

La Déclaration d'Helsinki entre amendements et controverses, 50 ans après.

Egide BULA
MILUNG Onion,
Docteur en
bioéthique,
Chercheur.
blmgde@gmail.com

La *Déclaration d'Helsinki* a eu 50 ans d'existence en juin 2014. Elle a été adoptée à Helsinki par l'Assemblée générale de l'Association Médicale Mondiale (AMM) ⁽¹⁾ en juin 1964. Le texte a subi, depuis lors, sept amendements auxquels sont jointes deux notes explicatives. La dernière révision date d'octobre 2013, à Fortaleza (Brésil). Cette dernière version est le texte officiel et rend caduques les versions antérieures. A l'occasion de ce jubilé d'or, nous nous proposons de retracer l'itinéraire parcouru par cette Déclaration afin d'analyser les révisions effectuées et les controverses soulevées. Mais avant d'en arriver là, rappelons brièvement un repère historique important : le *Code de Nuremberg*.

1. Le Code de Nuremberg

Toute recherche, impliquant des sujets humains, fait l'objet de réglementation, tant au niveau international que national, dans le but de définir les conditions de sa réalisation sur l'homme et ses finalités, et délimiter les moyens qui seraient, scientifiquement et éthiquement, acceptables. La recherche biomédicale, en particulier, fait l'objet d'un encadrement précis, au plan éthique et juridique depuis le *Code de Nuremberg*.

Le *Code de Nuremberg* est avant tout un extrait du jugement du Tribunal Militaire Américain (TMA) ⁽²⁾ rendu, le 20 et 21 août 1947 à Nuremberg, contre vingt-trois médecins et chercheurs nazis accusés de s'être livrés, à grande échelle, à des expérimentations barbares

1 Fondée en 1947 en remplacement de l'Association internationale professionnelle des médecins créée en 1926 dont les activités avaient été interrompues par la seconde guerre mondiale, l'Association Médicale mondiale est une ONG reconnue comme la plus haute autorité déontologique médicale mondiale. Elle a réactualisé le *Serment d'Hippocrate* en 1948 sous le nom de *Serment de Genève*, élaboré le *Code international d'éthique médicale* en 1949 et adopté la *Déclaration d'Helsinki* en 1964.

2 Ne pas confondre avec le Tribunal Militaire International (TMI). Le TMA fut un tribunal exclusivement américain, tandis que le TMI est un tribunal des Alliés ; tous les deux chargés en 1945 « de juger et punir, de façon appropriée et sans délai, les grands criminels de guerre des pays européens de l'Axe ».

et abominables sur des prisonniers et des déportés de guerre dans les camps de concentration nazis ⁽³⁾. Afin de fonder l'acte d'accusation, le TMA, confronté à un vide éthico-juridique, élabore dix principes définissant les conditions éthiques et légales de l'expérimentation médicale sur l'homme ⁽⁴⁾. Ces dix principes seront désignés par la suite sous le nom de *Code de Nuremberg*. Le premier de ces dix principes s'énonce comme suit : « Le consentement volontaire du sujet humain est absolument essentiel ». Par conséquent, « [...] la délimitation entre le crime et le non crime repose sur le consentement volontaire du sujet » ⁽⁵⁾. Les neuf autres principes portent sur des questions d'ordre procédural relatives aux conditions de l'expérimentation sur l'homme.

Le *Code de Nuremberg* est considéré comme le texte fondateur de l'éthique de l'expérimentation sur l'homme et le point de départ de la réflexion internationale sur l'éthique médicale moderne. Ce texte est fondamental en ce qu'il est le premier, sur le plan international, à exiger officiellement le consentement du sujet comme préalable à toute expérimentation sur l'homme. Aussi, il est le premier à avoir suscité une prise de conscience, au plan international, sur le danger des progrès de la science désirés à tout prix et sur la nécessité d'un encadrement ⁽⁶⁾.

Après le *Code de Nuremberg*, aucune déclaration de portée internationale concernant l'expérimentation sur l'homme ne sera publiée jusqu'en 1964. Pendant ce temps, la recherche biomédicale s'intensifie et devient complexe. Elle est éclaboussée, en 1962, par le scandale de thalidomide. Face à ces faits, l'AMM, « reconnaissant les limites du *Code de Nuremberg* et consciente de la nécessité de directives internationales » ⁽⁷⁾, d'une part, et pour ne pas laisser la réglementation de la recherche médicale entre les mains des juristes, d'autre part, adopte, en juin 1964, après des années d'intenses discussions, un autre document : la *Déclaration d'Helsinki*.

2. La Déclaration d'Helsinki (DH) (1964)

La *Déclaration d'Helsinki* est constituée des principes éthiques énonçant des « Recommandations pour guider les recherches portant sur l'homme ». Depuis son adoption en 1964, elle est l'objet des révisions périodiques pour répondre aux nouveaux enjeux soulevés par la croissance et la complexité de la recherche biomédicale sur l'homme :

3 Cf. Bruno HALIOUA, *Le procès des médecins de Nuremberg. L'irruption de l'éthique médicale moderne*, Paris, Vuibert, 2007, pp. 53-66.

4 Cf. Bruno HALIOUA, *Le procès des médecins de Nuremberg. L'irruption de l'éthique médicale moderne*, pp. 158-166.

5 Yves TERNON, « Genèse et sens du Code de Nuremberg », in Miguel BENASAYAG et al., *De Nuremberg à la loi Huriet. Essais thérapeutiques et recherche médicale*, Paris, Ellipses, 2001, p. 99.

6 Cf. Guy DURAND, *Introduction générale à la bioéthique. Histoire, concepts et outils* (Nouvelle édition), Québec, Fides, 2005, p. 46 ; Bruno HALIOUA, *Le procès des médecins de Nuremberg. L'irruption de l'éthique médicale moderne*, p. 165.

7 Guy DURAND et al., *Histoire de l'éthique médicale et infirmière. Contexte socioculturel et scientifique*, Montréal, Les Presses de l'Université de Montréal, 2000, p. 289.

- Tokyo, en octobre 1975 ;
- Venise, en octobre 1983 ;
- Hong Kong, en septembre 1989 ;
- Somerset West (Afrique du sud), en octobre 1996 ;
- Edimbourg, en 2000 à laquelle sont jointes deux notes explicatives (Washington en 2002 et Tokyo en 2004) ;
- Séoul en octobre 2008 ; Fortaleza au Brésil en octobre 2013 ⁽⁸⁾.

Ce texte a joué et joue encore un rôle déterminant dans la conduite de la recherche biomédicale. Elle demeure une référence internationale incontournable en la matière.

Adressée aux médecins, la *Déclaration d'Helsinki* reprend les grandes lignes du *Code de Nuremberg*, mais elle s'en écarte sur quelques points :

1. D'abord, elle établit une distinction entre l'expérimentation thérapeutique et l'expérimentation non-thérapeutique ; distinction qui sera contestée par la suite. La première, bien qu'elle vise aussi à produire un savoir, a pour objectif principal l'amélioration de l'état du sujet-patient. Quant à la seconde, son but est essentiellement scientifique ; sans bénéfice thérapeutique pour le sujet de recherche. Elle vise à produire un savoir, à valider une hypothèse scientifique.
2. Ensuite, concernant le sujet de recherche, Helsinki I adopte une autre perspective que celle du Code : le sujet de recherche devient le terme de référence pour les deux types de recherche. Il prend donc la place de la société comme référence en fonction de laquelle la recherche doit être évaluée. Le champ de la recherche est élargi et permet d'inclure aussi les malades comme sujets de recherche.

La DH maintient l'exigence du consentement pour les deux types d'expérimentation. Mais elle prévoit des exceptions pour l'expérimentation à visée thérapeutique. Un sujet-patient peut n'être pas physiquement ou légalement apte à donner son consentement, celui-ci doit être obtenu de son tuteur légal. Il peut n'être pas psychologiquement en état d'entendre toutes les explications nécessaires et requises pour le consentement, le médecin jugera des aspects de l'information qu'il peut dissimuler ou simplifier. Dans le cas d'une recherche non thérapeutique, par contre, le sujet doit être personnellement consentant, c'est-à-dire il doit se trouver dans un état mental, physique et légal qui lui permet d'exercer pleinement son pouvoir de choisir. S'exprimant ainsi, Helsinki I condamne implicitement toute expérimentation scientifique sur le fœtus, les enfants, les jeunes enfants, les malades mentaux et les prisonniers. Elle autorise à la rigueur la recherche sur des enfants en âge de donner un consentement

8 Les différentes versions seront désignées comme suit : Helsinki I (1964), Helsinki II (1975), Helsinki III (1983), Helsinki IV (1989), Helsinki V (1996), Helsinki VI (2000), Helsinki VII (2008) et Helsinki VIII (2013).

éclairé, pourvu que les parents ou leurs représentants y consentent aussi. Le consentement doit être donné par écrit ⁽⁹⁾.

Comme on le voit, la recherche avec des mineurs sains (enfants) fait « l'objet d'un traitement contradictoire ». Autorisée, elle est néanmoins interdite dès lors que la Déclaration stipule que le sujet soumis à l'expérience doit être en état physique, mental et juridique d'exercer pleinement sa capacité de choisir. De l'avis de Marie-Luce Delfosse, cette contradiction révèle la difficulté inhérente à cette question ⁽¹⁰⁾.

Donc, à la différence du *Code de Nuremberg*, Helsinki I est l'œuvre des médecins et reflète une vision des médecins. Sa visée est thérapeutique. C'est pour cela que le médecin y occupe une place centrale. L'investigateur est seul devant sa conscience et avec sa bonne foi pour évaluer la conformité de la recherche avec les principes éthiques édictés. Le besoin de redéfinir les principes se fait sentir. C'est pour cela que la révision du texte figure à l'ordre du jour de l'Assemblée de Tokyo (1975).

3. D'Helsinki II (1975) à Helsinki V (1996)

La Déclaration est amendée à Tokyo, en octobre 1975, mais les valeurs et les principes proclamés demeurent, pour l'essentiel, dans l'esprit d'Helsinki I. La responsabilité du médecin vis-à-vis du sujet de recherche reste entière et inaliénable. Le texte révisé est encore structuré sur la distinction entre thérapeutique et non-thérapeutique ; mais il introduit un changement de vocabulaire. D'une part, la recherche à but essentiellement thérapeutique ou diagnostique à l'égard du patient, est qualifiée de recherche médicale ou clinique. La dimension thérapeutique de la recherche se voit complétée par la prise en compte du caractère diagnostique et/ou prophylactique de l'expérimentation. La recherche dont le but est purement scientifique et sans finalité directe à l'égard du patient est dite biomédicale.

Helsinki II apporte des modifications qui permettent d'assainir tant soit peu la recherche médicale. D'abord, à la suite sans doute de la révélation du scandale de l'expérience de Tuskegee aux Etats-Unis, l'exigence du consentement, libre et éclairé, est réaffirmée comme un des principes de base quel que soit le type de recherche auquel un sujet participe. En cas de son incapacité légale, s'il s'agit notamment d'un mineur, c'est son représentant légal qui donne le consentement, dans le respect des législations nationales. Ensuite, le protocole expérimental doit être soumis à un comité indépendant

9 Cf. Anne Marie FAGOT, « La protection du sujet humain : des déclarations aux directives », in *Médecine et expérimentation* (Les cahiers de bioéthique 4), Québec, PUL, 1982, pp. 100-101.

10 Cf. Marie-Luce DELFOSSE, « La recherche avec les enfants en Belgique : contexte normatif et enjeux éthiques », in Marie-Luce DELFOSSE, Marie-Hélène PARIZEAU, Jean-Paul AMANN, *La recherche clinique avec les enfants : à la croisée de l'éthique et du droit* : Belgique, France, Québec, Québec, PUL, 2009, p. 225.

ad hoc pour avis et considérations. Cependant la nature et les modalités de la composition de ce comité ne sont pas définies. Le texte insiste sur l'exactitude des résultats. Les recherches non conformes aux principes éthiques édictés seront interdites de publication. La Déclaration énonce la prééminence du bien-être de l'individu sur les intérêts de la société et de la science, ce qui permet d'établir une hiérarchie des principes dans l'évaluation d'une recherche. Enfin, elle introduit une pointe éco-éthique manifestant ainsi une préoccupation pour les animaux de laboratoire et sur les effets de la recherche sur l'environnement ⁽¹¹⁾.

La Déclaration subira des modifications mineures en 1983, en 1989 et en 1996. La version de 1983 prévoit que lorsque l'enfant mineur est capable de donner son consentement, celui-ci doit être obtenu en plus du consentement de son tuteur ou de son responsable légal. Dans la version de 1989, l'amendement concerne la condition d'indépendance du comité – 'à l'égard du chercheur et du sponsor'. Il stipule que sa constitution requiert la conformité aux lois et aux règlements en vigueur dans les pays où s'effectuent les recherches. Cet amendement a été vivement critiqué en raison de la possibilité qu'il ouvre de soumettre l'éthique médicale à l'arbitraire du pouvoir politique et d'autoriser des traitements inhumains ou dégradants ⁽¹²⁾. En 1996, la Déclaration amendée de Somerset West (Afrique du Sud) réaffirme que « Lors de toute étude clinique – avec ou sans groupe témoin – le malade devra bénéficier des meilleurs moyens diagnostiques et thérapeutiques disponibles » ⁽¹³⁾. Mais, tenant compte des difficultés liées à une comparaison entre substances actives, elle ajoute : « Cela n'exclut pas l'utilisation du placebo pour les études pour lesquelles il n'existe pas de méthode thérapeutique ou diagnostique prouvée ».

Suite à la restriction introduite sur l'usage du placebo, les Américains ont jugé la Déclaration trop contraignante. En effet, la Food and Drug Administration (FDA) ⁽¹⁴⁾ a toujours défendu le principe que la preuve de l'efficacité de nouveaux médicaments devait être établie par une comparaison avec le placebo. Elle n'a jamais voulu d'une limitation des essais cliniques contrôlés par le placebo. Les multinationales pharmaceutiques et le milieu de la recherche américains ont accablé Helsinki V des critiques acerbes et mis en cause son paragraphe II, 3.

11 Cf. Gilbert HOTTOIS, « Textes internationaux », in Gilbert HOTTOIS, Jean-Noël MISSA, *Nouvelle encyclopédie de bioéthique. Médecine, environnement, biotechnologie*, Bruxelles, De Boeck Université, 2001, p. 798.

12 Cf. Marie-Luce DELFOSSE, *L'expérimentation médicale sur l'être humain. Construire les normes, construire l'éthique*, Bruxelles, De Boeck-Université, 1993, p. 29 (note 4).

13 HELSINKI V, II, 3.

14 Agence américaine de réglementation créée en 1906 et chargée de la sécurité des aliments et des médicaments.

4. D'Helsinki V (1996) à l'Assemblée d'Edimbourg (2000)

Le débat sur l'utilisation du placebo comme comparateur est relancé par la polémique autour des essais cliniques de l'AZT sur la transmission verticale périnatale du virus VIH financés par le National Institute of Health (NIH) ⁽¹⁵⁾ et menés en Asie et en Afrique en 1997.

A partir de 1998, l'Association Médicale Américaine (AMA) ⁽¹⁶⁾ s'emploie à obtenir les modifications du paragraphe mis en cause afin d'éliminer les contraintes imposées à la recherche. Pour s'en libérer et sur demande du NIH, plusieurs chercheurs et spécialistes de bioéthique, conduits par Robert Levine ⁽¹⁷⁾, participent à une conférence sur la recherche de standards éthiques. Ils publient, à l'issue de cette conférence, une déclaration de consensus dans la revue *Lancet* qui propose des modifications substantielles à apporter à la *Déclaration d'Helsinki*, dont l'effacement de la distinction entre recherche thérapeutique et expérimentation, et l'introduction du double standard de soins ⁽¹⁸⁾ comme passage obligé pour les essais cliniques à conduire hors des Etats-Unis.

L'introduction du double standard de soins signifie qu'on proposerait aux patients des pays pauvres « le meilleur traitement disponible » dans le contexte local en lieu et place du « meilleur traitement existant ». Quant à l'effacement de la distinction entre recherche thérapeutique et expérimentation, il supprimerait la codification des essais cliniques en quatre phases. Ce qui réduirait sensiblement la durée des essais cliniques et ferait profiter au plus vite aux patients des progrès de la recherche biomédicale. On conduirait des protocoles de recherche libres de toutes contraintes éthiques et la protection des sujets serait sensiblement réduite. Or dans les pays pauvres, les patients ne bénéficient que de très peu de protection. La codification des essais cliniques en quatre phases constitue la seule garantie de protection. Que deviendraient les patients des pays pauvres sinon de simples cobayes de la recherche internationale ? ⁽¹⁹⁾

Lors de sa réunion annuelle de 1999 à Tel-Aviv, l'AMM a débattu d'éventuelles modifications de la déclaration, « et les participants ont considéré à l'unanimité que les modifications proposées violaient les principes fondamentaux de la recherche sur les êtres humains » ⁽²⁰⁾. Cette prise de position annonçait clairement l'orientation qu'allait prendre la prochaine assemblée générale de l'AMM ainsi que les tensions qui s'y manifesteront en octobre 2000.

15 National Institutes of Health : agence de financement de la recherche publique fédérale regroupant 21 instituts, la FDA et le CDC d'Atlanta.

16 Association Médicale Américaine fondée en 1847.

17 Médecin diplômé de l'université de Yale et conseiller respecté dans le domaine de l'éthique et de la recherche.

18 Cf. Mylène BOTBOL-BAUM, « L'universalisme éthique n'est pas mort », in *La Recherche* (mai 2001) 342, p. 35.

19 Cf. Mylène BOTBOL-BAUM, « L'universalisme éthique n'est pas mort », in *La Recherche* (mai 2001) 342, p. 35.

20 David J. ROTHMAN, « Les nouveaux cobayes de la recherche médicale », in *La Recherche* (mai 2001) 342, p. 36 ; lire aussi Philippe PIGNARRE, *Le grand secret de l'industrie pharmaceutique*, Paris, La Découverte/Poche, 2004, p. 158.

5. Helsinki VI (2000)

La 52^e Assemblée générale, tenue à Edimbourg, en octobre 2000, modifie profondément la Déclaration qui y subit les amendements les plus importants et les plus remarquables de son histoire. C'était afin de répondre aux nouveaux défis éthiques découlant de l'internationalisation de la recherche, notamment de la recherche sur le VIH/SIDA dans les pays en développement (PED).

5.1. Les amendements

Les amendements portent fondamentalement sur le destinataire de la Déclaration, sur la forme et le contenu.

1. D'abord, la déclaration ne s'adresse plus seulement aux médecins, mais aussi aux « autres participants à la recherche sur les êtres humains ».
2. Ensuite, la recherche médicale ne s'arrête plus aux seules expérimentations, elle s'étend à toutes les formes de recherches médicales menées sur des êtres humains.
3. Enfin, la Déclaration se présente comme un texte de base auquel on doit se référer pour définir les principes éthiques à respecter dans la recherche sur les humains. Les mesures de protection qui y sont énoncées ne peuvent être ni affaiblies ni supprimées par aucune disposition nationale d'ordre éthique, légal et réglementaire.

Outre l'introduction, ce texte est restructuré en deux points :

1. Le premier point définit les principes fondamentaux applicables à toute forme de recherche médicale et
2. le second point énonce les principes applicables à la recherche combinée avec un traitement.

Le nouveau texte abandonne la distinction, contestée depuis des décennies, entre recherche clinique et recherche non thérapeutique au profit de celle entre Recherche et Soin⁽²¹⁾. Compte tenu de cette nouvelle distinction, il est possible à un médecin d'envisager l'usage compassionnel d'une méthode nouvelle ou non éprouvée comme intervention de dernière chance pour sauver la vie d'un patient ou pour soulager ses souffrances. Cet usage constitue une innovation thérapeutique qui ne relève pas de la recherche. Pour cela, cette méthode en expérimentation doit faire, dans la mesure du possible, l'objet d'une recherche ultérieure pour évaluer sa sécurité et son efficacité⁽²²⁾.

Le texte introduit également, à propos de la protection de la santé et des droits des sujets de recherche, la notion de vulnérabilité qui est envisagée de manière plus étendue qu'avant. La vulnérabilité peut être économique, liée à l'état

21 Cf. Marie-Luce DELFOSSE, « Quoi de neuf à propos de l'expérimentation ? », 3 in <http://groupechercheactionsante.com/experimentationhumaine.htm>, (consulté le 20/5/2014).

22 Cf. Helsinki VI, 32.

de santé, à l'incapacité de fait ou de droit. La Déclaration envisage des mesures de protection adaptée pour les catégories de personnes vulnérables. Par respect pour le sujet juridiquement incapable de donner un consentement, mais qui est en mesure d'exprimer son accord de participer à l'étude, il est recommandé que son accord accompagne le consentement de son représentant légal.

Quant aux Comités d'Ethique de la Recherche (CER), leur rôle est aussi étendu. Outre l'évaluation des protocoles de recherche, ils ont le droit de suivre le déroulement des études en cours. Les informations à leur fournir sont aussi étendues :

1. le financement de la recherche,
2. l'appartenance institutionnelle des investigateurs,
3. la survenue d'événements indésirables d'une certaine gravité et
4. les éventuels conflits d'intérêts.

En ce qui concerne les modalités de comparaison dans les essais cliniques, la Déclaration réaffirme également l'obligation de comparer le candidat médicament « avec les meilleures méthodes diagnostiques, thérapeutiques ou de prévention en usage. Cela n'exclut ni le recours au placebo ni l'absence d'intervention dans les études pour lesquelles il n'existe pas de méthodes [...] éprouvées » ⁽²³⁾. En raison de la polémique autour des essais cliniques portant sur le traitement court de l'AZT contre la transmission materno-fœtale du VIH, l'AMM a préféré renforcer les mesures de protection des sujets de recherche plutôt que de les atténuer ⁽²⁴⁾.

La Déclaration introduit aussi un article qui stipule que « les sujets ayant participé à une étude doivent être assurés de bénéficier à son terme des moyens diagnostiques, thérapeutiques et de prévention dont l'étude aura montré la supériorité » ⁽²⁵⁾.

La version d'Edimbourg n'a pas en fait retenu les amendements proposés par les Américains. Elle a maintenu l'engagement en faveur des normes universelles pour revaloriser ainsi « la dimension universaliste de la déclaration mais dans une perspective pragmatiste... » ⁽²⁶⁾ Helsinki VI (2000) est demeurée donc le texte officiel de référence pour les comités d'éthique du monde entier et pour les milieux de la recherche.

Cette nouvelle version d'Helsinki a été mal accueillie aux Etats-Unis par les multinationales pharmaceutiques, les milieux de la recherche et les responsables de la santé publique, notamment le Département de la santé et des services humains. Robert Temple déclara qu'il trouvait cette version non seulement « trop paternaliste », mais aussi « scientifiquement et éthiquement

²³ Helsinki VI, p. 29.

²⁴ Sonia SHAH, *Cobayes humains. Le grand secret des essais pharmaceutiques*, Paris, Demopolis, 2007, p. 218.

²⁵ Helsinki VI, p. 30.

²⁶ Mylène BOTBOL-BAUM (dir.), *Bioéthique dans les pays du Sud. Récits de médecins africains*, Paris, L'Harmattan, 2005, p. 42.

incorrecte » (27). Pour les Américains, les nouvelles exigences d'Helsinki VI, rendaient de plus en plus difficile la conduite des essais cliniques contre placebo pour confirmer l'efficacité d'une thérapie. Les compagnies pharmaceutiques américaines et britanniques Pfizer, Merck et GlaxoSmithKline, victimes de ces exigences, ont vu bien de leurs essais refusés (28). Pour tenter de reprendre la situation en main, certaines organisations et institutions américaines ont reçu la mission de renforcer les moyens de contrôle des PED sur les protocoles de recherche dans l'optique américaine. Elles ont financé et financent encore des formations en éthique, notamment en éthique de la recherche dans le cadre de la coopération (29). Selon David J. Rothman,

« Cette formation ne garantit pas que les comités d'éthique locaux se préoccupent davantage de protection de leurs concitoyens que de coopération avec des investigateurs étrangers bien financés » (30). « Mais elle permettra peut-être d'avoir une perception plus claire des questions d'éthique » (31).

La deuxième offensive consistait à refuser l'incorporation d'Helsinki VI dans la réglementation nationale régissant la recherche sur des sujets humains conduite à l'étranger. Avant 2000, les NIH exigeaient que les chercheurs qui conduiraient des essais hors des Etats-Unis obtiennent l'autorisation des comités d'éthique américains (32), conformément aux *Lignes directrices internationales* du Conseil des Organisations Internationales des Sciences Médicales (CIOMS) (33). Mais à partir de 2000, on a assisté à un revirement spectaculaire de la position américaine. En novembre 2000, la National Bioethics Advisory Commission (NBAC) (34) exprimait son intention de renoncer à cette exigence. Une année après, dans un rapport provisoire sur

27 Robert TEMPLE cité par Sonia SHAH, *Bioéthique dans les pays du Sud. Récits de médecins africains*, Paris, L'Harmattan, 2005, p. 219.

28 Robert TEMPLE cité par Sonia SHAH, *Bioéthique dans les pays du Sud. Récits de médecins africains*, Paris, L'Harmattan, 2005, p. 224.

29 Cf. David J. ROTHMAN, « Les nouveaux cobayes de la recherche médicale », in *La Recherche* (mai 2001) 342, p. 36 ; lire aussi Philippe PIGNARRE, *Le grand secret de l'industrie pharmaceutique*, Paris, La Découverte/Poche, 2004, pp. 36-37. C'est le cas en R.D. du Congo de la coopération entre l'Ecole de santé publique de Kinshasa et le Centre international Fogarty/NIH- The University of North Carolina, l'Université catholique de Bukavu et l'Université John Hopkins aux USA toujours.

30 Cf. David J. ROTHMAN, « Les nouveaux cobayes de la recherche médicale », in *La Recherche* (mai 2001) 342, p. 37 ; lire aussi Philippe PIGNARRE, *Le grand secret de l'industrie pharmaceutique*, Paris, La Découverte/Poche, 2004, pp. 36-37. C'est le cas en R.D. du Congo de la coopération entre l'Ecole de santé publique de Kinshasa et le Centre international Fogarty/NIH- The University of North Carolina, l'Université catholique de Bukavu et l'Université John Hopkins aux USA toujours.

31 Cf. David J. ROTHMAN, « Les nouveaux cobayes de la recherche médicale », in *La Recherche* (mai 2001) 342, p. 37 ; lire aussi Philippe PIGNARRE, *Le grand secret de l'industrie pharmaceutique*, Paris, La Découverte/Poche, 2004, pp. 36-37. C'est le cas en R.D. du Congo de la coopération entre l'Ecole de santé publique de Kinshasa et le Centre international Fogarty/NIH- The University of North Carolina, l'Université catholique de Bukavu et l'Université John Hopkins aux USA toujours.

32 Cf. Sonia SHAH, *Cobayes humains. Le grand secret des essais pharmaceutiques*, Paris, Demopolis, 2007, p. 221.

33 CIOMS, *Lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains*, Genève, 2003, n° 3.

34 Créée en 1995 pour conseiller le gouvernement américain sur les questions éthiques concernant la biomédecine.

les essais cliniques conduits dans les PED, la même commission américaine considérerait que les comités d'éthique étrangers étaient suffisants pour les recherches menées à l'étranger ⁽³⁵⁾. En d'autres termes, l'évaluation éthique du pays initiateur du projet n'était plus nécessaire, l'autorisation des pays hôtes étant jugée suffisante. Bien que le rapport d'une commission d'enquête ordonnée par la même NBAC affirmait qu'il était peu vraisemblable que les comités d'éthique étrangers fassent une évaluation sérieuse et s'opposent à la conduite des essais cliniques non conformes aux exigences éthiques, la NBAC tenait à recommander cette modification. Dans son rapport définitif publié en avril 2001, elle recommanda effectivement aux responsables des essais cliniques de s'en remettre aux comités d'éthique locaux pour la majorité des questions éthiques les plus épineuses.

Du côté de la (FDA), on a aussi assisté au même revirement. Depuis 1975, chaque fois que la *Déclaration d'Helsinki* était modifiée, la FDA incorporait les amendements dans ses règles relatives aux essais cliniques conduits à l'extérieur des Etats-Unis. Il semblait logique qu'elle prenne en compte aussi l'Helsinki VI (2000). Mais « au printemps 2001, la FDA annonça que contrairement à la règle qu'elle avait appliquée au cours des deux décennies précédentes, elle n'incorporerait pas la dernière version de la *Déclaration d'Helsinki* à ses réglementations » ⁽³⁶⁾. Elle considérerait comme trop contraignants les nouveaux amendements qui limitaient les essais cliniques avec placebo.

L'Agence américaine annonçait aux chercheurs

la version à laquelle il convenait de se référer n'était pas la dernière révision, datant de 2000, [...] mais celle de 1989, beaucoup plus souple pour les promoteurs de recherche les moins scrupuleux ⁽³⁷⁾ ;

Pourtant ce texte n'était plus en vigueur. « La FDA n'a jamais voulu d'une limitation des essais contrôlés par placebo et a, par conséquent, cessé de reconnaître les différentes versions de la *Déclaration d'Helsinki* publiées depuis 1996 » ⁽³⁸⁾. Elle « [...] proposait en 2004 que le respect de la *Déclaration d'Helsinki*, en dehors des essais cliniques pour un nouveau médicament, soit facultatif pour les études menées à l'étranger » ⁽³⁹⁾. En avril 2008, elle a publié sa propre réglementation en la matière. Celle-ci déclarait que les études réalisées hors des Etats-Unis, notamment dans les PED, et qui ne sont pas conformes au droit américain, mais qui seraient ensuite soumises à son autorité pour demander l'admission d'un médicament, ne pourront désormais être réalisées que moyennant le

35 Cf. Sonia SHAH, *Cobayes humains. Le grand secret des essais pharmaceutiques*, Paris, Demopolis, 2007, pp. 221-222.

36 Cf. Sonia SHAH, *Cobayes humains. Le grand secret des essais pharmaceutiques*, Paris, Demopolis, 2007, p. 221.

37 David RODRIGUEZ-ARIAS, Grégoire MOUTEL, Christian HERVE (eds), *Recherche biomédicale et populations vulnérables*, Paris, L'Harmattan, 2006, p. 124.

38 Peter KLEIST, « L'éthique en recherche à la croisée des chemins ? », in *Forum Med Suisse* (2009) n° 9, 5, p. 95.

39 David RODRIGUEZ-ARIAS, Grégoire MOUTEL, Christian HERVE (eds), *Recherche biomédicale et populations vulnérables*, p. 124.

contournement de la *Déclaration d'Helsinki*. Cette réglementation est entrée en vigueur en octobre 2008 ⁽⁴⁰⁾.

La FDA a donc décidé d'ignorer Helsinki : pour elle, ce sont désormais les Bonnes Pratiques Cliniques de la Conférence Internationale sur l'Harmonisation (ICH) qui doivent guider les comités d'éthique de la recherche. Bien que ces Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) tirent leur origine de la *Déclaration d'Helsinki*, elles émettent principalement des recommandations ou des exigences techniques pour la protection des sujets de recherche et pour l'assurance de la qualité des données des essais cliniques. « [Les] Good Clinical Practice (GCP) ne formulent en revanche aucun principe éthique. Cette tâche revient fondamentalement à des directives éthiques, la Déclaration d'Helsinki en tête. » ⁽⁴¹⁾

En outre, l'ICH regroupe les autorités de régulation des médicaments et les compagnies pharmaceutiques du triangle Etats-Unis, Union européenne et Japon pour discuter des aspects scientifiques et techniques de l'enregistrement des médicaments à usage humain dans les trois entités géographiques. Elle est favorable au placebo comme comparateur et ne défend pas les intérêts des PED, mais les intérêts des pays membres de l'ICH, lesquels constituent un grand marché du médicament, soit plus de 80% de la consommation mondiale.

Lorsqu'il s'agit des essais cliniques menés hors des Etats-Unis, surtout dans les PED, la FDA ferme les yeux sur les violations éthiques possibles, pourvu que les résultats soient positifs. Donc, dans les PED, tous les excès sont permis. Sous la pression de l'industrie, l'Agence américaine est devenue, au cours de cette dernière décennie, la plus rapide du monde alors qu'elle était la plus lente, la plus rigoureuse ⁽⁴²⁾.

Les lobbies pharmaceutiques américains et la FDA ont exercé une forte pression sur l'AMM pour qu'elle revoie sa position sur les nouvelles exigences de la *Déclaration d'Helsinki* concernant l'utilisation de placebo. Exigences jugées trop contraignantes pour les commanditaires de la recherche. En automne 2001, la pression s'intensifie. En réponse aux critiques qui lui sont adressées, l'AMM fait marche en arrière et rédige, en automne 2002, à Washington, une note explicative sur l'article 29 de la Déclaration d'Helsinki. La note de clarification énonce des situations particulières où l'usage de placebo comme comparateur serait éthique même s'il existe une méthode diagnostique, thérapeutique ou de prévention éprouvée :

- lorsque, pour des raisons méthodologiques impérieuses et scientifiques solides, il n'existe pas d'autres moyens qui permettent de déterminer l'efficacité ou l'innocuité d'une méthode prophylactique, diagnostique ou thérapeutique ;

40 Cf. Peter KLEIST, « L'éthique en recherche à la croisée des chemins ? », in *Forum Med Suisse* (2009) n° 9, 5, p. 95.

41 Cf. Peter KLEIST, « L'éthique en recherche à la croisée des chemins ? », in *Forum Med Suisse* (2009) n° 9, 5, p. 95.

42 Marcia ANGELL, *La vérité sur les compagnies pharmaceutiques. Comment elles nous trompent et comment les contrecarrer*, Montebello, Les Editions le mieux-être, 2005, pp. 66-67.

- lorsqu'une méthode prophylactique, diagnostique ou thérapeutique est mise à l'essai pour une affection bénigne et que la participation à l'essai n'expose pas à des risques supplémentaires de dommages significatifs ou durables ⁽⁴³⁾.

« Clarification ou concession, comment interpréter cette note ? S'il ne s'agissait que de la seconde situation évoquée, on en y verrait qu'une simple clarification coupant court à une lecture légaliste. Ce n'est pourtant pas le cas pour la première situation envisagée » ⁽⁴⁴⁾. En effet,

Légitimer l'utilisation du placebo en s'appuyant sur des nécessités méthodologiques semble difficilement conciliable avec l'économie générale d'un document qui exclut par ailleurs qu'on sacrifie les intérêts du sujet à ceux de la science ou de la société ⁽⁴⁵⁾.

Pour certains, ce qui était censé être une clarification du paragraphe en cause, constituait la perte même de la crédibilité morale et de la réputation de la *Déclaration d'Helsinki* ⁽⁴⁶⁾. Abondant dans le même sens, G. Tangwa estimait que la *Déclaration d'Helsinki*, pierre angulaire de l'éthique de la recherche, s'est soumise avec cette révision, aux pressions des lobbies pharmaceutiques, désireux d'obtenir facilement la preuve d'efficacité de leurs molécules sans investir plus de temps ni plus d'argent ⁽⁴⁷⁾.

En affirmant que des raisons méthodologiques impérieuses et scientifiquement solides peuvent être suffisantes pour ne pas donner le meilleur traitement disponible, la note de clarification laisse présager que ce sont des considérations extra-professionnelles qui ont pris le dessus sur les considérations déontologiques ⁽⁴⁸⁾, les considérations économiques sur les considérations éthiques. Ainsi donc, la *Déclaration d'Helsinki* avalise, pour les pauvres, ce qui est considéré immoral pour les riches : « une éthique à deux vitesses » ; contraire à l'égalité prônée par les droits de l'homme ⁽⁴⁹⁾.

L'article 30 d'Helsinki VI selon lequel les sujets de l'étude devaient avoir l'assurance de bénéficier des meilleures interventions ayant fait preuve

43 AMM « Note explicative concernant le paragraphe 29 », Washington 2002, in Philippe CHIPPAUX, *Pratique des essais cliniques en Afrique*, Paris, IRD, 2004, p. 275.

44 Bernard KEATING, « L'éthique de la recherche et l'usage du placebo : un état de la question au Canada », in *Médecine/Sciences* (janvier 2004) n° 1, vol. 20, p. 124.

45 Bernard KEATING, « L'éthique de la recherche et l'usage du placebo : un état de la question au Canada », in *Médecine/Sciences* (janvier 2004) n° 1, vol. 20, p. 124.

46 Cf. David RODRIGUEZ-ARIAS, Grégoire MOUTEL, Christian HERVE (eds), *Recherche biomédicale et populations vulnérables*, Paris, L'Harmattan, 2006, p. 121.

47 Godfrey B. TANGWA cité par David RODRIGUEZ-ARIAS, Grégoire MOUTEL, Christian HERVE (eds), *Recherche biomédicale et populations vulnérables*, Paris, L'Harmattan, 2006, p. 121.

48 Cf. David RODRIGUEZ-ARIAS, Grégoire MOUTEL, Christian HERVE (eds), *Recherche biomédicale et populations vulnérables*, Paris, L'Harmattan, 2006, p. 121.

49 Marcia ANGELL, « The ethics of clinical research in the Third World », *N Engl Med* (1997) n° 337, 1 cité par David RODRIGUEZ-ARIAS, Grégoire MOUTEL, Christian HERVE (eds), *Recherche biomédicale et populations vulnérables*, Paris, L'Harmattan, 2006, p. 121.

d'efficacité n'a pas échappé aux assauts américains. L'industrie pharmaceutique estimait que cette garantie était trop onéreuse dans le cadre des essais cliniques ⁽⁵⁰⁾.

Helsinki VI se voit encore une fois assortie, en septembre 2004 à Tokyo, d'une note de clarification. L'accès post-étude au bénéfice ou à d'autres soins appropriés ne devrait plus être « assuré » aux sujets de recherche, mais simplement « identifié » lors de la planification d'une étude et « décrit » dans le protocole afin que le comité d'éthique puisse en discuter ⁽⁵¹⁾. De concession en concession, l'AMM a fini par faire le jeu des multinationales pharmaceutiques. Depuis lors, beaucoup considèrent que la Déclaration ne reflète plus le consensus international sur la recherche dans les PED ⁽⁵²⁾.

Pour les uns, la Déclaration révisée est une avancée. Pour d'autres, un affaiblissement. Quelle qu'en soit l'appréciation, une chose est sûre : l'éthique médicale se trouve enserrée dans un étau des considérations économiques sur lesquelles elle n'a pas prise. Aussi est-elle confrontée à d'autres types de problèmes éthiques qui mettent en jeu la question de l'accès pour tous aux médicaments surtout entre le Nord et le Sud ⁽⁵³⁾.

5. D'Helsinki VII (2008) à Helsinki VIII (2013)

Helsinki VI est amendée à la 59^e assemblée générale de l'AMM, tenue à Séoul, en octobre 2008 pour prendre en compte les nouvelles questions éthiques soulevées, notamment par la recherche épidémiologique et la génétique. Signalons-en quelques nouveautés.

1. Helsinki VII s'adresse principalement aux médecins ; un retour à la première fonction que l'AMM s'était assignée à sa création : donner des recommandations aux médecins.
2. Les autres participants à la recherche médicale sont invités à adopter les principes énoncés ⁽⁵⁴⁾. La Déclaration parle de l'opportunité de consulter les membres de famille ou les responsables de la communauté. Elle reconnaît par là la dimension sociale ou communautaire du processus de recueil de consentement du sujet de recherche. Toutefois, elle insiste sur le caractère volontaire ou libre, individuel pour ainsi dire, du consentement du sujet de recherche ⁽⁵⁵⁾.

50 Cf. Sonia SHAH, *Cobayes humains. Le grand secret des essais pharmaceutiques*, Paris, Demopolis, 2007, p. 225.

51 Cf. AMM, « Note explicative concernant le paragraphe 30 », Tokyo 2004, in www.wma.net/fr.../wg:doh_janvier2004_fr.pdf [12/02/2010].

52 Cf. David RODRIGUEZ-ARIAS, Grégoire MOUTEL, Christian HERVE (eds), *Recherche biomédicale et populations vulnérables*, Paris, L'Harmattan, 2006, p. 122.

53 Cf. Marie-Luce DELFOSSE, « Quoi de neuf à propos de l'expérimentation ? », pp. 4-5.

54 Cf. AMM, Déclaration d'Helsinki, « Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains », Séoul 2008, in www.wma.net/t/policy/b3.htm (consulté le 11/04/2014).

55 Helsinki VII, 22.

3. L'obligation d'enregistrer tout essai clinique dans une banque de données accessible au public avant l'inclusion du premier sujet de la recherche ⁽⁵⁶⁾. Cette nouvelle disposition répond à l'exigence de transparence récemment exprimée à la suite de plusieurs scandales concernant les essais cliniques.
4. La Déclaration contient aussi une disposition sur la recherche médicale utilisant des tissus ou des données d'origine humaine pour le prélèvement, l'analyse, le stockage et/ou l'utilisation future. Le consentement de la personne concernée est désormais requis pour le prélèvement, l'analyse, le stockage et/ou la réutilisation ⁽⁵⁷⁾. En effet, la constitution des banques de données en épidémiologie et en génétique a soulevé ces dernières années des préoccupations éthiques à propos desquelles la *Déclaration d'Helsinki* n'avait aucune disposition précise. Helsinki VII comble ce vide.
5. La note explicative de 2002 sur l'utilisation du placebo est intégrée dans le texte. Dans le cadre du traitement, lorsque l'intervention avérée n'existe pas ou s'avère inefficace, si le médecin doit recourir à une intervention non avérée qui offre une chance de sauver la vie, de rétablir la santé ou d'alléger les souffrances du patient, il devra solliciter aussi, outre le consentement du patient ou de son représentant légal, les conseils d'experts ⁽⁵⁸⁾.

Sur cette dernière question délicate, Helsinki VII reste dans la ligne du texte précédent. Cependant, elle s'écarte de la terminologie « meilleure méthode en usage » communément utilisée pour désigner le comparateur actif et adopte le terme « intervention courante avérée ». Mais le simple fait de changer le vocabulaire ne suffit pas, à lui seul, de répondre à des questions conflictuelles toujours ouvertes et radicales dans le cadre de la recherche dans des PED.

Après Séoul, les controverses ont continué à alimenter les débats sur la Déclaration. Pour prendre la mesure de la situation, l'AMM crée un groupe de travail qui, de 2009 à 2011, approfondit la réflexion sur le placebo. Après un processus de révision qui a duré deux ans (2011 à 2013), la 64^e Assemblée générale de l'AMM, à Fortaleza au Brésil en octobre 2013, adopte une nouvelle version de la Déclaration pour fêter sans doute le jubilé d'or de la Déclaration en juin 2014.

La nouvelle version, Helsinki VIII, comporte de nombreux changements, tant au niveau de la forme qu'à celui du contenu : Helsinki VIII est structurée en 12 sous-titres et 37 articles pour en faciliter la lecture. Le contenu a aussi changé. Notons l'abandon de la différence entre principes applicables à tous les

56 Cf. Helsinki VII, 19.

57 Cf. Helsinki VII, 25.

58 Cf. Helsinki VII, 35.

types de recherche médicale et principes additionnels pour la recherche médicale associée à des soins médicaux. Cet abandon souligne la volonté d'éviter

le 'malentendu thérapeutique' [...], par lequel un acte de recherche est pris par le patient pour un acte de soins [...] : le risque de confusion est plus élevé lorsque, la recherche étant combinée avec les soins, le cadre paraît ne pas avoir changé... ⁽⁵⁹⁾. Le terme « étude » est remplacé par le terme « recherche ».

Le nouveau texte prévoit une meilleure protection des sujets de recherche, des groupes et des personnes vulnérables participant à la recherche médicale. Il souligne davantage l'obligation des sponsors des recherches, des chercheurs et des pays hôtes de protéger les personnes impliquées dans la recherche. Aussi exige-t-il l'indemnisation des personnes ayant subi un préjudice au cours de la recherche. L'accès des populations et des personnes vulnérables aux bénéfices résultant de la recherche (connaissances, pratiques ou interventions) est souligné ; le protocole doit également mentionner les dispositions prévoyant l'accès à l'intervention testée après l'essai clinique. Autre nouveauté, l'enregistrement de toute recherche impliquant des êtres humains dans une banque accessible au public avant le recrutement de la première personne. Quant au paragraphe sur l'utilisation du placebo comme comparateur, il a subi des modifications mineures.

Conclusion

En 50 ans d'existence, la *Déclaration d'Helsinki* a accompli sa mission : donner des recommandations aux médecins sur la recherche portant sur des êtres humains. Au fil de révisions et des amendements, elle a connu des progrès et des reculs. Elle a été confrontée aux questions économiques sur lesquelles elle n'a pas pris. Elle demeure cependant toujours une référence incontournable et un rempart contre l'exploitation de la vulnérabilité des sujets de recherche, notamment les populations des PED, par une recherche internationale de plus en plus inspirée par la logique marchande et le profit. Dans ce contexte, le défi à relever consiste à concilier les diverses exigences en présence, à savoir la curiosité scientifique, la diversité des contextes et la divergence d'intérêts, le marché, le respect et la protection des sujets de recherche. Comment ? C'est là la grande question ⁽⁶⁰⁾. ■

59 Cf. Philippe AMIEL, *Des cobayes et des hommes. Expérimentation sur l'être humain et justice*, Paris, Les Belles lettres, 2011, p. 135.

60 Cf. Fernando HELLMAN, « L'histoire de la Déclaration d'Helsinki. Changements et controverses en matière d'éthique de la recherche », in <https://www.careb-accor.org/.../Declaration%20of%20Helsinki%20Ferna...> (consulté le 25 mai 2014).