

Cadres éthique et réglementaire des essais cliniques des médicaments traditionnels à base de plantes : revue de la littérature

Ethical and regulatory frameworks of clinical trials of herbal traditional medicines: A literature review

Sangho Aboubacar^{1,3*}, Kampadilemba Ouoba³, Sanogo Rokia^{1,2}, Semdé Rasmane³

¹ Département d'Enseignement et de Recherche des Sciences Pharmaceutiques, Faculté de Pharmacie (FAPH), Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako (USTTB), Mali

² Département Médecine traditionnelle (DMT), Institut National de Santé Publique (INSP), Bamako, Mali

³ Laboratoire du développement du médicament (LADME), centre de formation, de recherche et d'expertises en sciences du médicament (CEA-CFOREM), École doctorale sciences et santé (ED2S), UFR / Sciences de la santé (UFR/SDS), Université Joseph KI-ZERBO, 03 BP 7021 Ouagadougou, Burkina Faso

*Auteur correspondant, E-mail : sanboucar@gmail.com

Reçu le 14 janvier 2023, accepté le 16 mars 2023 et publié le 5 avril 2023

Cet article est distribué suivant les termes et les conditions de la licence CC-BY

(<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.fr>)

Résumé

Le recours à la médecine traditionnelle est de plus en plus fréquent dans le monde. C'est ainsi qu'en Afrique, les médicaments traditionnels à base de plantes dont la qualité, l'efficacité et l'innocuité sont établies par des méthodes scientifiques dont les essais cliniques, sont considérés comme une alternative crédible. Cette revue vise à faire le point sur les cadres éthique et réglementaire des essais cliniques des médicaments traditionnels à base de plantes. Elle est basée sur des recherches dans Scopus, Science Direct et Medline à travers des mots clés en anglais se rapportant au sujet. Les données indiquent que les cadres éthique et réglementaire existant sont le plus souvent édictés sous forme de recommandations dans le monde, qui doivent être transcrites dans les législations sous-régionales ou nationales pour jouir d'une force contraignante. En Afrique de l'Ouest en particulier, il n'existe pas de cadre harmonisé contraignant et la pratique des essais cliniques des médicaments traditionnels à base de plantes reste faible. Cependant, la législation européenne promet l'expérience d'usage traditionnel comme mesure d'exemption d'essais cliniques pour les médicaments à base de plantes. Il en est de même en Afrique pour les médicaments traditionnels des catégories 1 et 2. Mais pour l'approbation à grande échelle des médicaments traditionnels des catégories 3 et 4, les essais cliniques s'avèrent indispensables. A cet effet, la réglementation applicable reste similaire à celle des médicaments conventionnels. Il serait opportun de promouvoir un cadre réglementaire harmonisé et adapté aux réalités socio-culturelles des pays africains.

Mots clés : essais cliniques, médicaments traditionnels à base de plantes, éthique, réglementation.

Abstract

The use of traditional medicine is increasingly common in the world. Thus, in Africa, traditional herbal medicines whose quality, efficacy and safety are established by scientific methods including clinical trials, are considered a credible alternative. This review aims to provide an update on the ethical and regulatory frameworks for clinical trials of traditional herbal medicines. It is based on searches in Scopus, Science Direct and Medline through English keywords relating to the subject. The data indicate that the existing ethical and regulatory frameworks are most often enacted in the form of recommendations in the world, which must be transcribed into sub-regional or national legislation to enjoy binding force. In West Africa in particular, there is no binding harmonized framework and the practice of clinical trials of traditional herbal medicines remains weak. However, European legislation promises traditional use experience as a clinical trial exemption measure for herbal medicines. The same is true in Africa for traditional medicines in categories 1 and 2. But for large-scale approval of traditional medicines in categories 3 and 4, clinical trials are essential. To this end, the applicable regulations remain like those for conventional medicines. It would be appropriate to promote a harmonized regulatory framework adapted to the socio-cultural realities of African countries.

Keywords: clinical trials, traditional herbal medicines, ethics, regulation.

Introduction

L'usage de la médecine traditionnelle (MTR) et de la médecine complémentaire et parallèle (MCP) reste très répandu à travers le monde [1–3]. En Europe, le recours à la MCP varie entre 42 % en Belgique à 90 % au Royaume-Uni. En Afrique, le pourcentage de la population qui utilise la MTR varie de 90 % au Burundi et en Éthiopie, à 80% au Burkina Faso, 70 % au Bénin, en Côte d'Ivoire, au Ghana, au Mali et au Rwanda, 60% en Tanzanie et en Ouganda [4,5]. C'est ainsi que des médicaments traditionnels à base de plantes ont été homologués dans certains pays africains. Il s'agit entre autres de Balembo[®], Malarial[®] 5, Dysentéral[®], Gastrosedal[®] au Mali, de Meyamycin[®] en République Démocratique du Congo, Guinex-HTA[®] en Guinée Conakry, Faca[®] au Burkina Faso, Madeglucyl[®] à Madagascar, API-Palu[®] au Bénin, etc [6–8].

Par ailleurs, les essais cliniques sont la pierre angulaire de la recherche biomédicale pour générer des preuves solides sur l'innocuité et l'efficacité des traitements médicaux et des interventions préventives [9,10]. De telles preuves sont également de plus en plus requises pour la MTR en s'appuyant sur la médecine factuelle [11]. En outre, plusieurs chercheurs en MTC reconnaissent l'importance des essais cliniques [12]. En effet, ceux-ci pourraient contribuer à la minimisation des risques associés aux MT et à la rationalisation de leur usage [13,14]. Mais la particularité des MT (plantes ou mélange de plantes avec plusieurs principes actifs, goût très prononcé, forte odeur et couleur particulière) constituerait des obstacles à la randomisation et l'administration de placebo [15]. Cette situation pourrait avoir un impact sur la conduite et l'encadrement des essais cliniques. En effet, l'encadrement des essais est nécessaire pour assurer la protection des participants et garantir la validité des données recueillies [16]. L'absence d'encadrement ne pourrait donc se concevoir car il pourrait avoir un impact sur l'acceptation des MT dans différentes régions et par des personnes appartenant à différentes traditions culturelles [15]. Au regard de ce qui précède, la présente revue de la littérature a été initiée pour comprendre les cadres juridiques des essais cliniques portant sur les médicaments traditionnels à base plantes dans le monde. L'objectif était de décrire les pratiques d'essais cliniques et les cadres éthiques et réglementaires des essais cliniques des médicaments traditionnels avec la surveillance s'y rapportant.

Ce travail est subdivisé en trois parties. La première s'articule autour des pratiques des essais cliniques de médicaments traditionnels à base de plantes dans le monde. La seconde partie s'intéresse aux approches de cadres réglementaires des essais cliniques des médicaments traditionnels. Enfin, la troisième est consacrée à la surveillance éthique et réglementaire des essais cliniques.

1. Méthodes

Il s'est agi d'une revue narrative de la littérature sur les cadres éthique et réglementaire des essais cliniques des médicaments traditionnels à base de plantes réalisée de mai 2022 à janvier 2023.

La recherche des articles a été réalisée dans les bases de données et les moteurs de recherche bibliographiques suivants : Scopus, Science Direct et Medline. Les mots clés de recherche (en anglais) suivants ont été utilisés : “guidelines”, “clinical trial”, “herbal medicines”, “herbal traditional medicine”, “complementary and alternative medicine”, “ethical regulation”, “ethical approval”, “ethical review”, “regulatory framework”, “regulatory approval”, “inspection”, “pharmacovigilance”, “reporting of adverse reaction”.

Ainsi, les équations suivantes ont été formulées en vue du repérage d'articles d'intérêt dans les bases de données bibliographiques :

- équation 1 : “ethical regulation” AND “inspection” AND “clinical trial” AND “herbal medicines”, “traditional medicine” ;
- équation 2 : “Reporting of adverse reaction” AND “herbal medicines” AND “clinical trial” ;
- équation 3 : “ethical review” AND “clinical trial” AND “herbal medicines” AND “complementary and alternative medicine” ;
- équation 4 : “regulatory framework” AND “guidelines” AND “herbal medicine” AND “clinical trial”.

A partir de ces équations de recherche, les résumés des articles pertinents dans le cadre de cette revue, ont été enregistrés sur une fiche de synthèse Word et exploités en fonction des objectifs assignés à l'étude.

2. Résultats et Discussion

2.1. Les Pratiques d'essais cliniques des médicaments traditionnels rapportés à travers le monde

Vingt-neuf (29) études portant sur des essais cliniques des médicaments traditionnels à base de plantes ont été recensées pendant la période d'étude [17–45]. La majorité d'entre elles (62% ; 18/29) ont été réalisées en Asie (principalement en Iran avec 16 essais) et en Afrique (28%, soit 8/29) (Tableau 1).

Tableau 1 : Répartition des essais cliniques recensés en fonction du continent

Continent	Effectif	Pourcentage
Afrique	8	28
Asie	18	62
Europe	2	7
Australie	1	3
Total	29	100

Plus de 80 % des essais recensés avaient été approuvés par un comité d'éthique. Aussi, la plupart d'entre eux étaient enregistrés dans les registres nationaux ou internationaux, excepté pour l'Afrique où seulement 13% des essais cliniques concernant les médicaments traditionnels à base de plantes ont été enregistrés. L'approbation réglementaire a été sollicitée dans 38% des essais recensés en Afrique, contre 6% seulement en Asie. Les effets secondaires ont été signalés pour 88% des essais en Afrique contre 28% pour l'Asie (Figure 1).

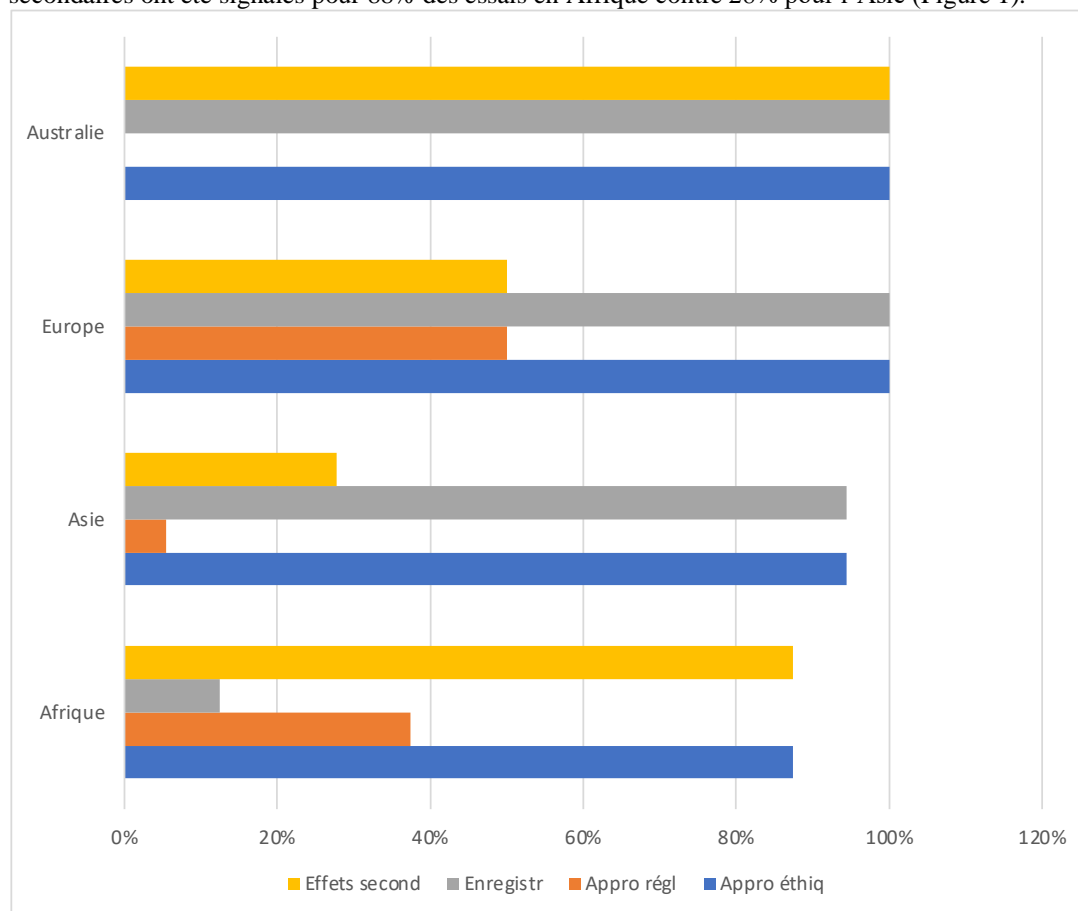


Figure 1 : Répartition des essais cliniques recensés selon le continent et le respect des dispositions éthiques et réglementaires

En Asie, la Chine a été le pays où les insuffisances comme l'absence d'approbation éthique du protocole d'essai clinique, l'absence de suivi éthique des essais, la dissimulation ou l'irrégularité des informations sur les données d'événements indésirables, ont été rapportées [46,47].

2.2. Les approches de cadres réglementaires des essais cliniques des médicaments traditionnels

En général, les essais cliniques sont nécessaires pour l'approbation à grande échelle des médicaments traditionnels à base de plantes et leur survie sur le marché international aux côtés des médicaments conventionnels [48]. Mais la nécessité de recourir à ces essais est fortement dépendante de leur classification. Ainsi, en s'appuyant sur les lignes directrices de l'OMS pour l'enregistrement des médecines traditionnelles dans la région Afrique et le cadre réglementaire harmonisé de l'Organisation Ouest Africain de la Santé (OOAS) sur les pratiques de la médecine traditionnelle et la valorisation des médicaments issus de la pharmacopée traditionnelle, les médicaments traditionnels à base de plantes sont répartis en quatre catégories :

- Catégorie 1 : tout médicament préparé par le guérisseur traditionnel pour un patient et présentant les caractéristiques suivantes :
 - o il est préparé de manière extemporanée (généralement à la suite de la consultation) ;
 - o il est préparé suivant les méthodes traditionnelles de production et de standardisation (la formule et le mode de préparation sont choisis par le praticien de la médecine traditionnelle) ;
 - o son innocuité et son efficacité sont garanties par la longue expérience de son utilisation (plus de 20 ans) ;
 - o les matières premières sont bien connues des praticiens de la médecine traditionnelle et peuvent être fraîches ou sèches ;
 - o sa conservation est généralement de courte durée (généralement une semaine) ;
 - o sa distribution est individuelle.

- Catégorie 2 : tout médicament couramment utilisé dans la communauté et répondant aux critères suivants:
 - o il est préparé à l'avance, conditionné avec un numéro de lot ;
 - o les matières premières entrant dans sa composition sont très bien connues de la population ;
 - o sa production est faite suivant des méthodes qui garantissent sa stabilité et sa standardisation ;
 - o sa production est semi-industrielle ou industrielle ;
 - o son innocuité et son efficacité sont garanties par l'évidence ethno médicale d'une longue expérience d'utilisation ou par des essais cliniques ouverts si cela est jugé nécessaire par l'autorité compétente ;
 - o les principes actifs qui le composent sont des matières premières brutes ;
 - o les principaux groupes chimiques des matières premières sont connus ;
 - o la durée de sa conservation est fixée par des essais de stabilité.

- Catégorie 3 : tout médicament couramment utilisé dans la communauté et répondant aux critères suivants:
 - o il est préparé à l'avance, conditionné avec un numéro de lot ;
 - o sa production est semi-industrielle ou industrielle ;
 - o la durée de sa conservation est fixée par des essais de stabilité ;
 - o les principes actifs sont des extraits standardisés ;
 - o il prend en considération les propriétés biologiques des matières premières, des nouvelles indications thérapeutiques, une formulation galénique avec une spécification du dosage, une connaissance des molécules biologiquement actives ;
 - o il est standardisé et produit suivant les normes de Bonnes Pratiques de Fabrication ;
 - o son efficacité et son innocuité sont prouvées par des essais précliniques et cliniques conduits suivant les protocoles standards.

- Catégorie 4 : tout médicament provenant d'instituts de recherche, agréé dans le pays d'origine et importé, et dont les principes actifs sont des molécules purifiées et ayant, les caractéristiques de la catégorie 3 [5,49].

Il ressort de l'analyse de cette classification que les essais cliniques ont un caractère obligatoire uniquement pour les médicaments traditionnels des catégories 3 et 4.

Dans le but de vulgariser la recherche scientifique (y compris les essais) sur les MT au niveau international, l'OMS a développé des directives importants. Parmi ceux-ci, il y'a les lignes directrices pour l'évaluation des médicaments à base de plantes (1991) [50] et les principes méthodologiques généraux pour la recherche et l'évaluation relatifs à la médecine traditionnelle [15]. Ces documents préconisent le recours aux essais cliniques lorsque l'innocuité et/ou l'efficacité d'un médicament à base de plantes (ou un constituant si produit composé)

n'ont pas été établies par l'expérience d'usage traditionnel. Cette notion est aussi prise en compte dans la législation européenne lorsque l'innocuité des médicaments à base de plantes est démontrée dans les conditions d'emploi spécifiées. Ainsi, les médicaments avec un usage médical d'au moins trente ans, dont au moins quinze ans dans la Communauté sont exemptés d'essais cliniques et bénéficient d'une procédure d'enregistrement simplifiée dénommée enregistrement de l'usage traditionnel [51,52]. Aussi, le comité des médicaments à base de plantes de l'Agence européenne des médicaments a adopté des lignes directrices destinées à soutenir l'évaluation de ceux-ci en tenant compte de leurs caractéristiques particulières [53]. Ces différentes initiatives d'exemption d'essais cliniques pour favoriser l'homologation, participent à la création d'un environnement réglementaire allégé tenant compte des caractéristiques particulières des médicaments à base de plantes [54]. Toutefois en 2019 au Royaume-Uni, il n'y avait pas de directives spécifiques pour la conduite d'essais cliniques impliquant des produits à base de plantes, de sorte que l'exigence réglementaire pour chaque essai devait être déterminée au cas par cas [55].

En Afrique, l'OMS a également élaboré les lignes directrices pour l'étude clinique des médicaments traditionnels, basées sur des modèles de protocoles de recherche pour cinq maladies prioritaires à savoir le VIH/SIDA, le paludisme, la drépanocytose, le diabète et l'hypertension artérielle [56]. En Afrique de l'Ouest, l'Organisation Ouest Africaine de la Santé (OOAS) a publié les Pharmacopées d'Afrique de l'Ouest (2013 et 2020) et les lignes directrices pour la régulation des médicaments traditionnels [49,57,58]. En dehors des pharmacopées qui récapitulent les monographies des plantes médicinales d'usage courant en Afrique de l'Ouest, les lignes directrices suscitées s'appuient essentiellement sur les Bonnes pratiques cliniques (BPC) de l'*International Council for Harmonisation* (ICH) et la déclaration d'Helsinki. Si les modèles de protocoles de recherche de l'OMS sont à l'intention des institutions de recherche pour favoriser les essais des MT, les lignes directrices de l'OOAS préconisent un modèle de texte réglementaire pour l'encadrement des essais cliniques des MT par les autorités compétentes. Ainsi, ce modèle de texte prévoit la création d'un comité technique chargé des dossiers de demandes d'essais cliniques des MT dont les spécialistes de la MTR seraient membres. Toutefois, ces documents d'orientation n'imposant pas une obligation de transposition ou d'application immédiate dans les législations nationales, n'ont pas permis d'avoir un cadre particulier pour l'approbation des essais cliniques des MT en Afrique de l'Ouest. En Afrique Australe, au Zimbabwe, Monera-Penduka et al (2017) ont également rapporté l'absence de réglementation spécifique aux MT pour les essais cliniques [59]. Dans l'espace UEMOA, malgré l'existence de lignes directrices pour l'homologation des compléments nutritionnels dans les États membres incluant les plantes et préparations de plantes (Catégorie VI) dépourvues de propriétés pharmacologiques [60], il n'y a pas de dispositions réglementaires spécifiques relatives aux essais cliniques des produits de la médecine traditionnelle. Ces quelques initiatives au niveau africain avaient pour but d'impulser une nouvelle dynamique de la recherche sur les médicaments traditionnels et de promouvoir la pratique des essais cliniques. Malgré ces dispositions, les essais cliniques sur les médicaments à base de plante n'évoluent pas. Le faible niveau d'investissement des pays et l'alignement insuffisant des partenaires sur la recherche des médicaments traditionnels pourraient expliquer cette situation [4]. En outre, Willcox et al (2012) ont rapporté les difficultés fréquemment rencontrées par les chercheurs africains dans la conduite des essais sur les MT : contraintes de ressources (financement, équipement, personnel et infrastructure), acceptation sociale de l'essai (recrutement insuffisant de patients, mauvaises relations avec les guérisseurs traditionnels), approvisionnement en plantes médicinales et problèmes logistiques liés à la conduite des essais. Aussi, certaines études ont rapporté que peu de données publiées sur les essais cliniques des médicaments à base de plantes existaient en Afrique [61–64]. Néanmoins, la législation européenne d'exemption d'essais cliniques basée sur l'expérience d'usage traditionnel, déjà utilisé dans certains pays africains pour l'homologation des MT de catégories 1 et 2, pourrait donc constituer un modèle permettant aux pays et blocs régionaux africains de créer un cadre réglementaire harmonisé et adapté aux réalités socio-culturelles.

2.3. Cadre institutionnel des essais cliniques

Les lignes directrices concernant les BPC de l'ICH stipulent que le promoteur (ou le promoteur et l'investigateur, si les exigences réglementaires applicables le stipulent) doit présenter toutes les demandes requises aux autorités compétentes (organismes de réglementation) pour examen et autorisation avant d'entreprendre la réalisation d'un essai clinique. Il en est de même pour les comités d'éthiques (CE) qui doivent approuver les protocoles de recherche [65–67]. Ainsi, ces dispositions font ressortir les prérogatives des autorités nationales de réglementation (ANR) et des CE en tant qu'institutions généralement impliquées dans la régulation des essais cliniques. Mais la façon dont ces institutions interviennent dans ce processus reste très variable à travers le monde en fonction des exigences réglementaires locales. Dans l'Union européenne (UE), tous les essais cliniques menés dans l'enseignement supérieur et au sein des services de santé traditionnels sont soumis à l'examen d'un comité d'éthique indépendant (CEI). Quant au Royaume-Uni, en plus de l'approbation éthique, l'autorisation d'essais cliniques de l'organisme de réglementation était requise en 2014 [68]. En Asie et notamment en Chine, seuls les nouveaux médicaments (ou nouvelles recettes) de la médecine traditionnelle chinoise doivent être approuvés par un CEI

[68]. Par contre, en Inde, l'autorisation de l'organisme de réglementaire est requise en plus de l'approbation éthique [21]. En Afrique, les protocoles de recherche sont généralement soumis à la fois aux CEI et aux ANR avant leur mise en œuvre dans certains pays [69–71].

En dehors de ces rôles dans le processus d'approbation et/ou d'autorisation, les ANR et les CEI sont également affectés à la surveillance des essais cliniques.

2.4. Surveillance éthique et réglementaire des essais cliniques

D'après l'OMS, les essais cliniques des médicaments conventionnels sont très similaires à ceux des MT [15]. Ainsi, les lignes directrices éthiques internationales pour la recherche biomédicale sur des sujets humains devraient être suivies dans tous les essais cliniques des médicaments traditionnels à base de plantes [72]. Par ailleurs, les principes éthiques reposent généralement sur les quatre piliers que sont l'autonomie, la bienfaisance, la justice et la non-malfaisance. Récemment, les deux autres piliers que sont la confidentialité et l'honnêteté se sont ajoutés. Les comités d'éthique constituent les gardiens de ces principes et doivent s'atteler à la surveillance des essais approuvés pour déceler les éventuels manquements aux règles éthiques sur le terrain. Cette surveillance doit être réalisée par le comité d'éthique ayant approuvé le protocole de recherche afin de signaler aux autorités administratives ou étatiques, toute infraction grave ou répétée. En Ouganda, les visites de surveillance éthique réalisées entre 2007 et 2010 ont révélé plusieurs manquements dont des cas de violation des droits et du bien-être des participants à la recherche et le non rapportage des cas d'évènements indésirables graves [73]. Même si les comités d'éthique ne sont généralement pas habilités à prendre des sanctions à l'encontre des chercheurs qui enfreindraient les normes éthiques, ils peuvent toutefois retirer leur habilitation éthique à un projet de recherche s'ils le jugent nécessaire [49].

Dans la pratique, la surveillance des essais requiert des ressources humaines, matérielles et financières qui manquent souvent aux comités nationaux d'éthique pour effectuer un contrôle continu des protocoles approuvés [73–75]. Les ressources financières restent un facteur influençant le bon fonctionnement et l'indépendance des comités nationaux d'éthique dont les revenus sont essentiellement constitués des frais d'examen des protocoles et pour certains d'entre eux, du soutien insuffisant de l'État [76]. Or, sans une surveillance éthique forte et indépendante des essais cliniques, la sécurité des sujets de recherche et même l'intégrité scientifique des données cliniques ne peuvent donc être vérifiées [10,77]. Cette insuffisance de supervision éthique des essais clinique a été aussi rapportée en Chine [78]. Outre cette surveillance active, le chercheur doit fournir au comité d'éthique la notification des cas d'évènements indésirables graves [79] et fournir des rapports périodiques. L'exploitation de ces rapports, couplée aux visites sur le terrain comme en Inde où les récents changements réglementaires l'exigent [80], pourraient améliorer cette surveillance active.

Sur le plan réglementaire, l'inspection des essais cliniques fait partie des activités régaliennes des ANR puisque les lignes directrices des BPC de l'ICH stipulent que le promoteur et l'investigateur doivent permettre aux organismes de réglementation appropriés d'effectuer des inspections. Elles requièrent une périodicité d'au moins une fois par an [65]. En 2020, en Afrique, seulement 1/3 des pays disposaient d'organismes de réglementation assurant la supervision des essais cliniques [81]. C'est dans ce cadre que l'Agence africaine du médicament (AMA) a ciblé cette activité de supervision comme l'un des axes d'amélioration des capacités réglementaires des pays africains [82].

Par ailleurs, quel que soit le type de suivi réalisé, il doit inclure la minimisation des risques associés aux MT et favoriser le rapportage et l'évaluation des évènements indésirables au cours des essais. Dans une étude réalisée en Taiwan en 2021 sur les rapports d'effets indésirables de 1998 à 2016, dont plus du tiers provient des essais cliniques, les médicaments à base de plantes avaient provoqué un large éventail d'effets indésirables (dont 72,4% et 6,5% étaient respectivement classés légers et graves) [83]. De même, les effets indésirables relevés par Kamagaté et al. (2005), dans la revue bibliographique des essais cliniques des médicaments à base de plantes, étaient peu nombreux et de gravité minime [63]. Par contre, en Chine, An et Han en 2021 ont trouvé que la minimisation des évènements indésirables lors des essais, étaient dues à des cas d'omissions de notifications couplés au manque de professionnalisme dans l'analyse de la relation causale [46]. Ces constats appellent à la prudence quant à l'encadrement des essais cliniques des médicaments traditionnels par les institutions en Afrique.

Conclusion

L'objectif principal de cette revue était de documenter les cadres éthique et réglementaire applicables aux médicaments traditionnels à base de plantes. Les données indiquent que les essais cliniques ne sont obligatoires que pour les médicaments des catégories 3 et 4. En outre, l'analyse des dispositions encadrant la recherche clinique sur les médicaments traditionnels a montré l'existence de documents d'orientation internationale et/ou communautaire fortement influencés par les Bonnes pratiques cliniques de l'ICH, la déclaration d'Helsinki et la réglementation des essais pour les médicaments conventionnels. Malgré l'existence de ces dispositions, la pratique des essais cliniques des médicaments traditionnels reste faible en Afrique. Les contraintes de ressources et de priorisation de la recherche en médecine traditionnelle par les pays sont souvent citées comme raisons. Par ailleurs, la particularité des médicaments traditionnels devrait susciter une réglementation adaptée aux réalités des pays africains afin de promouvoir l'essor de produits validés par des essais cliniques à travers le monde.

Aide financière

Cette recherche a été financée par le Programme de Formation des Formateurs (PFF) de l'Université des Sciences Juridiques et Politique de Bamako (USJPB). Le programme n'a joué aucun rôle dans la conception de l'étude, sa mise en œuvre, l'analyse des données, l'interprétation des résultats et la décision de publier.

Déclaration de conflits d'intérêts

Les auteurs déclarent qu'il n'y a aucun conflit d'intérêt en lien avec la publication de cet article.

Références

1. Organisation mondiale de la Santé (OMS) Genève. Stratégie de l'OMS pour la Médecine Traditionnelle pour 2002-2005 . :65.
2. Ayati MH, Pourabbasi A, Namazi N, Zargaran A, Kheiry Z, Kazemi AH, et al. The necessity for integrating traditional, complementary, and alternative medicine into medical education curricula in Iran. *J Integr Med.* 2019 Jul 1;17(4):296–301.
3. Zaidi SF, Saeed SA, Khan MA, Khan A, Hazazi Y, Otayn M, et al. Public knowledge, attitudes, and practices towards herbal medicines; a cross-sectional study in Western Saudi Arabia. *BMC Complement Med Ther* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Mar 10];22(1):1–15. Available from: <https://bmccomplementmedtherapies.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12906-022-03783-y>
4. OMS. Renforcement du rôle de la médecine traditionnelle dans les systèmes de santé : une stratégie pour la région africaine [Internet]. 2013 [cited 2022 May 26]. p. 10. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/96605/AFR_RC63_6.pdf?sequence=1&isAllowed=y
5. WHO. Guidelines for registration of traditional medicines in the WHO African region [Internet]. 2010 [cited 2022 May 27]. Available from: <https://www.afro.who.int/sites/default/files/2017-06/guide-reg-tm.pdf>
6. Sanogo R. Development of Phytodrugs from Indigenous Plants: The Mali Experience. In: *Novel Plant Bioresources: Applications in Food, Medicine and Cosmetics.* Wiley Blackwell; 2014. p. 191–203.
7. Pouset J. Plantes médicinales d'Afrique. *Comment Les Reconnaître Les Util.* 2004;321.
8. Kasilo MO, Kofi-Tsekpo M, Busia K. Towards sustainable local production of traditional medicines in the African Region. *The African Health Monitor* [Internet]. Special issue : African traditional medicine day. 2010 [cited 2023 Mar 10]. p. 80–8. Available from: <https://www.afro.who.int/sites/default/files/2017-06/ahm-special-issue-14.pdf>
9. World Health Organization (WHO). *International Standards for Clinical Trial Registries.* 2018 [cited 2023 Mar 11];46p. Available from: <http://apps.who.int/bookorders>.
10. Maïga D, Akanmori BD, Chocarro L. Regulatory oversight of clinical trials in Africa: Progress over the past 5 years. *Vaccine.* 2009 Dec 9;27(52):7249–52.
11. Lee Y. Introduction à la médecine factuelle. *Coréen J Vasc Endovasc Surg* [Internet]. 2003 [cited 2023 Mar 12]; Available from: <https://www.vsjournal.org/journal/view.html?pn=myread&uid=366&vmd=Full>
12. Han X yan, Li X, Liang N, Yan Y qian, Wang Y, Fei Y tong, et al. Factors influencing the quality of clinical trials on traditional Chinese medicine—Qualitative interviews with trial auditors, clinicians and

- academic researchers. *Complement Ther Clin Pract.* 2019 Nov 1;37:109–14.
13. De Smet PAG. Drug Therapy: Herbal remedies. *N Engl J Med.* 2002;347(25):2046–56.
 14. Jordan SA, Cunningham DG, Marles RJ. Assessment of herbal medicinal products: Challenges, and opportunities to increase the knowledge base for safety assessment. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2010 Mar 1;243(2):198–216.
 15. OMS. Principes méthodologiques généraux pour la recherche et l'évaluation relatifs à la médecine traditionnelle [Internet]. 2000 [cited 2022 May 26]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68476/WHO_EDM_TRM_2000.1_fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y
 16. Vanseymortier M, They J, Penel N. Evolution of the regulatory framework in clinical research. *Bull Cancer.* 2019 Apr 1;106(4):389–94.
 17. Willcox ML. A clinical trial of “AM”, a Ugandan herbal remedy for malaria. *J Public Health Med.* 1999 Sep;21(3):318–24.
 18. Willcox ML, Graz B, Diakite C, Falquet J, Dackouo F, Sidibe O, et al. Is parasite clearance clinically important after malaria treatment in a high transmission area? A 3-month follow-up of home-based management with herbal medicine or ACT. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2011 Jan;105(1):23–31.
 19. Esfandiary E, Abdolali Z, Omranifard V, Ghanadian M, Bagherian - Sararoud R, Karimipour M, et al. Novel effects of *Rosa damascena* extract on patients with neurocognitive disorder and depression: A clinical trial study. *Int J Prev Med.* 2018;9(1):57.
 20. Ebrahimzadeh Attari V, Somi MH, Asghari Jafarabadi M, Ostadrahimi A, Moaddab S-Y, Lotfi N. The Gastro-protective Effect of Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) in *Helicobacter pylori* Positive Functional Dyspepsia. *Adv Pharm Bull.* 2019 Jun 1;9(2):321–4.
 21. T. Krishnareddy N, Thomas J V., Nair SS, N. Mulakal J, Maliakel BP, Krishnakumar IM. A Novel Curcumin-Galactomannoside Complex Delivery System Improves Hepatic Function Markers in Chronic Alcoholics: A Double-Blinded, randomized, Placebo-Controlled Study. *Biomed Res Int.* 2018 Sep 23;2018:1–10.
 22. Wilson D, Goggin K, Williams K, Gerkovich MM, Gqaleni N, Syce J, et al. Consumption of *Sutherlandia frutescens* by HIV-Seropositive South African Adults: An Adaptive Double-Blind Randomized Placebo Controlled Trial. Vol. 10, *PLoS one.* Public Library of Science; 2015.
 23. Faghihi Kashani AH, Heydarirad G, Yousefi SS, Choopani R, Kamalinejad M, Karkon Varnosfaderani S, et al. Effects of “*Satureja hortensis* L.” on Improving Adult Gastroesophageal Reflux Disease: A Double-Blinded, Randomized, Controlled Clinical Trial. *Iran Red Crescent Med J.* 2018 Feb 12;20(2).
 24. Cao H, Ren M, Guo L, Shang H, Zhang J, Song Y, et al. JinQi-Jiangtang tablet, a Chinese patent medicine, for pre-diabetes: a randomized controlled trial. *Trials.* 2010 Mar 10;11:27.
 25. Faroughi F, Mohammad-Alizadeh Charandabi S, Javadzadeh Y, Mirghafourvand M. Effects of Garlic Pill on Blood Glucose Level in Borderline Gestational Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Trial. *Iran Red Crescent Med J.* 2018 May 5;20(7).
 26. Sedighifard Z, Roghani F, Bidram P, Harandi S, Molavi S. Silymarin for the prevention of contrast-induced nephropathy: A placebo-controlled clinical trial. *Int J Prev Med.* 2016;7(1):23.
 27. Babaeian M, Naseri M, Kamalinejad M, Ghaffari F, Emadi F, Feizi A, et al. The Efficacy of *Mentha longifolia* in the Treatment of Patients With Postprandial Distress Syndrome: A Double-Blind, Randomized Clinical Trial. *Iran Red Crescent Med J.* 2016 Jun 1;19(2).
 28. Ebrahimzadeh Attari V, Mahluji S, Asghari Jafarabadi M, Ostadrahimi A. Effects of Supplementation with Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) on Serum Glucose, Lipid Profile and Oxidative Stress in Obese Women: A Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Pharm Sci.* 2015 Dec 30;21(4):184–91.
 29. Campbell-Tofte JIA, Mølgaard P, Josefsen K, Abdallah Z, Hansen SH, Cornett C, et al. Randomized and double-blinded pilot clinical study of the safety and anti-diabetic efficacy of the *Rauvolfia*-Citrus tea, as used in Nigerian Traditional Medicine. *J Ethnopharmacol.* 2011 Jan 27;133(2):402–11.
 30. Kazemian A, Toghiani A, Shafiei K, Afshar H, Rafiei R, Memari M, et al. Evaluating the efficacy of mixture of *Boswellia carterii*, *Zingiber officinale*, and *Achillea millefolium* on severity of symptoms,

- anxiety, and depression in irritable bowel syndrome patients. *J Res Med Sci.* 2017;22(1):120.
31. Willcox ML, Graz B, Falquet J, Sidibé O, Forster M, Diallo D. Argemone mexicana decoction for the treatment of uncomplicated falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg [Internet].* 2007 [cited 2022 May 31];101(12):1190–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17920092/>
 32. Elkafrawy N, Younes K, Naguib A, Badr H, Kamal Zewain S, Kamel M, et al. Efficacité antihypertensive et sécurité d'un traitement standardisé à base de plantes médicament à base d'extraits d'Hibiscus sabdariffa et d'Olea europaea (NW Roselle) : Une étude de phase II, randomisée, en double aveugle, contrôlée par le captoprile en clinique. *Vols. 34, Numéro 12, Recherche en phytothérapie. John Wiley and Sons Ltd;* 2020. p. 3379–87.
 33. Mohammadzadeh F, Dolatian M, Jorjani M, Alavi Majd H, Borumandnia N. Comparing the Therapeutic Effects of Garlic Tablet and Oral Metronidazole on Bacterial Vaginosis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Iran Red Crescent Med J.* 2014 Jul 5;16(7).
 34. Wambebe C, Khamofu H, Momoh JA, Ekpeyong M, Audu BS, Njoku OS, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomised cross-over clinical trial of NIPRISAN in patients with Sickle Cell Disorder. *Phytomedicine [Internet].* 2001 [cited 2022 May 31];8(4):252–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11515714/>
 35. Hajiheydari MR, Yarmohammadi ME, Izadi P, Jafari F, Emadi F, Emaratkar E, et al. Effect of Nepeta bracteata Benth. on allergic rhinitis symptoms: A randomized double-blind clinical trial. *Vol. 22, Journal of research in medical sciences. Isfahan University of Medical Sciences(IUMS);* 2017.
 36. Delavar Kasmaei H, Ghorbanifar Z, Zayeri F, Minaei B, Kamali SH, Rezaeizadeh H, et al. Effects of Coriandrum sativum Syrup on Migraine: A Randomized, Triple-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Iran Red Crescent Med J.* 2016 Jan 2;18(1).
 37. Scholey A, Benson S, Gibbs A, Perry N, Sarris J, Murray G. Exploring the Effect of Lactium™ and Zizyphus Complex on Sleep Quality: A Double-Blind, Randomized Placebo-Controlled Trial. *Nutrients.* 2017 Feb 17;9(2):154.
 38. Willcox M, Simpson C, Wilding S, Stuart B, Soilemezi D, Whitehead A, et al. Pelargonium sidoides root extract for the treatment of acute cough due to lower respiratory tract infection in adults: a feasibility double-blind, placebo-controlled randomised trial. *BMC Complement Med Ther.* 2021 Dec 29;21(1):48.
 39. Ayuba GI, Jensen GS, Benson KF, Okubena AM, Okubena O. Clinical efficacy of a west african sorghum bicolor-based traditional herbal preparation jobelyn shows increased hemoglobin and CD4+ T-lymphocyte counts in HIV-positive patients. *J Altern Complement Med.* 2014 Jan 1;20(1):53–6.
 40. Noudjiegbe AN, Gnimassou AL, Gbenoudon JS, Degbelo JE, Allabi ACE. Short-Term Safety and Tolerability of an Antimalarial Herbal Medicine, CoBaT-Y017 in Healthy Volunteers. *Evidence-based Complement Altern Med.* 2019;
 41. Khorshiddoust RR, Khorshiddoust SR, Hosseinabadi T, Mottaghitalab F, Mokhtari F, Azadinia F, et al. Efficacy of a multiple-indication antiviral herbal drug (Saliravira®) for COVID-19 outpatients: A pre-clinical and randomized clinical trial study. *Biomed Pharmacother.* 2022 May 1;149.
 42. Salehi M, Azizkhani M, Mobli M, Shakeri R, Saberi-Firoozi M, Rahimi R, et al. The Effect of Myrtus communis L. Syrup in Reducing the Recurrence of Gastroesophageal Reflux Disease: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Iran Red Crescent Med J.* 2017 Jun 21;19(7).
 43. Alinejad-Mofrad S, Foadoddini M, Saadatjoo SA, Shayesteh M. Improvement of glucose and lipid profile status with Aloe vera in pre-diabetic subjects: a randomized controlled-trial. *J Diabetes Metab Disord.* 2015 Dec 9;14(1):22.
 44. Sadi R, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Mirghafourvand M, Javadzadeh Y, Ahmadi-Bonabi A. Effect of Saffron (Fen Hong Hua) On the Readiness of The Uterine Cervix In Term Pregnancy: A Placebo-Controlled Randomized Trial. *Iran Red Crescent Med J.* 2016 Jun 20;18(10).
 45. Zakizadeh E, Faghihimani E, Saneei P, Esmailzadeh A. The effect of purslane seeds on biomarkers of oxidative stress in diabetic patients: A randomized controlled cross-over clinical trial. *Int J Prev Med.* 2015;6(1):95.
 46. An N, Han L. Common issues in safety analysis of clinical trial reports for new drugs of traditional Chinese medicine. *Zhongguo Zhongyao Zazhi.* 2021 Sep 1;46(17):4581–4.

47. Fan J, Liu X, Li Y, Xia H, Yang R, Li J, et al. Quality problems of clinical trials in China: evidence from quality related studies. *Trials* 2022 231 [Internet]. 2022 Apr 23 [cited 2022 May 26];23(1):1–11. Available from: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-022-06281-1>
48. Parveen A, Parveen B, Parveen R, Ahmad S. Challenges and guidelines for clinical trial of herbal drugs. *J Pharm Bioallied Sci* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2022 May 12];7(4):329–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26681895>
49. Organisation Ouest Africaine de la Santé (OOAS). Pratiques de la médecine traditionnelle et valorisation des médicaments issus de la pharmacopée traditionnelle dans les Etats membres de la CEDEAO [Internet]. 2013 [cited 2022 May 27]. Available from: <https://www.wahooas.org/web-ooas/sites/default/files/publications/2186/pratiques-de-la-medecine-traditionnelleok.pdf>
50. OMS. Lignes directrices concernant l'évaluation des médicaments à base de plantes [Internet]. 1996 [cited 2022 May 29]. Available from: <https://digicollections.net/medicinedocs/#d/h2985f>
51. Journal officiel de l'Union européenne. DIRECTIVE 2004/24/CE du Parlement Européen et du Conseil modifiant, en ce qui concerne les médicaments traditionnels à base de plantes, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain [Internet]. 2004 [cited 2022 Sep 11]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004L0024&from=EN>
52. Moreira D de L, Teixeira SS, Monteiro MHD, De-Oliveira ACAX, Paumgarten FJR. Traditional use and safety of herbal medicines. *Rev Bras Farmacogn*. 2014;24(2):248–57.
53. Chinou I. Herbal medicinal products in the EC; indications versus claims; an up-to-date scientific view. *Planta Med* [Internet]. 2013 Aug 21 [cited 2022 Aug 28];79(13):WS4. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0033-1351806>
54. Knoess W, Wiesner J. The Globalization of Traditional Medicines: Perspectives Related to the European Union Regulatory Environment. *Engineering*. 2019 Feb 1;5(1):22–31.
55. Meeting abstracts from the 5th International Clinical Trials Methodology Conference (ICTMC 2019) : Brighton, UK. 06-09 October 2019. *Trials* [Internet]. 2019 Oct 22 [cited 2022 Aug 27];20(1):579. Available from: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-019-3688-6>
56. WHO. Regional Office for Africa. Guidelines for clinical study of traditional medicines in the African Region. 2004.
57. Organisation Ouest Africaine de la Santé (OOAS). Pharmacopée d'Afrique de l'Ouest [Internet]. 2013 [cited 2022 May 27]. Available from: <https://www.wahooas.org/web-ooas/sites/default/files/publications/2185/la-pharmacopee-des-plantes-medicinales-de-lafrique-de-louestok.pdf>
58. OOAS. Pharmacopée de l'Afrique de l'Ouest [Internet]. 2020 [cited 2023 Mar 12]. Available from: <https://www.wahooas.org/web-ooas/sites/default/files/publications/2318/pharmacopee-de-lafrique-de-louest-french.pdf>
59. Monera-Penduka TG, Maponga CC, Morse GD, Nhachi CFB. Capacity for ethical and regulatory review of herbal trials in developing countries: a case study of *Moringa oleifera* research in HIV-infected patients. *J Pharm Policy Pract*. 2017 Dec 20;10(1):9.
60. Union Economique et Monétaire Ouest Africaine (UEMOA). de lignes directrices pour l'homologation des compléments nutritionnels dans les États membres de l'UEMOA [Internet]. 2010 [cited 2022 Jun 9]. Available from: http://www.uemoa.int/sites/default/files/annexe/annexe_dec_06_2010_cm_uemoa.pdf
61. Siegfried N, Hughes G. Herbal medicine, randomised controlled trials and global core competencies. *South African Med J*. 2012;102(12):912–3.
62. Nicole M. Guedje et al. Médecine traditionnelle Africaine (MTR) et phytomédicaments : défis et stratégies de développement. *Heal Sci Dis* [Internet]. 2012 [cited 2022 Jun 9];12(3). Available from: https://www.hsd-fmsb.org/index.php/hsd/article/view/99/pdf_55
63. Kamagaté M, Die-Kacou H, Balayssac E, Yavo JC, Daubret PT, Kacou KA, et al. Essais cliniques des médicaments à base de plantes : revue bibliographique. *Therapies*. 2005 Jul 1;60(4):413–8.
64. Darko D. SG. AA. GA. Herbal medicines: Are they really safe? *Drug Saf*. 2014 Oct 19;37(10):831–91.

65. International Conference Harmonisation. Ligne Directrice - Bonnes pratiques cliniques : addenda intégré de l'E6(R1) ICH thème E6(R2) [Internet]. 2016 [cited 2022 Dec 30]. Available from: [https://ichgcp.net/storage/pdf/ICH-GCP-E6-Add-\(R2\).fr.pdf](https://ichgcp.net/storage/pdf/ICH-GCP-E6-Add-(R2).fr.pdf)
66. Das NK, Sil A. Evolution of Ethics in Clinical Research and Ethics Committee. *Indian J Dermatol* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2022 May 31];62(4):373–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28794547/>
67. The World Medical Association (WMA). Déclaration d'Helsinki de l'AMM – Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains [Internet]. [cited 2022 Dec 10]. Available from: <https://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-dhelsinki-de-lamm-principes-ethiques-applicables-a-la-recherche-medicale-impliquant-des-etres-humains/>
68. Flower A, Witt C, Liu J, Ulrich-Merzenich G, Muir K, Yu H, et al. GP-TCM Unabridged guidelines for randomised controlled trials investigating Chinese herbal medicine (CHM). *Eur J Integr Med*. 2014 Apr 1;6(2):186–210.
69. Kambu A. Challenges of clinical trials in resource limited settings: Perspectives from uganda. *Vox Sang* [Internet]. 2019 Jun 7 [cited 2022 Aug 26];114(S1):5–240. Available from: <https://www.embase.com/records?subaction=viewrecord&rid=23&page=1&id=L628679913>
70. Sangho A, Dite A, Kaloga P, Sangho O, Kouboura Teguera R, Sangho F, et al. Etat des lieux de la réglementation des essais cliniques au Mali. *MALI Med*. 2022;TOME XXXVII(3).
71. Maïga D, Akanmori BD, Chocarro L. Joint reviews and inspections: Strategic forms of collaboration for strengthening the regulatory oversight of vaccine clinical trials in Africa. *Vaccine*. 2009 Dec 11;28(2):571–5.
72. Conseil des Organisations internationales des Sciences médicales (CIOMS). Lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains [Internet]. 2003 [cited 2022 May 27]. Available from: https://cioms.ch/wp-content/uploads/2016/08/LIE_Recherche_Biomedicale_Sujets_Humains.pdf
73. Ochieng J, Ecuru J, Nakwagala F, Kutyabami P. Research site monitoring for compliance with ethics regulatory standards: Review of experience from Uganda. *BMC Med Ethics*. 2013;14(1).
74. Köhler J, Reis AA, Saxena A. A survey of national ethics and bioethics committees. *Bull World Health Organ* [Internet]. 2021 Feb 2 [cited 2022 Jun 13];99(2):138. Available from: </pmc/articles/PMC7856354/>
75. Davis S. Monitoring of approved studies: A difficult tightrope walk by Ethics Committees. *Perspect Clin Res* [Internet]. 2018 [cited 2022 Aug 26];9(2):91. Available from: </pmc/articles/PMC5950616/>
76. Sombié I, Johnson E, Aidam J. Funding for national ethics committees for health research in Member States of the Economic Community of West African States. *Rev D'épidemiologie Sante Publique*. 2019 Feb 1;67(1):7–11.
77. Godfrey C, Payton M, Tasker S, Proestel S, Schouten JT. Ensuring participant safety and trial integrity with clinical trials oversight. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014 Jan 1;65(SUPPL.1).
78. Wang ZH, Zhou GH, Sun LP, Gang J. Challenges in the ethics review process of clinical scientific research projects in China. *J Int Med Res* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2022 Aug 27];47(10):4636. Available from: </pmc/articles/PMC6833390/>
79. Association Médicale Mondiale (AMM). Déclaration d'Helsinki [Internet]. 2013. [cited 2022 Jun 13]. Available from: <https://www.wma.net/fr/ce-que-nous-faisons/ethique/declaration-dhelsinki/>
80. Shafiq N, Kumari S, Kumar V, Suri V, Jayashree M, Duseja A, et al. On-site monitoring of clinical trials by an Ethics Committee in India: a road less travelled. *Res Ethics*. 2021 Jan 1;17(1):45–54.
81. Graef KM, Okoye I, Oti NOO, Dent J, Odedina FT. Operational Strategies for Clinical Trials in Africa. *JCO Glob Oncol* [Internet]. 2020 Nov [cited 2023 Mar 15];6(6):973–82. Available from: </pmc/articles/PMC7392738/>
82. Makoni M. African Medicines Agency to be established. *Lancet (London, England)*. 2021 Oct 23;398(10310):1475.
83. Chang HH, Chiang SY, Chen PC, Tsai CH, Yang RC, Tsai CL, et al. A system for reporting and evaluating adverse drug reactions of herbal medicine in Taiwan from 1998 to 2016. *Sci Rep*. 2021 Dec 1;11(1).