de coalition	Absence d'incitatifs Faible capacité d'évaluation scientifique et d'inspection Insuffisance de cadre légal de réglementation Lourdeur administrative du secteur public Faible niveau socioéconomique de la population	Bonne capacité d'évaluation éthique Délais d'approbation éthique courts au CE/FMPOS
Intensité de l'échange d'informations entre organisations	Accès limité à l'information en anglais	Appuis techniques par l'OMS et collaboration internationale (EMA, FDA, Santé Canada)
Conscience du champ	Niveau de priorité faible pour les essais cliniques	Prise de conscience des autorités sanitaires du besoin de régulation Engouement des CE
position sociale des acteurs	Faible autonomie de prise de décision et dépendance financière des services de contrôle Faible autorité Ascendance des groupes de recherche sur les autres acteurs Faible disponibilité de moyens financiers et matériels	Compétence des investigateurs
CE : Comité d'éthique. FMPOS : Faculté de médecine, de pharmacie et d'odontostomatologie. EMA : Agence européenne des médicaments.		

Augmentation des interactions entre les organisations

Les personnes interviewées font état d'influences liées à l'insuffisance d'interactions entre les organisations, considérées comme rendant le système inopérant. Il s'agit notamment de l'absence de collaboration et de coordination entre les pouvoirs publics, la transparence des processus d'approbation et le contrôle des conflits d'intérêts. Cela a eu pour conséquence une irrégularité dans les mécanismes de prises de décisions réglementaires. Les chercheurs considèrent à cet égard que l'élaboration de normes et procédures pourrait contribuer à clarifier les exigences et standardiser les soumissions de demandes d'approbation.

Apparition de structures inter-organisationnelles de domination et de modèles de coalition

Les données tirées des entrevues laissent transparaître cinq types de facteurs qui freinent l'apparition de structures de domination et de modèles de coalisation pour une bonne régulation des essais cliniques au Mali. Les facteurs de cette catégorie se résument au cadre réglementaire, au cadre incitatif, aux capacités d'évaluation scientifique et réglementaire et au cadre institutionnel.

Cadre réglementaire

Pour l'ensemble des acteurs, l'absence d'un cadre réglementaire apparaît comme l'un des plus grands obstacles. Celui-ci devrait définir le cadre des essais cliniques ainsi que les attributions des différentes structures et les exigences aux commanditaires et aux investigateurs. Confrontés à la barrière réglementaire, les pouvoirs publics semblent peu engagés ou prennent peu d'initiatives d'encadrement des essais. Une personne interrogée ajoute à ce propos :

Ils ont tellement de choses à faire qu'ils veulent plutôt se consacrer à des choses qui sont déjà dans la loi qui les a créés que d'aller travailler sur des choses sur lesquelles on ne les interpelle pas, (participant 16, membre d'institution internationale).

Il en résulte une faible réactivité aux demandes des chercheurs, une communication informelle des décisions et l'absence de suivi des projets sur le terrain.

Cadre incitatif

L'absence d'incitatifs pour les pouvoirs publics a émergé parmi les obstacles cités par les intervenants. Par exemple, en parlant des autorités de réglementation et des CE, les informateurs se prononcent dans les termes suivants :

Il faut les mettre dans les bonnes conditions socioéconomiques, à l'abri de tout pour qu'ils puissent bien travailler, (participant 12, investigateur).

Une des conséquences est la faible disponibilité des membres qui ont tendance, à l'exception des personnes à la retraite recrutées dans les CE, à reléguer au second plan les activités de régulation.

Capacités d'évaluation scientifique et réglementaire

La capacité limitée des pouvoirs publics dans l'évaluation scientifique des dossiers d'essais cliniques et dans l'inspection des sites a également été soulignée comme une entrave à la régulation. Elle porte sur un manque cruel de personnel qualifié :

L'obstacle majeur, c'est l'insuffisance, sinon même l'absence de personnel compétent, (participant 3, membre d'ANR).

C'est surtout en ce qui concerne l'expertise scientifique requise que les obstacles ont été évoqués. D'ailleurs, l'absence d'évaluation scientifique a des implications

éthiques car « ce qui n'est pas scientifique n'est pas éthique » avait lancé Jean Bernard (Lévy 2006). Ceci est particulièrement important pour les CE au Mali qui, en l'absence de tout autre organe d'examen des protocoles, ont tacitement la double obligation de l'évaluation éthique et scientifique pour déterminer si les risques des essais sont nettement compensés par les avantages escomptés. Ce n'est pas le cas dans les pays industrialisés, où une consultation préalable d'un conseil scientifique est souvent effectuée.

Du reste, même si la perception d'un manque de compétences spécifiques aux essais cliniques est constante en ce qui concerne l'ANR, les avis convergent pour dire que les CE disposent d'un capital d'expertise significatif pour l'évaluation des préoccupations strictement éthiques des protocoles. De même, l'expérience en réglementation pharmaceutique acquise par l'ANR, quoique limitée par son effectif, peut être exploitée pour encadrer les essais cliniques. Cette expérience pourrait servir à déterminer les mécanismes réglementaires optimaux à la régulation des essais au Mali.

Cependant, la capacité insuffisante des structures s'expliquerait en partie par la faible priorité accordée au contrôle des essais cliniques, se manifestant par une moindre représentativité des compétences qui seraient disponibles localement :

Quand on écrit à certains services pour qu'ils désignent leur représentant on a l'impression qu'ils se débarrassent de certains. Comme on ne connaît pas l'importance de la chose on cherche quelqu'un de moindre niveau, on dit tu nous représentes à ce comité-là, on a l'impression que c'est un débarras, (participant 15, membre de CE).

Cadre institutionnel

Le cadre institutionnel a été régulièrement cité comme ayant une influence sur la régulation. Certaines personnes interrogées ont rapporté que l'existence de structures de contrôle particulières a une influence sur la régulation. De ce point de vue, l'absence de commission scientifique a été citée comme un obstacle à la régulation appropriée des essais cliniques. De même, l'absence d'un service en charge de la réglementation des essais cliniques laisse subsister la barrière due au manque de coordination entre les nombreux services de réglementation.

L'existence des trois CE est reconnue comme une occasion, bien que ce nombre soit jugé insuffisant par certains acteurs qui soulignent l'absence de CE dans les régions du pays. De même, la création de la DPM en 2000 est mentionnée comme un facteur favorisant. Il importe de préciser que la DPM manque cruellement de ressources administratives. Elle n'a pas encore les capacités permettant d'évaluer les dossiers d'essais cliniques; son activité porte surtout sur l'évaluation des demandes d'importation des médicaments expérimentaux.

Contexte administratif et socioéconomique

Des facteurs contextuels susceptibles d'influencer l'environnement des essais ont été cités par les acteurs. Ils portent sur les contextes administratif et socioéconomique. La

lourdeur administrative propre au secteur public malien représentait en soi un frein à l'adoption de nouveaux textes réglementaires :

L'obstacle que je vois, c'est la lourdeur administrative. Au Mali même quand les décideurs sont convaincus qu'une chose est bonne il y a une lenteur, ça c'est connu surtout au Mali, (participant 19, membre de CE).

Il apparaît très long de faire aboutir un texte de loi. À en croire les acteurs, la mise en place d'un texte législatif est toujours un processus long avec beaucoup de discussions et des va-et-vient qui s'étalent sur plusieurs années. Cet obstacle intrinsèque au contexte semblait difficile à surmonter.

De même, les intervenants font observer que le niveau socioéconomique de la majorité de la population, caractérisé par un taux de pauvreté élevé et une faible scolarisation, pourrait affecter sa participation :

Les gens viennent souvent avec de très gros moyens pour appâter les populations. On vous amène du mil, du riz, des savons, on les fait signer n'importe quoi, (participant 26, membre de CE).

Dans un contexte de faible disponibilité des infrastructures sanitaires et d'accessibilité limitée, les conditions socioéconomiques défavorables de la population peuvent compromettre l'autonomie des participants.

Augmentation de l'intensité de l'échange des informations entre les organisations du champ

Les résultats montrent que l'accès à l'information influence la capacité des pouvoirs publics à rendre effective la régulation des essais cliniques au Mali. Cela provient du fait que plusieurs documents internationaux, telles les normes de l'ICH relatives aux Bonnes Pratiques Cliniques (BPC), aux Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) sont souvent inexistantes en français, langue officielle du Mali. Aussi, les formations et réunions diverses à l'échelle internationale, sont souvent dispensées en anglais. De plus, les dossiers à l'appui des demandes d'approbation d'essais sont constitués, pour l'essentiel, de pièces exclusivement en anglais.

En plus de l'accès à l'information, des membres d'institutions non gouvernementales considèrent que les appuis techniques et la collaboration internationale bénéficient à la régulation des essais au Mali :

Il y a la volonté affichée au niveau des plus hautes instances de l'OMS à accompagner les pays, à renforcer leurs autorités de réglementation pharmaceutique, (participant 16, membre d'institution internationale).

Depuis 2005, le Mali, à l'instar de 18 autres pays africains, bénéficie d'un appui soutenu de l'OMS en matière de réglementation des essais cliniques (Maïga et al. 2009). Ce facteur semblait cependant sous-estimé, sinon ignoré par les pouvoirs publics qui n'en font pas cas. Or, dans le cadre de cette initiative, le Mali a participé à de nombreuses activités de renforcement, entre autres les réunions annuelles du forum africain de réglementation des vaccins (AVAREF), des revues et inspections conjointes

des essais cliniques, un cours sur la réglementation des essais cliniques, et une réunion de préqualification de vaccin conjugué antiméningococcique A à l'OMS Genève.

Les consultations et la collaboration inter-pays, y compris le soutien de l'OMS, peuvent contribuer à l'adoption de bonnes pratiques de régulation. Par exemple, la Commission Européenne à travers l'article 58 du règlement 726/2004 prévoit un mécanisme par lequel l'Agence européenne des médicaments (EMA) peut donner un avis scientifique dans le cadre de sa coopération avec l'OMS, pour l'évaluation de certains médicaments à usage humain, notamment ceux destinés exclusivement aux marchés extérieurs à la communauté européenne. Aussi, d'autres organismes, comme la FDA et Santé Canada sont résolument engagés à travailler avec l'OMS pour aider les pays membres de l'AVAREF à traiter les questions réglementaires et à renforcer leurs capacités dans ce domaine. Enfin, pour pallier l'insuffisance notoire de documents en langue française, on peut compter avec quelques documents importants, dont l'Énoncé de politique des trois conseils du Canada, accessible en ligne : <http://www.ger.ethique.gc.ca/fra/policy-politique/initiatives/tcps2-eptc2/Default/>.

En somme, le renforcement des synergies entre les pouvoirs publics et l'OMS d'une part, et avec les autorités réglementaires des pays partenaires d'autre part, peut offrir des options d'amélioration de la régulation.

Développement d'une « conscience de champ » et la conscience des membres du champ à propos d'une appartenance commune

Ont émergé comme facteurs entrant dans cette catégorie la prise de conscience et la volonté politique des pouvoirs publics ainsi que la conscience professionnelle des chercheurs.

En effet, d'une part, les différents groupes d'acteurs estiment que l'intervention du gouvernement pourrait améliorer la régulation des essais cliniques au Mali si les autorités sanitaires manifestaient une réelle volonté politique. Les avis font état d'une prise de conscience des plus hautes autorités sanitaires de la nécessité de réguler les essais. La création de deux CE (CNESS et CE de l'ANRSP, respectivement en 2002 et 2006) est citée à titre d'illustration. Aussi, l'engagement des membres des CE, largement reconnu, était considéré comme facilitant la mise en place d'un mécanisme de régulation des essais cliniques. Cependant, les données montrent que le Ministère de la santé ne considère pas les essais cliniques comme une priorité, limitant ainsi sa pleine implication :

On ne perçoit pas réellement l'éthique comme une priorité. Quelques fois on nous convoque, on demande ceci ou cela, on fait même des séminaires mais on ne la perçoit pas véritablement comme une priorité et les textes de régulation que nous avons envoyés sont toujours sans suite, (participant 19, membre de CE).

D'autre part, quelques rares personnes ont cité le manque de conscience professionnelle des chercheurs ou des promoteurs, comme étant un obstacle à la régulation des essais au Mali :

Les labos qui sont pratiquement à la base de tous ces essais cliniques là, je pense qu'on a besoin de les moraliser un peu, (participant 3, membre de ANR).

Sans cette conscience professionnelle, les autorités réglementaires pourraient manquer d'information pertinente, tels des renseignements sur la sécurité comme les effets indésirables graves inattendus dont la notification doit être faite par le promoteur ou l'investigateur principal. Or, l'analyse de telles données est cruciale à la régulation appropriée des essais cliniques, qui pourrait être une décision de poursuivre un essai, de le modifier ou de l'interrompre.

Position sociale des acteurs dans le champ organisationnel

Des facteurs liés à la position sociale des acteurs ou susceptibles de l'affecter ont été cités. Ils portent sur l'autonomie ou l'indépendance des structures de contrôle, l'autorité des pouvoirs publics, l'ascendance des groupes de recherche et les ressources financières.

Autonomie ou indépendance des structures de contrôle

Qu'il s'agisse de la dépendance financière vis-à-vis des projets de recherche ou du ministère de la santé, ou encore des services de tutelle (comme c'est le cas entre la Faculté de Médecine et son CE), tous ces facteurs ont été cités comme des obstacles au fonctionnement des services de régulation et à l'autonomie dans leur prise de décision :

Le fait que le projet finance le fonctionnement du CE ça peut ramollir certaines décisions aussi, ça c'est clair, c'est humain, (participant 21, membre de CE).

Les informateurs constatent que les établissements ne sont pas dotés de ressources et que cela accroît leur dépendance. Ainsi, par exemple, le CE/FMPOS se trouve étroitement lié à l'administration facultaire dont il utilise le secrétariat pour son propre fonctionnement. Il en résulte des problèmes de notification des avis du comité et de l'archivage des dossiers d'essais cliniques par manque d'espace de stockage. De même, les frais de fonctionnement du CE/FMPOS sont prélevés sur les projets de recherche, ce qui fait dire à un membre de CE que :

Si tu prends l'argent de quelqu'un tu es obligé de tenir compte de son humeur, (participant 17, membre de CE).

Ceci reflète bien la crainte raisonnable de conflit d'intérêts due au manque d'indépendance. Ceci pourrait nuire également à la capacité des membres à faire une évaluation juste et objective ou d'être perçus comme tel. De plus, le manque d'autonomie s'est traduit quelquefois par des problèmes de fonctionnement, dont l'incapacité pour les CE de joindre tous leurs membres pour la convocation aux réunions.

Autorité des pouvoirs publics

Certaines personnes interrogées ont estimé qu'il y avait souvent une absence d'autorité des pouvoirs publics.

On n'a pas vraiment un pouvoir de dire bon on arrête. C'est l'avis seulement qu'on donne, le pouvoir c'est limité, (participant 15, membre de CE).

Ce manque d'autorité s'applique de la même manière à l'ANR :

En tant qu'investigateur je ne me sens pas tenu à respecter ou à me soumettre à une injonction du directeur de la DPM. Il me donne l'autorisation d'importer les produits... je ne pense pas qu'il ait un moyen de vérifier ce que je fais avec ça et il n'a pas non plus un moyen d'agir sur la façon dont j'utilise cela, (participant 9, investigateur).

L'absence d'autorité des pouvoirs publics peut affecter la régulation des essais cliniques. Par exemple, les déclarations émanant de plusieurs investigateurs font état de certains essais qu'ils ont démarrés avant l'obtention des approbations réglementaires. Il a été également rapporté par des membres de CE que des essais ont été réalisés bien que l'approbation éthique ait été refusée. Ces situations sont tout simplement démoralisantes pour les membres des CE. Les acteurs reconnaissent enfin que si l'on réussit à rendre effectif le pouvoir des autorités réglementaires, cela optimiserait les évaluations, permettrait de mener des activités de contrôle et de savoir précisément comment sont exécutés les protocoles sur le terrain.

Ascendance des groupes de recherche

L'ascendance des groupes de recherche a une influence significative sur la régulation dans la mesure où les pouvoirs publics ont souvent recours à ces acteurs comme experts extérieurs pour évaluer les projets de recherche.

L'ascendance provient non pas seulement du fait que les chercheurs sont sollicités à titre des seuls experts disponibles, mais plus globalement en raison d'un rapport de forces inégal :

On est à la merci des chercheurs. Quoi qu'on dise il y a l'aspect alimentaire, ils cherchent les protocoles par tous les moyens parce qu'ils ont des 4x4, ils ont 2 à 3 millions par protocole, et c'est ça le problème, (participant 26, membre de CE).

La compétence des investigateurs travaillant dans les institutions de recherche clinique au Mali a été souvent reconnue par tous les groupes d'acteurs comme un facteur qui améliore la qualité des essais. En l'absence, au Mali, d'évaluation formelle des compétences dans ce domaine, il est difficile de conclure sur la question. Par exemple, on ne dispose pas d'informations précises sur la nature des compétences acquises, on ne sait pas si celles-ci portent sur les principes scientifiques applicables aux essais cliniques ou davantage sur la réglementation internationale telles les bonnes pratiques cliniques ou encore sur l'éthique de la recherche.

Ressources financières

Les informateurs constatent une faible disponibilité de ressources matérielles et financières spécifiques à la régulation des essais cliniques. Le manque de ressources a tendance à affaiblir les efforts de régulation des essais. Il paraît difficile aux pouvoirs publics d'exercer les missions de contrôle réglementaire :

Les structures ont des moyens très limités. Pour des missions de contrôle sur le terrain elles ne peuvent pas se déplacer, elles n'ont pas de moyens financiers, logistiques pour voir sur le terrain ce qui se passe exactement, (participant 15, membre de CE).

L'absence de ressources publiques contribue à accroître la dépendance vis-à-vis des structures de recherche. Elle ne reflète pas seulement un manque absolu de ressources, mais surtout l'absence d'un cadre réglementaire permettant d'allouer les ressources au contrôle d'essais cliniques.

Il y a deux éléments d'explication de cette situation. D'une part, l'autorité n'a pas reçu un mandat clair d'intervenir dans les essais cliniques, c'est le cas avec l'ANR et dans une moindre mesure avec les CE. Or, elle doit justifier l'utilisation des ressources conformément à son mandat. D'autre part, l'autorité n'a pas un statut légal lui permettant de bénéficier de ressources propres, il en est ainsi pour tous les CE. Ceux-ci n'ont pas de personnalité juridique et n'existent que par leur subordination à des institutions de recherche à l'exception du CNESS qui est rattaché au ministère de la santé. Le corollaire de ce rattachement est de soumettre cette structure au régime d'une subvention du ministère dont l'octroi est toujours incertain.

Pour conclure la section des résultats, il apparaît que les facteurs influençant la régulation des essais cliniques peuvent être synthétisés en cinq groupes répartis entre deux sphères d'influence. Ils sont constitués essentiellement par des obstacles qui empêchent un plein exercice de la régulation par les pouvoirs publics.

Discussion et conclusion

L'objectif de cette étude était d'identifier les obstacles ainsi que les facteurs favorisant la régulation des essais cliniques au Mali.

Comme décrit précédemment, nous avons identifié deux sphères d'influence : les conditions du champ organisationnel et la position des acteurs dans le champ. Nous discutons des facteurs influençant la régulation en rapport avec ces deux éléments.

Conditions du champ organisationnel

Il apparaît d'emblée que le processus de constitution du champ de régulation des essais cliniques n'est pas achevé au Mali.

Le premier indicateur de structuration du champ réfère à la nature des interactions entre organisations. À cet égard, les données indiquent que les acteurs entretiennent très peu d'interconnexion. Ils n'ont pas de relations d'interdépendance, ni d'interactions effectives. La seule interaction entre les pouvoirs publics (CE et ANR) s'est manifestée au cours des activités de renforcement organisées par l'OMS. Hormis ces plateformes régionales, ces organismes ne cherchent pas à accentuer les complémentarités coopératives. Très peu d'occasions d'interactions directes existent entre les différents groupes d'acteurs pour construire le champ et produire de façon collective des significations partagées. Or, selon Meyer et al., qui qualifient de tels rassemblements de *field-configuring events* (événements configureurs de champ) (Meyer et al. 2005), ce sont des moments permettant à des entités disparates de coordonner leurs actions, de bâtir un agenda et d'influencer mutuellement la configuration du champ (Anand 2008).

Le deuxième indicateur de structuration du champ tient à l'émergence de structures inter-organisationnelles qui organisent et régulent les relations entre acteurs. Dans le cadre des essais cliniques, aucune instance de coordination n'est désignée formellement en vue de susciter les coopérations nécessaires à un bon fonctionnement du système. En théorie, la Direction de la Pharmacie et du Médicament a vocation de coordonner les activités du secteur pharmaceutique. Cependant, elle n'a pas pu, loin s'en faut, simplifier dans le contrôle des essais cliniques à hauteur des attentes. La coordination effective entre pouvoirs publics qu'elle a pu promouvoir a été extrêmement limitée. Instance de coordination supposée, elle n'a pas eu le pouvoir nécessaire pour orienter et réguler le système, laissant prédominer des logiques organisationnelles de chaque organisme public.

En troisième lieu, l'étude montre qu'entre les organisations du champ les échanges d'informations sont faibles, peu développés et non structurés, ce qui renforce l'hypothèse selon laquelle le champ de régulation des essais est encore émergent au Mali.

Enfin, la structuration d'un champ passe par la conscience qu'ont ses membres de l'interdépendance et par un sentiment de participation à un domaine d'activités partagé. À cet égard, si les données attestent d'une plus grande prise de conscience collective de la nécessité de régulation des essais cliniques au Mali, les réalisations concrètes, telles que la diffusion de guides d'information ou de lignes directrices à l'intention des chercheurs, restent limitées.

En somme, si on examine le degré d'interactions, de structure de coordination, d'informations mutuelles et de conscience dans la constitution des interdépendances, on peut avancer que la structuration du champ de régulation des essais cliniques au Mali paraît inachevée. Il ne nous semble pas impossible que cette situation explique, au moins partiellement, la prédominance des obstacles à la régulation des essais cliniques au Mali.

Position des acteurs dans le champ organisationnel

La littérature suggère que l'évaluation des politiques de régulation doit prendre en considération trois importants groupes d'acteurs ou de participants potentiels au processus de régulation : 1) les régulateurs ou organismes de réglementation; 2) les groupes réglementés; et 3) le grand public (Berry 1982). Dans cette étude, ces groupes correspondent respectivement aux entités suivantes : 1) les autorités nationales de réglementation et les comités d'éthique; 2) les chercheurs; et 3) la population en général et les sujets humains. Nos observations de recherche montrent que le grand public n'intervient pas dans le déroulement des processus de régulation au Mali. Plus généralement, on considère que le public ne manifeste pas un grand intérêt, ni ne représente un enjeu important dans les décisions réglementaires.

Le concept d'entrepreneur institutionnel nous permet de nous intéresser aux positions respectives des deux groupes d'acteurs intéressés et à leur potentiel d'influences des contextes institutionnels (Lawrence et al. 2009). Ce concept décrit des individus et des organisations qui peuvent devenir des agents qui innovent, agissent de façon stratégique et contribuent au changement institutionnel.

À cet égard et en référence à la réglementation internationale, l'ANR est appelée à jouer un rôle accru de régulation du fonctionnement du champ des essais cliniques

(World Health Organization 1995). On s'attend à ce qu'elle joue le rôle prépondérant dans la régulation des essais cliniques, en la manière d'un entrepreneur institutionnel dans un champ donné. Cela justifie l'appui accordé par l'OMS depuis 2005 pour renforcer les ANR de 19 pays africains, dont le Mali. En dépit de cet appui, la capacité des pouvoirs publics à s'approprier la régulation des essais cliniques au Mali et à l'intégrer dans leurs stratégies institutionnelles s'est révélée très limitée.

Les pouvoirs publics mobilisent peu de mécanismes pour influencer les règles institutionnelles ou pour en créer de nouvelles. Il apparaît dans leur opinion une tendance à justifier leurs capacités d'actions comme fortement dépendantes des institutions. Or, les institutions actuelles sont plus souvent décrites en termes de contraintes. Par exemple, partant du constat que les autorités réglementaires se réfèrent sans cesse à l'absence de textes législatifs pour expliquer l'absence de cadres d'action collectifs, on peut y voir le caractère constitutif et cognitif des institutions, voire leur rôle essentiel dans la canalisation de leurs actions. À leur avis, leur action reste subordonnée aux règles, aux ressources et aux freins émanant des cadres institutionnels. Plutôt que de rechercher dans les institutions actuelles des moyens d'actions, ces autorités ont tendance à y voir un environnement qui contraint leur capacité à susciter le changement. De fait, elles construisent autour d'elles un environnement qui contraint leur capacité à susciter le changement. Le corollaire est que la capacité d'agence des pouvoirs publics maliens s'est révélée très limitée. Ils ne semblent pas agir en tant qu'entrepreneur institutionnel capable d'influencer la régulation. En définitive, la régulation est contrainte devant l'impossibilité des autorités réglementaires à construire les moyens et à se donner la capacité à les faire appliquer.

Lorsqu'une structure organisationnelle est dynamique et qu'elle agit en entrepreneur institutionnel, elle a tendance à avoir une influence forte et définitive sur la structuration du champ. L'exemple d'un autre pays en développement nous inspire pour illustrer cette hypothèse. En effet, informé par l'OMS qu'un essai clinique refusé en 2006 en Afrique du Sud a été par la suite malencontreusement accepté au Malawi, un membre de l'ANR de ce pays (*Pharmacy, Medicines, and Poisons Board*) s'est résolument engagé à changer le cadre de réglementation de son pays. Depuis, il a réussi à faire adopter une loi par le parlement en 2008 et développer plus d'une dizaine de documents réglementaires incluant des lignes directrices, des procédures et des formulaires divers (World Health Organization 2010).

À l'inverse, lorsqu'une structure organisationnelle est inerte et ne réagit pas au besoin de changement, l'évolution du champ peut se retrouver dans une impasse (O'Brien et Slack 2003). L'inertie relative des pouvoirs publics au Mali s'expliquerait en partie par la condition sociale des acteurs qui se retrouvent dans des positions inégales. De nombreuses études du courant néo-institutionnel démontrent l'existence d'une association entre la position sociale des acteurs et leur capacité d'agence (Lawrence et al. 2009). Ici, il y a d'une part, un pays en développement disposant de peu de moyens et d'un appareil d'État relativement faible, et d'autre part, des groupes de recherche somme toute bien dotés, mieux formés et ayant des liens puissants avec l'étranger. Les forces sont inégales et les comportements des principaux acteurs semblent influencés par le jeu de ce rapport de forces.

Pour conclure, il faut rappeler que cette étude empirique propose une analyse détaillée des facteurs influençant la régulation des essais cliniques au Mali. L'article constitue une première étape dans l'étude des influences sur la régulation des essais

cliniques dans les pays en développement. D'autres recherches sur ce thème semblent nécessaires afin de rendre compte des influences dans un contexte dont le degré de structuration du champ organisationnel est plus élevé.

Deux sphères d'influence sont identifiées. Elles ne constituent certainement pas la source de l'ensemble des obstacles à la régulation. Cependant, les résultats montrent combien elles y ont contribué. 1) Malgré une prise de conscience des autorités de la nécessité de réguler les essais cliniques, plusieurs indices laissent croire que le champ de régulation est encore émergent et en voie de structuration, et que cette faible structuration a pu participer à influencer négativement la régulation. 2) Notre analyse a souligné combien la position des acteurs impliqués dans la construction du champ peut expliquer la persistance des obstacles et les limites de la régulation actuelle des essais au Mali.

Les données de cette étude plaident en faveur d'une nécessité d'améliorer et de restructurer l'environnement des essais cliniques. Elles montrent que la régulation des essais cliniques ne résulte pas automatiquement du seul renforcement des capacités des pouvoirs publics. Ce n'est pas non plus un simple exercice technique mais il est une recherche de rationalité sans cesse influencée par des forces de contexte. C'est une activité très complexe dans la mesure où elle met en relation plusieurs acteurs dont les actions ne convergent que très peu. Elle se doit de réconcilier des objectifs sociaux et privés. Au demeurant, la plupart des problèmes de fond relèvent d'un besoin de restructuration du champ organisationnel et de renforcement de la position des pouvoirs publics. Une théorie de la régulation des essais cliniques dans les pays en développement doit chercher à préciser le contexte institutionnel dans lequel chacun des groupes d'acteurs peut exercer une influence. Elle implique également qu'on puisse établir qui contrôle et qui doit contrôler l'environnement. Pour pouvoir changer les choses, l'étude montre que les pouvoirs publics pourraient utiliser des mécanismes à leur portée pour renforcer le contrôle de nombreux aspects du comportement de l'environnement institutionnel de la régulation, y compris ses membres et les relations entre les intervenants. Ceci nous amène à suggérer : 1) une augmentation de l'étendue des interactions entre les différentes organisations du champ des essais cliniques pour permettre une émergence de structure bien définie de pouvoir ou de coordination au sein des autorités sanitaires; 2) le renforcement et l'utilisation des capacités humaines et institutionnelles dans le domaine des essais cliniques. La gestion et la réactivité des pouvoirs publics vis-à-vis de ces problèmes nouveaux dépendent dans une large mesure du renforcement et du maintien des capacités de leurs fonctionnaires.

Diadié Maïga est membre de l'Institut de Recherche en Santé Publique de l'Université de Montréal. Ses recherches se déploient autour des politiques pharmaceutiques et de la réglementation des médicaments. Il travaille aussi au Ministère de la santé, Bamako, Mali. Il est l'auteur responsable de la correspondance : C.P.6128, succursale Centre-ville, Montréal (Québec) H3C3J7, Canada; tél. +1-514-758-1800; email: diadie.maiga@umontreal.ca.

Lise Lamothe est professeure titulaire et directrice des programmes de maîtrise du département d'administration de la santé de l'Université de Montréal. Ses principaux intérêts de recherche sont les dynamiques interprofessionnelles et la gestion des organisations.

Bryn Williams-Jones est directeur des programmes de bioéthique et professeur agrégé au département de médecine sociale et préventive, Faculté de médecine, Ecole de santé publique de l'Université de Montréal. Ses recherches se concentrent actuellement sur l'éthique professionnelle, l'intégrité scientifique et la gestion des conflits d'intérêts.

Régis Blais est professeur titulaire et directeur du Département d'administration de la santé et chercheur à l'Institut de recherche en santé publique de l'Université de Montréal. Ses intérêts de recherche incluent l'évaluation des services de santé, la sécurité des patients, les variations de pratique professionnelle et les politiques pharmaceutiques.

Références

- Anand N. et C. Jones Brittany. 2008. « Tournament Rituals, Category Dynamics, and Field Configuration: The Case of the Booker Prize », *Journal of Management Studies*, 45 (6) : 1036-1060.
- Beecher, H.K. 2001. « Ethics and clinical research », *Bulletin of the World Health Organization*, 79 (4) : 367.
- Benatar, S.R. 2000. « Avoiding exploitation in clinical research », *Camb Q Health Ethics*, 9 : 562-565.
- Bensedrine, J. et B. Demil. 2005. « L'approche néo-institutionnelle des organisations », dans J.-L. Guyot, C. Mainguet and B. v. Haepereen. *La formation professionnelle continue : enjeux sociétaux*. Bruxelles : De Boeck, p. 303.
- Berry, W.D. 1982. « Theories of regulatory impact: the roles of the regulator, the regulated, and the public », *Review of Policy Research*, 1 (3) : 436-453.
- Brennan, M.J. et al. 2007. « Development of new tuberculosis vaccines: a global perspective on regulatory issues », *PLoS Medicine / Public Library of Science*, 4 (8) : e252.
- Corrigan, O.P. et B. Williams-Jones. 2006. « Pharmacogenetics: the bioethical problem of DNA investment banking », *Studies in History & Philosophy of Biological & Biomedical Sciences*, 37 (3) : 550-565.
- DiMaggio, P.J. et W.W. Powell. 1991. « The iron cage revisited: Institutional isomorphism and collective rationality in organizational fields », dans W. W. Powell and P. J. DiMaggio. *The New institutionalism in organizational analysis*. Chicago : University of Chicago Press, pp. 63-82.

- Dubnick, M. et A.R. Gitelson. 1982. « Regulatory Policy Analysis: Working in a Quagmire », *Policy studies review*, 1: 423-435.
- Duley, L. et al. 2008. « Specific barriers to the conduct of randomized trials », *Clin Trials*, 5 (1) : 40-48.
- Giddens, A. 1979. *Central problems in social theory : action, structure, and contradiction in social analysis*. Berkeley : University of California Press.
- Hartmann, M. et F. Hartmann-Vareilles. 2006. « The clinical trials directive: how is it affecting Europe's noncommercial research? », *PLoS Clin Trials*, 1 (2) : e13.
- Howlett, M.P. et M. Ramesh. 2003. *Studying public policy : policy cycles and policy subsystems*. Don Mills, ON : Oxford University Press.
- Jordana, J. et D. Levi-Faur. 2004. « The politics of regulation in the age of Governance », dans Jacint Jordana and David Levi-Faur. *The Politics of Regulation: Institutions and Regulatory Reforms for the Age of Governance*. Edward Elgar Publishing.
- Kirigia, J.M. et al. 2005. « Status of national research bioethics committees in the WHO African region », *BMC Medical Ethics*, 6 : E10.
- Lawrence, T.B. et R. Suddaby. 2006. « Institutions and institutional work », dans S. Clegg, W. R. Nord and T. B. Lawrence. *The Sage Handbook of Organization Studies*. London, Thousand Oaks, Calif. : Sage Publications, pp. 215-254.
- Lawrence, T.B. et al. 2009. *Institutional work : actors and agency in institutional studies of organizations*. Cambridge, UK : Cambridge University Press.
- Lévy, J.-P. 2006. « Jean Bernard (1907-2006) », *Medecine/sciences*, 22 (5) : 453.
- Maïga, D. et al. 2009. « Regulatory oversight of clinical trials in Africa: progress over the past 5 years », *Vaccine*, 27 (52) : 7249-7252.
- Meyer A. D et al. 2005. « Organizing far from equilibrium: nonlinear change in organizational fields », *Ornanization science*, (5) : 456-473.
- Meyer, J. W. et B. Rowan. 1977. « Institutionalized organizations: Formal structure as myth and ceremony », *American Journal of Sociology*, 2 (83) : 340-363.
- Nyika, A. et al. 2009. « Composition, training needs and independence of ethics review committees across Africa: are the gate-keepers rising to the emerging challenges? », *Journal of Medical Ethics*, 35 (3) : 189-193.

- O'Brien D. et T. Slack. 2003. « An analysis of change in an organizational field: the professionalization of rugby football union », *Journal of Sport Management*, 17 : 417-448.
- Permanand, G. 2006. *EU pharmaceutical regulation : the politics of policy-making*. Manchester, New York : Manchester University Press.
- PNUD. 2009. « Lever les barrières : mobilité et développement humains », *Rapport mondial sur le développement humain 2009*. New York : PNUD.
- Reagan, M.D. 1987. *Regulation : the politics of policy*. Boston : Little Brown.
- Scott, W.R. 1991. « Unpacking institutional arguments », dans W.W. Powell et P.J. DiMaggio. *The New Institutionalism in Organizational Analysis*. Chicago : University of Chicago Press, pp. 223-246.
- Scott, W.R. 2008. *Institutions and organizations : ideas and interests*. Thousand Oaks, CA : Sage Publications.
- Scott, W.R. et J.W. Meyer. 1991. « Conceptualizing organizational fields », dans W.W. Powell et P.J. DiMaggio. *The New Institutionalism in Organizational Analysis*. Chicago : University of Chicago Press, pp. 149-192.
- Sewell, W.H., Jr. 1992. « A Theory of Structure: Duality, Agency, and Transformation », *American Journal of Sociology*, 98 (1) : 1-29.
- Smith, J. 1995. « Semi-structured interviewing and qualitative analysis », dans J.A. Smith, R. Harré et L.V. Langenhove. *Rethinking Methods in Psychology*. London : Sage Publications, pp. 9-26.
- Watson, R. 2003. « EU legislation threatens clinical trials », *BMJ*, 326 (7403) : 1348.
- World Health Organization. 1995. « Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products », *WHO Technical Report Series*, volume 850 Annexe 3. Geneva : World Health Organization.
- World Health Organization. 2010. *Fifth meeting of the African vaccine regulatory forum (AVAREF)*, Nairobi, Kenya, 20-24 septembre 2010.