

La Déclaration d'Helsinki: 50 ans après. Entre amendements et controverses

Egide Bula Milung Onion

La *Déclaration d'Helsinki* accomplit 50 ans d'existence en ce mois de juin 2014. En effet, elle a été adoptée pour la première fois par l'Assemblée générale de l'AMM¹ en juin 1964 à Helsinki. Depuis, ce texte a subi sept amendements auxquels sont jointes deux notes explicatives. Sa dernière révision date d'octobre 2013 à Fortaleza au Brésil. Cette dernière est le texte officiel et rend caduques les versions antérieures qui désormais ne doivent être utilisées qu'à des fins historiques.

À 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, nous rappelons brièvement un repère historique important, à savoir le *Code de Nuremberg*.

1. Le Code de Nuremberg

La 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 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, et ce, depuis le *Code de Nuremberg*.

Le *Code de Nuremberg* est avant tout un extrait de jugement du Tribunal Militaire Américain (TMA)² rendu, le 20 et 21 août 1947 à Nuremberg, contre vingt-trois médecins et cher-

cheurs nazis accusés de s'être livrés à grande échelle à des expérimentations barbares et abominables sur des prisonniers et des déportés de guerre dans les camps de concentration nazis³. Afin de fonder l'acte d'accusation, le TMA, buté contre un vide éthico-juridique, élabore dix principes définissant les conditions éthiques et légales de l'expérimentation médicale sur l'homme⁴. Ces dix principes seront désignés par la suite sous le nom de *Code de Nuremberg*. Le premier principe est énoncé en ces termes : «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. En effet, 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 est-il 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 la nécessité d'un encadrement⁶.

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



Docteur en
bioéthique

biomédicale s'intensifie et devient complexe; elle est éclaboussée par le scandale de thalidomide en 1962. 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 entre les mains des juristes d'autre part, adopte en juin 1964 après des années d'intenses discussions un document appelé la *Déclaration d'Helsinki*.

2. La *Déclaration d'Helsinki* (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, ce document 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: à Tokyo, octobre 1975; Venise, octobre 1983; Hong Kong, septembre 1989; Somerset West (Afrique du sud), octobre 1996; Edimbourg, 2000 à laquelle sont jointes deux notes explicatives (Washington en 2002 et Tokyo en 2004); à Séoul en octobre 2008 et enfin la dernière version en octobre 2013 à Fortaleza au Brésil⁸. 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. 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, son objectif principal est 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.

Ensuite, concernant le sujet de recherche, Helsinki I adopte une autre perspective que le 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 des malades comme sujets de recherche.

La *Déclaration* maintient l'exigence du consentement pour les deux types d'expérimentation, mais 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 éclairé, pourvu que les parents ou leurs représentants y consentent aussi. Le consentement doit être donné par écrit⁹.

On le voit donc, la recherche avec des mineurs sains (enfants) fait «l'objet d'un traitement contradictoire». Autorisée, elle est aussi interdite puisque 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 ressentie à l'égard de cette question¹⁰.

En résumé, à la différence du *Code de Nuremberg*, Helsinki I est l'œuvre des médecins et reflète la vision des médecins. Sa visée est thérapeutique, c'est pourquoi le médecin y occupe une place centrale. L'investigateur est seul devant sa conscience et avec sa bonne foi à évaluer la conformité de la recherche avec les principes éthiques édictés. Le besoin

de redéfinir les principes se fait sentir. Lors de l'Assemblée de Tokyo (1975), la révision du texte est à l'ordre du jour.

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

À Tokyo, en octobre 1975, la Déclaration est amendée, 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, c'est la 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. D'autre part, la recherche dont le but est purement scientifique et sans finalité directe à l'égard du patient; c'est la recherche biomédicale.

Helsinki II apporte des modifications qui permettent tant soit peu d'assainir la recherche médicale. D'abord, à la suite sans doute de la révélation du scandale de l'expérience de Tuskegee aux États-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 d'incapacité légale de ce dernier, notamment s'il s'agit de mineur, c'est son représentant légal qui donne le consentement, compte tenu des législations nationales. Ensuite, le protocole expérimental doit être soumis à un comité indépendant *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 et les recherches non conformes aux principes éthiques édictés seront interdites de publication. Puis, 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'environnement¹¹. Après Tokyo, la Déclaration subit 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 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 qu'il se conforme aux lois et règlements en vigueur dans le pays où s'effectuent les recherches.

L'exigence du consentement libre et éclairé est réaffirmée comme un des principes de base

Cet amendement a été vivement critiqué en raison de la possibilité ouverte de soumettre l'éthique médicale à l'arbitraire du pouvoir politique et d'autoriser des traitements inhumains ou dégradants¹². Enfin, en 1996, à Somerset West (Afrique du Sud), la Déclaration amendée réaffirme comme dans les précédentes versions 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 ceci: «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 de placebo, les Américains ont jugé la Déclaration trop contraignante. En effet, la FDA¹⁴ a toujours défendu le principe que la preuve de l'efficacité des 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 accablent

Helsinki V des critiques acerbes et mettent en cause le paragraphe II, 3.

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

Le débat sur l'utilisation du placebo comme comparateur est relancé davantage par la polémique autour des essais cliniques de l'AZT sur la transmission verticale périnatale du virus VIH financés par le NIH¹⁵ et menés en Asie et en Afrique en 1997.

À partir de 1998, l'AMA¹⁶ met les batteries en marche pour obtenir les modifications du paragraphe mis en cause afin d'éliminer les contraintes imposées à la recherche. Pour tenter de libérer celle-ci de la rigueur imposée par Helsinki V, sur demande des NIH, plusieurs chercheurs et spécialistes de bioéthique, conduits par Robert Levine¹⁷, participent à une conférence sur la recherche de standards éthiques. À l'issue de la conférence, une déclaration de consensus est publiée dans la revue *Lancet* et elle propose des modifications substantielles à apporter à la *Déclaration d'Helsinki*, notamment l'effacement de la distinction entre recherche thérapeutique et expérimentation, et l'introduction du double standard de soins¹⁸ comme passage obligé pour les essais cliniques à conduire hors des États-Unis.

L'introduction du double standard de soins signifierait que les patients des pays pauvres se seraient vu proposer «le meilleur traitement disponible» dans le contexte local au lieu 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. Ceci 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 protections; la codification des essais cliniques en quatre phases constitue la seule garantie de protection¹⁹. Que devien-

dront les patients des pays pauvres sinon de véritables cobayes de la recherche internationale?

Lors de sa réunion annuelle tenue en 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. C'est dans ce climat de tension que celle-ci se tiendra en octobre 2000.

5. Helsinki VI (2000)

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

5.1. Les amendements

Les amendements portent sur le destinataire de la Déclaration, la forme et le contenu. D'abord, la déclaration ne s'adresse plus seulement aux médecins, mais aussi aux «autres participants à la recherche sur les êtres humains». 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. Enfin, la Déclaration est présentée 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 y énoncées ne peuvent être affaiblies ou supprimées par aucune disposition nationale d'ordre éthique, légal et réglementaire. De la forme et de contenu du texte, outre l'introduction, celui-ci est restructuré en deux points: le premier point définit les principes fondamentaux applicables à toute forme de recherche médicale et le second les principes

applicables à la recherche combinée avec un traitement. Le nouveau texte abandonne la distinction entre recherche clinique et recherche non thérapeutique; une distinction contestée depuis des décennies. Celle-ci porte désormais sur Recherche/Soin²¹. Compte tenu de cette nouvelle distinction, il est possible qu'un médecin envisage l'usage compassionnel d'une méthode nouvelle ou non éprouvée comme intervention de dernière chance pour sauver la vie d'un patient ou soulager ses souffrances. Cet usage constitue une innovation thérapeutique qui ne relève pas de la recherche. La méthode en expérimentation doit faire, dans la mesure du possible, l'objet d'une recherche ultérieure pour évaluer sa sécurité et son efficacité²².

À propos de la protection de la santé et des droits des sujets de recherche, intervient la notion de vulnérabilité qui est envisagée de manière plus étendue qu'avant. Elle peut être économique, liée à l'état de santé, à l'incapacité de fait ou de droit. La Déclaration envisage des mesures de protection adaptée pour les catégories de personnes touchées par la vulnérabilité. Pour le respect du sujet juridiquement incapable de donner un consentement, mais en mesure d'exprimer son accord à la participation à l'étude, il est recommandé que son accord accompagne le consentement du représentant légal.

Quant aux 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: le financement de la recherche, l'appartenance institutionnelle des investigateurs, la survenue d'événements indésirables d'une certaine gravité et les éventuels conflits d'intérêts.

En ce qui concerne les modalités de comparaison dans les essais cliniques, la Déclaration réaffirme clairement l'obligation de comparer «avec les meilleures méthodes diagnostiques, thérapeutiques ou de prévention en usage»; elle limite la comparaison avec placebo

lorsqu'il n'existe pas de méthode éprouvée²³. 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 diminuer²⁴.

Enfin, la Déclaration introduit un article qui stipule que «des 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.

Comme on le voit donc, la version d'Edimbourg n'a pas retenu les amendements proposés par les Américaines. 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) demeure donc pour les comités d'éthiques du monde entier le texte officiel de référence pour le milieu de la recherche et les comités d'éthique.

5.2. Les répercussions aux États-Unis

La nouvelle version d'Helsinki a été mal accueillie aux États-Unis par les multinationales pharmaceutiques, le milieu de la recherche et les responsables de la santé publique, notamment le Département de la santé et des services humains. La déception fut totale. Fureur! Robert Temple déclara qu'il trouvait cette version «trop paternaliste», «scientifiquement et éthiquement incorrecte»²⁷.

Pour les Américains, avec les nouvelles exigences d'Helsinki VI, il devenait de plus en plus difficile de conduire les essais cliniques contre placebo pour confirmer l'efficacité d'une thérapie. Des compagnies pharmaceutiques américaines et britanniques Pfizer, Merck et GlaxoSmithKline tombées victimes de ces exigences avaient toutes eu des essais refusés²⁸. Les critiques étaient aussi formulées sur le fait que la restriction de l'utilisation de placebo frappait les recherches sur des mala-

La Déclaration envisage des mesures de protection adaptée pour les catégories de personnes touchées par la vulnérabilité

dies bénignes. Tout ceci a pour conséquence de ralentir le progrès des connaissances et de le rendre plus cher²⁹.

Or, il y avait un grand nombre d'essais contre placebo auxquels personne ne voulait renoncer. Comparer les nouveaux produits à un placebo semblait être le seul moyen de démontrer l'efficacité du médicament et de le commercialiser. Mais aucun américain n'aurait accepté de participer ou faire participer son enfant mourant à un essai contre placebo et de mettre sa vie en danger alors que des médicaments validés étaient disponibles. La solution était de se tourner vers les hôpitaux publics délabrés des PED³⁰ où les responsables attendent les retombées de la recherche en termes des financements et d'équipements, et les malades en détresse sanitaire une prise en charge sanitaire gratuite. Exporter la recherche dans le Sud signifie échapper à ce genre de tracasseries administratives lentes et couteuses qu'est l'application de standards éthiques universels³¹.

En outre, pour tenter de démanteler les restrictions d'Helsinki VI, les Américains décident de lancer une offensive dans trois directions: la formation en éthique dans les PED, le refus d'incorporer Helsinki VI dans sa réglementation et la pression sur l'AMM.

5.2.1. La formation en éthique dans les PED

Pour tenter de prendre la situation en mains, certaines organisations américaines se donnent comme mission de renforcer les moyens de contrôle des PED sur les protocoles de recherche dans l'optique américaine. Elles financent des formations en éthique, notamment en éthique de la recherche dans le cadre de la coopération³². C'est le cas en République démocratique du Congo de la coopération entre l'École 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. 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»³³. Et l'auteur d'ajouter: «Mais elle permettra peut-être d'avoir une perception plus claire des questions d'éthique»³⁴.

5.2.2. Le refus d'incorporer Helsinki VI dans la réglementation

La deuxième offensive consiste à refuser l'incorporation d'Helsinki VI dans la réglementation nationale régissant la recherche sur des sujets humains conduite à l'étranger. Tenez. Avant 2000, les NIH exigeaient que les chercheurs qui conduiraient des essais hors des États-Unis obtiennent l'autorisation des comités d'éthique américains³⁵ conformément aux *Lignes directrices internationales* de CIOMS³⁶. Mais à partir de 2000, on a assisté à un revirement spectaculaire de la position américaine.

En novembre 2000, la NBAC³⁷ faisait savoir qu'elle avait l'intention de renoncer à cette exigence. Une année après, dans un rapport provisoire sur les essais cliniques conduits dans les PED, la même commission américaine considérait que pour les recherches menées à l'étranger, les comités d'éthique étrangers étaient suffisants³⁸. En d'autres termes, l'évaluation éthique du pays initiateur du projet, à l'occurrence les États-Unis, n'était plus nécessaire; l'autorisation des pays hôtes étant jugée suffisante. En dépit du fait 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 éthique, 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. R. Levine notait avec satisfaction, rapporte Sonia Shah, que le rapport de la NBAC entendait informer le monde entier que les chercheurs américains ne se conformeront plus à la *Déclaration d'Helsinki* dans la version d'Edimbourg³⁹.

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 États-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»⁴⁰. En effet, elle considérait trop contraignants les nouveaux amendements limitant les essais cliniques avec placebo.

L'Agence américaine annonçait aux chercheurs que «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»⁴¹; 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»⁴². 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»⁴³. En avril 2008, elle a publié sa propre réglementation en la matière. Celle-ci énonçait que les études réalisées hors des États-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 contournement de la *Déclaration d'Helsinki*. Cette réglementation est entrée en vigueur en octobre 2008⁴⁴.

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 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 GCP ne formulent en revanche aucun principe éthique. Cette tâche revient fondamentalement à des directives éthiques»⁴⁵. En outre, l'ICH regroupe les autorités de régulation des médicaments et les compagnies pharmaceutiques du triangle États-Unis, Communauté 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.

«[...] sous la pression de l'industrie, l'Agence est devenue, au cours de la dernière décennie, la plus rapide du monde alors qu'elle était la plus lente»⁴⁶, c'est-à-dire qu'elle a relâché la rigueur. Lorsqu'il s'agit des essais cliniques menés hors des États-Unis, elle ferme davantage les yeux, pourvu que les résultats soient obtenus. En dehors des États-Unis, surtout dans les PED, tous les excès sont permis, pourrait-on dire.

5.2.3. La pression sur l'AMM

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. Au cours de l'automne 2001, la pression s'est intensifiée. En réponse aux critiques lui adressées, l'AMM fait marche en arrière et rédige, en automne 2002 à Washington, une note explicative sur l'article 29. 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;

- 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 durables⁴⁷.

«Clarification ou concession, comment interpréter cette note? S'il ne s'agissait que de la seconde situation évoquée, on y verrait une simple clarification coupant court à une lecture légaliste. C'est toutefois loin d'être le cas pour la première situation envisagée»⁴⁸. 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»⁴⁹. 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*⁵⁰. Abondant dans le même sens, G. Tangwa estimait que la *Déclaration d'Helsinki* qui avait été la 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 autant de temps ni d'argent⁵¹.

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 uniquement conséquentialistes qui ont pris le dessus sur les considérations déontologiques⁵², les considérations économiques sur les considérations éthiques. Ainsi donc, la *Déclaration d'Helsinki* accepte pour les pauvres ce qui est considéré immoral pour les riches; «une éthique à deux vitesses»; ce qui va à l'encontre de l'égalité prônée par les droits de l'homme⁵³.

Autre contestation américaine c'est celle formulée contre 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 d'efficacité. L'industrie pharmaceutique estimait cette garantie trop onéreuse dans le cadre des essais cliniques⁵⁴. En réponse aux critiques formulées, 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 devait 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 discuter⁵⁵. L'accès post-étude assoupli.

De concession en concession, l'AMM a fini par faire le jeu des multinationales pharmaceutiques. Depuis, beaucoup considéraient que la Déclaration ne reflétait plus le consensus international sur la recherche dans les PED⁵⁶.

Enfin, quel jugement porter? Pour les uns, la Déclaration révisée est une avancée, pour d'autres un affaiblissement. Quelle que soit l'appréciation, une chose est sûre: on s'aperçoit comment l'éthique médicale se trouve enserrée par 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 lequel est marqué par la fracture entre le Nord et le Sud⁵⁷. La controverse a continué jusqu'à la prochaine version d'Helsinki VI en 2008.

6. *D'Helsinki VII (2008) à Helsinki VIII (2013)*

À la 59^e assemblée générale de l'AMM tenue à Séoul, en octobre 2008, Helsinki VI est amendée pour prendre en compte les nouvelles questions éthiques soulevées ces dernières années, notamment par la recherche épidémiologique et la génétique. Les amendements ne sont pas notables. Signalons cependant quelques nouveautés.

D'abord, Helsinki VII s'adresse principalement aux médecins; un retour à la première fonction que l'AMM s'était assignée à sa création, à savoir donner des recommandations aux médecins; les autres participants à la re-

cherche médicale sont invités à adopter les principes énoncés⁵⁸. Ensuite, la Déclaration parle de l'opportunité de consulter les membres de famille ou les responsables de la communauté; elle reconnaît par ce fait 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 recherche⁵⁹.

Puis, l'obligation d'enregistrer tout essai clinique dans une banque de données accessible au public avant l'inclusion du premier sujet de la recherche⁶⁰. Cette nouvelle disposition répond à l'exigence de transparence récemment exprimée à la suite de plusieurs scandales concernant les essais cliniques.

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 réutilisation⁶¹. 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 le vide.

Enfin, la note explicative de 2002 sur l'utilisation du placebo est intégrée dans le texte. Dans le cadre de 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, rétablir la santé ou alléger les souffrances du patient, il devra solliciter aussi, outre le consentement du patient ou de son représentant légal, les conseils d'experts⁶². Sur cette 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. Des questions restées en suspens.

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), lequel a été marqué par des conférences, des consultations des Associations médicales nationales, des spécialistes et du public, une nouvelle version de la Déclaration est adoptée par la 64^e Assemblée générale de l'AMM, à Fortaleza au Brésil en octobre 2013, pour fêter sans doute le jubilé d'or de la Déclaration en juin 2014⁶³.

La nouvelle version, Helsinki VIII, comporte de nombreux changements, tant au niveau de la forme qu'au niveau du contenu. Tout d'abord au niveau de la forme, Helsinki VIII est structurée en 12 sous-titres et 37 articles pour faciliter la lecture. Ensuite, le contenu a changé aussi. Notons l'abandon de la différence entre principes applicables à tous les 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...»⁶³. 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.

Que conclure? En 50 ans d'existence la *Déclaration d'Helsinki* a accompli sa mission, à savoir donner des recommandations aux médecins sur la recherche portant sur des êtres humains. Au fil des révisions et d'amendements, elle a connu des progrès et des reculs. En outre, elle est confrontée aux questions économiques sur lesquelles elle n'a pas pris. Cependant, elle demeure 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 dictée par la logique marchande et le profit. Le défi à relever: 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 la grande question⁶⁴.

NOTE

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.

² Ne pas confondre le Tribunal Militaire Américain (TMA) avec le Tribunal Militaire International (TMI). Le premier fut un tribunal exclusivement américain, tandis que le second 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».

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

⁴ Cf. *Ibid.*, 158-166.

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

⁶ Cf. G. DURAND, *Introduction générale à la bioéthique. Histoire, concepts et outils* (Nouvelle édition), Fides, Québec 2005, 46; B. HALIOUA, *Les procès des médecins...*, 165.

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

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).

⁹ Cf. A.-M. FAGOT, «La protection du sujet humain: des déclarations aux directives», in *Médecine et expérimentation* (Les cahiers de bioéthique 4), Les Presses de l'Université Laval, Québec 1982, 100-101.

¹⁰ Cf. M.-L. DELFOSSE, «La recherche avec les enfants en Belgique: contexte normatif et enjeux éthiques», in M.-L. DELFOSSE - M.-H. PARIZEAU - J.-P. AMANN, *La recherche clinique avec les enfants: à la croisée de l'éthique et du droit: Belgique, France, Québec*, Les Presses de l'Université Laval, Québec 2009, 225.

¹¹ Cf. G. HOTTOIS, «Textes internationaux», in G. HOTTOIS - J.-N. MISSA, *Nouvelle encyclopédie de bioéthique. Médecine, environnement, biotechnologie*, De Boeck Université, Bruxelles 2001, 798.

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

¹³ HELSINKI V, II, 3.

¹⁴ Food and Drug Administration: Agence américaine de réglementation créée en 1906 et chargée de la sécurité des aliments et des médicaments.

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

¹⁹ Cf. *Ibid.*

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

²¹ Cf. M.-L. DELFOSSE, «Quoi de neuf à propos de l'expérimentation?», 3 in <http://groupechercheaction-sante.com/experimentationhumaine.htm>, [le 20/5/2014].

²² Cf. HELSINKI VI, 32.

²³ *Ibid.*, 29.

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

²⁵ HELSINKI VI, 30.

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

²⁷ ROBERT TEMPLE cité par S. SHAH, *Cobayes humains...*, 219.

²⁸ *Ibid.*, 224.

²⁹ Cf. *Ibid.*

- ³⁰ Cf. *Ibid.*, 220.
- ³¹ Cf. M. BOTBOL-BAUM, *Bioéthique dans les pays du Sud...*, 24.
- ³² Cf. D. J. ROTHMAN, «Les nouveaux cobayes...», 36-37.
- ³³ *Ibid.*, 37.
- ³⁴ *Ibid.*
- ³⁵ Cf. S. SHAH, *Cobayes humains...*, 221.
- ³⁶ CIOMS, *Lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains*, Genève, 2003, n. 3.
- ³⁷ NATIONAL BIOETHICS ADVISORY COMMISSION, créée en 1995 pour conseiller le gouvernement américain sur les questions éthiques concernant la biomédecine.
- ³⁸ Cf. S. SHAH, *Cobayes humains...*, 221-222.
- ³⁹ Cf. *Ibid.*, 223.
- ⁴⁰ *Ibid.*, 221.
- ⁴¹ D. RODRIGUEZ-ARIAS, G. MOUTEL, C. HERVE (eds), *Recherche biomédicale et populations vulnérables*, L'Harmattan, Paris 2006, 124.
- ⁴² P. KLEIST, «L'éthique en recherche à la croisée des chemins?», in *Forum Med Suisse*, 9/5 (2009), 95.
- ⁴³ D. RODRIGUEZ-ARIAS, G. MOUTEL, C. HERVE, *Recherche biomédicales et populations...*, 124.
- ⁴⁴ Cf. P. KLEIST, «L'éthique en recherche à la croisée...», 95.
- ⁴⁵ *Ibid.*
- ⁴⁶ M. ANGELL, *La vérité sur les compagnies pharmaceutiques. Comment elles nous trompent et comment les contrecarrer*, Le mieux-être, Montebello 2005, 66-67.
- ⁴⁷ AMM, «Note explicative concernant le paragraphe 29», Washington 2002, in P. CHIPPAUX, *Pratique des essais cliniques en Afrique*, IRD, Paris 2004, 275.
- ⁴⁸ B. KEATING, «L'éthique de la recherche et l'usage du placebo: un état de la question au Canada», in *Médecine/Sciences*, 1/20 (janvier 2004), 124.
- ⁴⁹ *Ibid.*
- ⁵⁰ Cf. D. RODRIGUEZ-ARIAS, G. MOUTEL, C. HERVE, *Recherche biomédicale et populations...*, 121.
- ⁵¹ G. B. TANGWA cité par D. RODRIGUEZ-ARIAS, G. MOUTEL, C. HERVE, *Recherche biomédicale et populations...*, 121.
- ⁵² Cf. *Ibid.*
- ⁵³ M. ANGELL, «The ethics of clinical research in the Third World», *N Engl Med*, 337/1 (1997) cité par *Ibid.*
- ⁵⁴ Cf. S. SHAH, *Cobayes humains...*, 225.
- ⁵⁵ Cf. AMM, «Note explicative concernant le paragraphe 30», Tokyo 2004, in www.wma.net/fr.../wg:doh_janvier2004_fr.pdf [12/02/2010].
- ⁵⁶ Cf. D. RODRIGUEZ-ARIAS, G. MOUTEL, C. HERVE, *Recherche biomédicale et populations...*, 122.
- ⁵⁷ Cf. M.-L. DELFOSSE, «Quoi de neuf à propos de l'expérimentation?», 4-5.
- ⁵⁸ Cf. AMM, «Déclaration d'Helsinki, Séoul 2008. Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains» 2, in [www.wma.net /f/policy/b3.htm](http://www.wma.net/f/policy/b3.htm) [le11/03/2009].
- ⁵⁹ HELSINKI VII, 22.
- ⁶⁰ Cf. *Ibid.*, 19.
- ⁶¹ Cf. *Ibid.*, 25.
- ⁶² Cf. *Ibid.*, 35.
- ⁶³ Cf. P. AMIEL, *Des cobayes et des hommes. Expérimentation sur l'être humain et justice*, Les Belles lettres, Paris 2011, 135.
- ⁶⁴ Cf. F. 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...> [le 25 mai 2014].