

ÉTAT DES LIEUX DE LA RÉGLEMENTATION DES ESSAIS CLINIQUES AU MALI.

State of play of the regulation of clinical trials in Mali.

Aboubacar Sangho^{1,6*}, Assitan dite Pendourou Kaloga^{1,3}, Oumar Sangho^{2,4}, Rabiéta Kouboura Teguera⁵, Fanta Sangho^{2,3}, Saïbou Maïga¹, Rokia Sanogo¹, Rasmané Semdé⁶.

1. Département d'Enseignement et de Recherche des Sciences Pharmaceutiques, Faculté de Pharmacie – Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako (USTTB), Mali ; 2. Département d'Enseignement et de Recherche des Sciences Biologiques et Médicales (DERSBM), Faculté de Pharmacie (FAPH), Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako (USTTB), Bamako, Mali ; 3. Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPM), Bamako, Mali ; 4. Agence Nationale de Télé Santé et d'Informatique Médicale (ANTIM), Bamako, Mali ; 5. Agence Nationale de Régulation Pharmaceutique, Ouagadougou, Burkina Faso ; 6. CEA-CFOREM, UFR/SDS, Université Joseph KI-ZERBO, 03 BP 7021 Ouagadougou 03, Burkina Faso

***Auteur Correspondant** : Dr Aboubacar Sangho, Assistant en Législation pharmaceutique au Département d'Enseignement et de Recherche des Sciences Pharmaceutiques, FAPH/USTTB, Tél : +223 76 08 04 15, Email : aboubacar.sangho@yahoo.fr.

RESUME

Objectif : L'objectif était de réaliser l'état des lieux de la réglementation des essais cliniques au Mali. **Matériel et Méthodes** : Il s'agissait d'une étude transversale descriptive réalisée du 1er septembre au 15 décembre 2019. Elle a consisté en une recherche documentaire et une enquête de terrain dans les centres de recherche, les comités d'éthique et les structures réglementaires du Mali. **Résultats** : En 2019, il y a eu 15 essais cliniques autorisés et réalisés par trois centres de recherche, dont 12 vaccinaux et 3 médicamenteux tous approuvés par un comité d'éthique. Le cadre juridique des essais cliniques est régi au Mali par deux textes dont l'un législatif et l'autre réglementaire. Ils prévoient l'autorisation, la suspension ou l'interdiction de la recherche biomédicale par le ministre en charge de la santé. Les insuffisances recensées sont relatives à la faible remontée et au manque d'évaluation des données de pharmacovigilance, la rareté des inspections des sites et surtout l'absence de comité technique d'évaluation réglementaire des dossiers à la Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPM). **Conclusion** : Le renforcement du cadre juridique est, plus que jamais, nécessaire pour assurer la protection des droits, la sécurité et le bien-être des sujets de recherche dans un contexte de délocalisation croissante des essais cliniques vers nos pays. **Mots clés** : Réglementation, essais cliniques, cadre juridique, institutions, comité d'éthique, Mali.

ABSTRACT

Objective : The objective was to take stock of the regulation of clinical trials in Mali. **Material and Methods** : This was a descriptive cross-sectional study carried out from September 1 to December 15, 2019. It consisted of a literature search and a survey in research centers, ethics committees and regulatory structures in Mali. **Results** : In 2019, there were 15 clinical trials authorized and conducted by three research centers, including 12 vaccines and 3 drugs trials all approved by an ethics committee. The legal framework for clinical trials is governed in Mali by two texts, one legislative and the other regulatory. They provide for the authorization, suspension or prohibition of biomedical research by the minister in charge of Health. The shortcomings identified relate to the low recovery and lack of evaluation of pharmacovigilance data, the scarcity of site inspections and especially the absence of a technical committee for regulatory evaluation of files at the Pharmacy and Medicines Department (DPM). **Conclusion** : The strengthening of the legal framework is, more than ever, necessary to ensure the protection of the rights, safety and well-being of research subjects in a context of increasing relocation of clinical trials to our countries. **Keywords** : Regulation, clinical trials, legal framework, institutions, ethics committee, Mali.

INTRODUCTION

Depuis la seconde moitié du 20^{ème} siècle, les essais cliniques (EC) randomisés sont considérés comme le meilleur instrument pour déterminer la valeur thérapeutique des traitements médicaux [1]. Les essais cliniques sont des études réalisées en thérapeutique médicale humaine pour évaluer l'innocuité et l'efficacité d'une méthode diagnostique ou d'un traitement [2]. Ils s'accompagnent d'un certain niveau de risque pour la sécurité des participants [3]. Ils doivent donc être encadrés par une réglementation pertinente et efficace.

En Afrique, la réglementation pharmaceutique, qui intègre la surveillance réglementaire des essais cliniques, reste un « élément important, mais négligé, de la promotion et de la protection de la santé publique » [4]. Selon Diarra O., le cadre juridique et réglementaire des essais cliniques reste faible en Afrique [5]. Les éventuelles réglementations médicales et pharmaceutiques datent souvent de l'époque coloniale et apparaissent obsolètes ou inadaptées [6]. Aussi, il convient de noter un manque de réglementation harmonisée de la surveillance des essais cliniques, malgré

qu'elle soit promue en Afrique [7]. L'Afrique subsaharienne constitue de plus en plus un champ fertile d'expérimentations et de recherches biomédicales dans diverses disciplines scientifiques notamment dans la biologie, l'épidémiologie, la recherche clinique et opérationnelle [8].

Le Mali abrite, depuis plusieurs années, des centres de recherche dont les activités incluent la réalisation d'EC. En 2018, treize EC autorisés par le Ministère en charge de la Santé, étaient en cours de réalisation dans ces centres. Ils portaient aussi bien sur les vaccins (11/13) que sur les médicaments conventionnels (2/13) [9]. En ce qui concerne les médicaments traditionnels, il y a le Département de Médecine Traditionnelle (DMT), centre collaborateur de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) depuis 1981, qui mène plusieurs activités de recherche dont des EC. Ces recherches ont abouti à la mise sur le marché de sept Médicaments Traditionnels Améliorés (MTA) à base de plantes médicinales, qui figurent sur la Liste Nationale des Médicaments Essentiels (LNME) [9, 10].

Au Mali, une étude réalisée en 2009 par Maïga D. révèle un certain nombre d'insuffisances dont la faiblesse de l'encadrement législatif et institutionnel et l'absence de moyens alloués à l'administration chargée de vérifier le respect de l'éthique ou des bonnes pratiques cliniques lors de l'exécution des projets de recherche. A cela s'ajoute le démarrage d'essais cliniques avant l'obtention d'approbations éthiques et réglementaires et l'absence de notification des changements des protocoles des essais cliniques en cours d'exécution [11].

L'objectif de cette étude était de faire l'état des lieux de la réglementation des essais cliniques au Mali au regard de l'évolution de l'environnement réglementaire.

MATERIELS ET METHODES

Type, lieu et période de l'étude : Nous avons conduit une étude transversale descriptive dans les structures intervenant dans le processus de régulation des EC à Bamako de novembre à décembre 2019.

Population d'étude : La population d'étude était constituée de l'ensemble des structures intervenant dans le processus de régulation des EC à Bamako. Ces structures étaient : la Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPM), l'inspection de la Santé (IS), le Centre National de Référence de la Pharmacovigilance (CNRP) au sein de l'Institut National de Santé Publique (INSP), le Comité National d'Ethique pour la Santé et les Sciences de la vie (CNESS), les Comités d'Ethiques (CE) institutionnels à savoir le CE des Facultés de Médecine / d'Odonto-Stomatologie et de la Pharmacie (CE de la FMOS/FAPH) et le CE de l'INSP (Ex-Institut National de Recherche en Santé

Publique (INRSP)), le Malaria Research and Training Center (MRTC), le Centre pour le Développement des Vaccins (CVD) et le Centre Universitaire de Recherches Cliniques (CURC).

Recueil des données : Nous avons, tout d'abord, procédé à une revue des documents du cadre juridique et des institutions d'essais cliniques. Ensuite, nous avons interviewé au moins une personne-ressource dans les structures suscitées à l'aide d'un questionnaire élaboré à partir de l'Outil OMS modifié de recueil des données pour l'étude des réglementations pharmaceutiques (Version N° 10.1 du 19.03.2010).

Analyse des données : Une analyse synthétique de contenu a été réalisée sur les données au moyen d'un fichier Excel. Les résultats ont été présentés sous forme de textes, de tableaux et de figures.

Considérations éthiques : L'étude a reçu l'approbation n°2019/154 du CE institutionnel des Facultés de Médecine et d'Odonto-Stomatologie et de Pharmacie (FMOS / FAPH). Une fiche d'information générale a été soumise aux participants interviewés avant le recueil de leur consentement éclairé, volontaire et libre et leur inclusion dans l'étude. Pour ce faire, une fiche d'information générale et un formulaire de consentement éclairé, volontaire ont été utilisés conformément aux recommandations du CE. L'anonymat et la confidentialité ont été garantis pour les données collectées au cours de cette étude.

RESULTATS

Cadre juridique :

Le processus d'autorisation des essais cliniques est régi par des textes législatifs et réglementaires au nombre desquels nous avons la loi n°09-059/AN-RM du 28 décembre 2009 régissant la recherche biomédicale sur l'être humain [12] et le décret n°2017-0245/P-RM du 13 mars 2017 fixant ses modalités d'application (**tableau I**) [13].

La Loi n°09-059/AN-RM prévoit l'autorisation, la suspension ou l'interdiction de la recherche biomédicale par le ministre en charge de la Santé. Elle dispose en son article 17 que « les inspecteurs de la santé, de la DPM et les membres du CE agréé veillent au respect des dispositions de la loi et des textes réglementaires y afférents ». Quant au décret n°2017-0245/, il dispose notamment en son article 16 que « les promoteurs doivent veiller à ce que la recherche biomédicale soit compatible avec les exigences éthiques, réglementaires et juridiques nationales ».

Institutions de la réglementation des essais cliniques : Les institutions impliquées dans la réglementation des essais cliniques sont subdivisées en 2 groupes à savoir les structures régulatrices et les centres de recherche. Parmi les structures régulatrices,

nous avons noté la Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPM), l'Inspection de la Santé (IS), le Comité National d'Éthique pour la Santé et les Sciences de la vie (CNESS), le CE de la FMOS/FAPH, le CE de l'Ex-Institut National de la Recherche en Santé Publique. Les centres de recherche sont le MRTC, le CVD et le CURC.

Les prérogatives de la DPM l'autorisent à assurer l'évaluation réglementaire et le suivi des essais cliniques. Les CE interviennent essentiellement dans la revue éthique des protocoles qui leur sont soumis, avant leur transmission à la DPM.

Les centres de recherches conduisent généralement des essais cliniques de phase I à IV (**figure 1**). C'est dans ce cadre qu'ils soumettent des dossiers de demande d'autorisation d'essais cliniques aux CE puis à la DPM. Au total, 15 essais cliniques étaient en cours de réalisation pendant notre enquête dont 3 consacrés aux médicaments conventionnels et 12 aux essais vaccinaux (**figure 1**). Tous ces essais (soit 100%) ont été approuvés par un CE. Tous ces essais (soit 100%) ont été également autorisés par le ministère en charge de la Santé. La phase III représentait 40% des essais en cours contre 7% pour la phase IV (**figure 2**).

Aspects fonctionnels de la réglementation des essais cliniques : Un scénario soutient le processus d'évaluation des dossiers de demandes d'essais cliniques à savoir l'approbation éthique au niveau de l'un des CE puis l'approbation réglementaire et la soumission du projet d'autorisation au ministre en charge de la Santé selon l'article 13 de la Loi n°09-059/AN-RM.

Au niveau des CE, la soumission des demandes par les centres de recherche est suivie de l'évaluation éthique avant la décision du comité pour approuver sans ou avec réserves ou rejeter. L'article 5 du décret n°2017-0245/P-RM renforce l'article 13 de la loi suscitée en disposant que « les protocoles doivent être soumis au CNESS ou à un CE institutionnel agréé avant le démarrage des essais cliniques ». Le CNESS bénéficie d'une subvention de l'Etat. Le fonctionnement des autres CE est assuré par les frais de revue. Pour tous les CE, ces frais varient de 300 000 à 500 000 FCFA.

A la DPM, l'évaluation réglementaire est assurée par le personnel qui procède généralement à la vérification de la complétude et de la conformité des pièces requises par rapport aux dispositions réglementaires. Cette évaluation est souvent soumise à des pressions des investigateurs d'après le personnel en charge des dossiers. Elle donne suite à l'élaboration d'un projet de décision d'autorisation de l'essai clinique qui est transmis au ministère en charge de la Santé pour la signature. Aucun

frais n'est perçu pour la soumission des dossiers de demande d'autorisation d'essais cliniques à la DPM.

L'importation des produits expérimentaux et des médicaments concomitants par les centres de recherche se fait sur autorisation d'importation spéciale. Le suivi et l'inspection des sites d'essais cliniques par les structures régulatrices sont prévus par les textes. Cependant, en 2019, aucun suivi/inspection des sites n'a été réalisé par la DPM. Quant aux CE, certains affirment mener des inspections ponctuelles, à la suite de notifications d'Événements Indésirables Graves (EIG) transmises par les centres de recherche, faute de ressources financières et matérielles pour les mener de façon régulière.

Seul un centre de recherche envoyait régulièrement les notifications d'Événements Indésirables Graves (EIG) à la DPM. Les autres centres ont affirmé envoyer ces notifications au CE ayant approuvé leur protocole d'étude. Nous avons noté l'absence de collaboration entre les centres de recherche et le CNRP d'une part, et entre la DPM et le CNRP d'autre part, pour la transmission des données de pharmacovigilance.

DISCUSSION

Cadre juridique : Au Mali, le cadre juridique des essais cliniques est régi par deux textes dont l'un est d'ordre législatif et l'autre réglementaire. Ces textes confèrent aux structures régulatrices (DPM et CE), sous l'égide du Ministère en charge de la Santé, l'autorité pour approuver, suivre et mettre fin aux essais cliniques. Cette situation est semblable à celles du Burkina Faso et du Sénégal où le processus est réglementé [14]. Par contre au Bénin, le cadre juridique ne réglemente pas spécifiquement les essais cliniques et aucune autorité n'a le pouvoir légal d'approuver, de suspendre, de modifier ou d'arrêter un essai clinique [15].

Institutions de la réglementation des essais cliniques : Les institutions qui participent à la réglementation des essais cliniques sont toutes créées et organisées suivant des textes législatifs et réglementaires (**tableau II**). A ce niveau, il faut noter que les prérogatives conférant à la DPM l'instruction et le suivi des dossiers de demandes d'autorisation d'essais cliniques sont récentes. En effet, Maïga D. en 2012 n'avait trouvé aucune indication relative au rôle de la DPM dans ce processus [11]. L'Inspection de la Santé ne joue pas de rôle dans le processus d'autorisation des essais cliniques.

Les CE répondent aux exigences des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) du Conseil International pour l'Harmonisation (ICH) en ce qui concerne la revue des protocoles de recherche conformément à la Déclaration

d'Helsinki et aux exigences réglementaires locales [16]. Cependant, il faut rappeler que les décisions prises par les CE institutionnels à la suite des revues ne sont pas notifiées au CNESS contrairement aux dispositions de l'article 5 du décret n°2017-0245/P-RM. Cette situation qui s'expliquerait par l'absence d'un système d'agrément des CE institutionnels pourrait être de nature à favoriser la soumission des protocoles recalés aux autres CE ou leur soumission fréquente au CE le moins exigeant dans la revue éthique.

Parmi les 15 essais cliniques approuvés par un CE et autorisés par le ministère en charge de la Santé, aucun ne concernait les médicaments issus de la Pharmacopée traditionnelle, lesquels sont confiés au Département de Médecine Traditionnelle (DMT) de l'Institut National de Santé Publique (INSP) non inclus dans notre étude.

Aspects fonctionnels de la réglementation des essais cliniques : Nous avons constaté un scénario pour la soumission des dossiers de demande à savoir : l'approbation éthique puis réglementaire. Ce même scénario est rencontré au Burkina Faso. Par contre au Sénégal, le Comité National d'Éthique pour la Recherche en Santé (CNERS), doté de compétences dans le domaine éthique, scientifique et réglementaire, est en charge de l'examen des protocoles de recherches [14]. Au Bénin, il existait cinq scénarii d'approbation des essais cliniques en 2016 en raison de l'absence d'un cadre réglementaire formel [15].

Au niveau réglementaire, le travail effectué par le personnel de la DPM, souvent sujet à des pressions des investigateurs à leur dire, n'est pas de nature à garantir une évaluation objective. La mise en place d'un comité d'évaluation indépendant pourrait réduire ce risque. Maïga D. affirme qu'une bonne partie du processus était sous influence des chercheurs pour servir leurs propres intérêts [11]. Au Burkina Faso, l'évaluation est effectuée par un comité technique après vérification de l'authenticité et la conformité des pièces réglementaires et administratives par l'autorité réglementaire [14].

L'absence d'un système d'inspection et de suivi des essais cliniques est contraire aux dispositions de l'article 19 de la Loi n°09-059/AN-RM et des BPC de l'ICH et de l'OMS [16, 17]. L'absence de suivis et d'inspections réguliers par la DPM pourrait s'expliquer, en partie, par le manque de ressources financières générées par le processus d'autorisation des essais cliniques (y compris l'importation des produits expérimentaux) contrairement à d'autres pays. Au Burkina Faso, malgré le paiement des frais de soumission à l'autorité réglementaire et la présence d'un service de l'inspection pharmaceutique, les visites de suivi sont rares

en raison de l'absence d'un fonds dédié à cette activité [14]. Au Sénégal, elles se font souvent à la demande du CNERS en collaboration avec leur DPM [14].

Malgré l'existence d'un système national de pharmacovigilance, d'un circuit de notification bien défini, la mise à disposition des fiches de notification dans les structures et l'existence d'un comité technique de pharmacovigilance (dont certains investigateurs sont membres) depuis 2010, aucune donnée de pharmacovigilance issue des essais cliniques réalisés au Mali n'est prise en compte, traitée et rapportée à la Base de données internationale. Cette situation pourrait s'expliquer en partie, par l'insuffisance de collaboration entre les structures concernées et surtout la faiblesse dans la remontée des données de pharmacovigilance par les centres.

CONCLUSION

Les essais cliniques sont en principe bénéfiques pour évaluer l'innocuité et l'efficacité des traitements médicaux. Cependant, ils soulèvent des problèmes juridiques et éthiques que les pays africains se doivent de circonscrire. Au Mali, un important travail a été fait depuis une dizaine d'années pour une meilleure surveillance réglementaire et éthique des essais cliniques par la DPM et les CE. Mais des efforts restent encore à consentir pour pallier les insuffisances constatées et assurer la protection des droits, la sécurité et le bien-être des sujets de recherche et la qualité scientifique des données. Une étude plus approfondie pourrait permettre d'identifier les manquements à la réglementation et les types de pression exercés par les investigateurs.

Conflit d'intérêt : Les auteurs déclarent qu'il n'existe aucun conflit d'intérêt dans ce travail.

Remerciements : Les auteurs remercient le Programme de Formation des Formateurs (PFF) de l'Université des Sciences Juridiques et Politiques de Bamako (USJPB) pour son soutien financier.

Contribution des auteurs

Aboubacar Sangho a mené l'étude dans le cadre de son mémoire de Master II et élaboré le premier draft de l'article.

Saïbou Maïga, Rokia SANOGO, Rasmané SEMDE ont participé à l'encadrement du mémoire et apporté les corrections préliminaires sur l'article.

Assitan dite Pendourou Kaloga, Oumar Sangho, Rabiéta Kouboura Teguer, Fanta Sangho ont participé à la revue de l'article avant la soumission.

REFERENCES

1. **Marks H.** La médecine des preuves. Histoire et anthropologie des essais cliniques (1900-1990). Le Plessis-Robinson: Institut Synthélabo pour le progrès de la connaissance. 1999 ; 352p.
2. **Mendy J.** Efficacité des comités d'éthique et de bioéthique en Afrique de l'Ouest. Paris : Editions DALLOZ ; 2010, p111-118.
3. **Maïga D., Lamothe L., Williams-Jones B., & Blais R.** Facteurs influençant la régulation des essais cliniques au Mali, Revue Gouvernance, 2011 ; 8(1), 36-51.
4. **OMS.** Première Conférence Scientifique sur la réglementation pharmaceutique en Afrique ; Johannesburg. OMS : 2013 ; 45p.
5. **Diarra O.** La pratique des essais cliniques au Sénégal. DEA Droit de la santé catégorie Biologie et Médecine. Université Cheikh Anta Diop de Dakar, 2007 ;67p.
6. **Olivier de Sardan J-P.** Une médecine de proximité et de qualité pour l'Afrique. Le monde diplomatique, février 2004 (n°599), page 18B.
7. **Chocarro, L., & Folb, P.** Workshop on regulatory procedures for clinical evaluation of vaccines, Addis Ababa, Ethiopia, 21-23 September 2005, World Health Organization. 2005.
8. **European Medicines Agency.** EMEA strategy paper: Acceptance of clinical trials conducted in third countries, for evaluation in Marketing Authorisation Applications. London. 2008
9. **DPM**(Direction de la Pharmacie et du Médicament). Archives des dossiers de demande d'autorisation d'essais cliniques. DPM : 2018.
10. **Diarra B.** Effets de l'administration répétée du décocté des racines de *Entada Africana* Guil & Perr (*MIMOSACEAE*) sur certains paramètres biologiques chez les rats. [Thèse de Pharmacie] Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie (FMPOS), Mali. 2011 ; 123p
11. **Maïga D.** Développement d'une approche de régulation des essais cliniques dans un contexte de pays en développement : le cas du Mali. [Thèse unique] Université de Montréal, Canada. 2012 ; 225p.
12. **Secrétariat général du Gouvernement du Mali.** Page consultée le 23 novembre 2019. Journal officiel : Loi n°09-059/AN-RM du 28 décembre 2009 régissant la recherche biomédicale sur l'être humain[en ligne]. <https://sgg-mali.ml/JO/2010/mali-jo-2010-03.pdf>
13. **Secrétariat général du Gouvernement du Mali.** Page consultée en ligne le 23 novembre 2019. Journal officiel : Décret n°2017-0245/P-RM du 13 mars 2017[en ligne]. <https://sgg-mali.ml/JO/2017/mali-jo-2017-13.pdf>
14. **Sougue M.** Surveillance réglementaire des essais cliniques au Burkina Faso et au Sénégal : état des lieux et perspectives. [Mémoire] Inspectorat pharmaceutique : ISMED/ Université Cheikh Anta Diop de Dakar, 2016. ;70p.
15. **Aurel C Allabi, Badirou Aguemon, Jolyane C Segoun, A. N. Noudjiegbe, Baba Moussa, Saadou Issifou.** Analyse situationnelle de la pratique des essais cliniques au Bénin : Etat des lieux et recommandations. J scipharmbiol2016 ; 17,1 :12-22.
16. **Santé Canada.** Ligne directrice Bonnes pratiques cliniques : addenda intégré de E6 (R1) ICH thème E6(R2). 2017 ; 83p.
17. **World Health Organization.** Page consultée le 30 novembre 2019. Portail d'information-Médicaments essentiels et produits de santé [en ligne]. <http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Jh2957f/>

Tableau I : Principaux textes régissant le cadre juridique de la recherche biomédicale au Mali

Type	Libellé	Commentaire
Loi	Loi n°09-059/ du 28 décembre 2009 régissant la recherche biomédicale sur l'être humain	Cette loi fixe le cadre général de la recherche biomédicale en définissant les acteurs, les conditions, les modalités et les procédures. Elle énonce les interdits et les sanctions relatives aux recherches menées sans autorisation préalable. Elle stipule notamment la souscription à une assurance (art. 8) et le recueil du consentement libre, éclairé et exprès du participant (art.10).
Décret	Décret n°2017-0245/P-RM du 13 mars 2017 fixant les modalités d'application de la Loi n°09-059 régissant la recherche biomédicale sur l'être humain	C'est le décret d'application de la loi n°09-059 qui explicite davantage les conditions de la recherche, les modalités et les procédures de recueil du consentement et souligne le rôle des CE notamment celui du CNESS.

Tableau II : Principaux textes régissant les institutions de la recherche biomédicale au Mali.

Type	Libellé	Structure
Loi	Loi n°01-008 du 28 mai 2001 portant ratification de l'Ordonnance n°00-058/P-RM portant création de l'Inspection de la Santé	IS
	Loi n°01-040/ du 07 juin 2001 portant ratification de l'Ordonnance n°00-039/P-RM du 20 septembre 2000 portant création de la DPM	DPM
	Loi n°06-033 du 6 juillet 2006 ratifiant l'ordonnance n°06-007/P-RM du 28 février 2006 portant modification de la Loi n°93-014 du 11 février 1993 portant création de l'INRSP	CE Ex-INRSP
Ordonnance	Ordonnance n°00-039/P-RM du 20 septembre 2000 portant création de la DPM	DPM
	Ordonnance n°00-058/P-RM du 28 septembre 200 portant création de l'Inspection de la Santé	IS
Décret	Décret n°01-074/P-RM du 1 ^{er} février 2001 fixant l'organisation et les modalités de fonctionnement de l'Inspection de la Santé	IS
	Décret n°02-200/P-RM du 22 avril 2002 portant création du CNESS	CNESS
	Décret n°06-301/P-RM du 21 juillet 2006 fixant l'organisation et les modalités de fonctionnement de l'INRSP	CE Ex-INRSP
	Décret n°2011-753/P-RM du 17 novembre 2011 fixant l'organisation et les modalités de fonctionnement de la DPM	DPM
Arrêté	Arrêté n°01-2293/MS-SG du 12 septembre 2001 fixant le détail des modalités d'organisation et de fonctionnement des départements de l'Inspection de la Santé	IS
	Arrêté n°2015-2310/MSHP-SG du 22 juillet 2015 fixant la liste	CNESS

nomination des membres du CNESS

Décision	Décision n°2015-0026/USTTB-SG du 27 janvier 2015 portant création du Centre Universitaire de Recherche Clinique à l'Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako (USTTB)	CURC
Autre	Texte sans numéro du 25 mars 1994 portant création, organisation et fonctionnement d'un Comité d'Ethique à l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie du Mali (ENMP).	CE de la FMOS/FAPH

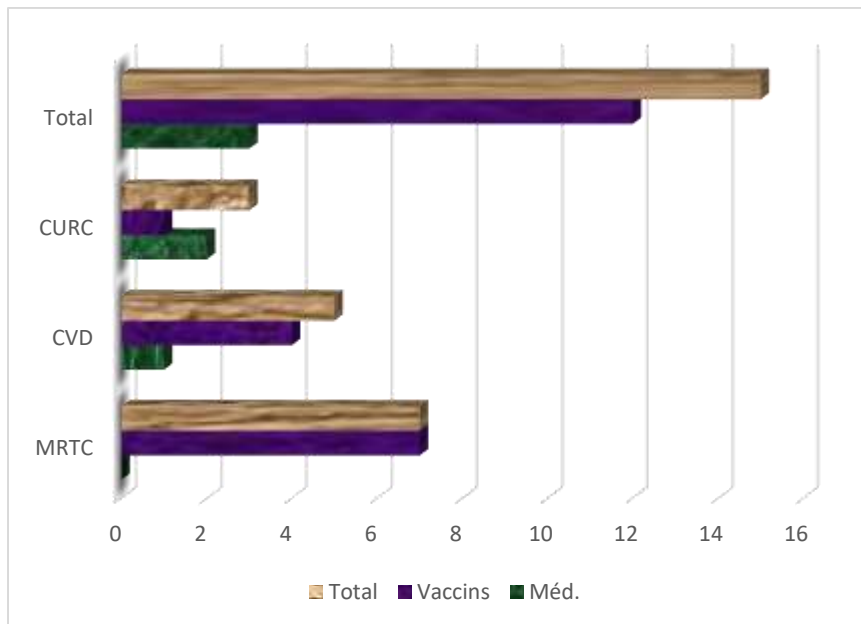


Figure 1 : Essais cliniques en cours de réalisation dans les centres de recherche.

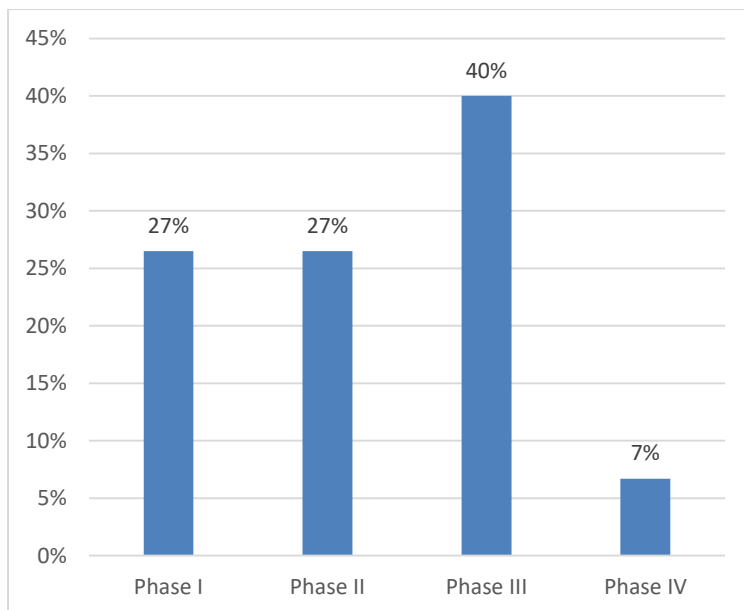


Figure 2 : Les principales phases des Essais Cliniques au Mali, n=15