DIRECTIVES INTERNATIONALES PROPOSEES

pour

la Recherche biomédicale
impliquant des Sujets humains

Projet conjoint de
l'Organisation mondiale de la Santé

et du

Conseil des Organisations internationales
des Sciences médicales

CIOMS

Genève, 1982

R 1083

Ce projet conjoint OMS/CIOMS a bénéficié du soutien généreux de l'Office central suédois pour l'Aide au Développement international (Suède), du Centre de Recherches pour le Développement international (Canada), de la Fondation Ford (Etats-Unis d'Amérique), de la Fondation Rockefeller (Etats-Unis d'Amérique), du Ministère fédéral de la Recherche et de la Technologie (République fédérale d'Allemagne), du Population Council (Etats-Unis d'Amérique) et de la Fondation Sandoz (Etats-Unis d'Amérique).

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 1

EXPOSE GENERAL 2

Considérations spéciales concernant la recherche dans les pays en développement 3

Consentement éclairé 4

Contrôle prospectif indépendant 9

Indemnisation en cas d'accident 11

DIRECTIVES PROPOSEES 12

PREAMBULE 12

DECLARATIONS INTERNATIONALES 13

CONSENTEMENT DES SUJETS 14

- Enfants 14
- Femmes enceintes et mères allaitantes 15
- Malades mentaux et déficients mentaux 15
- Autres groupes sociaux vulnérables 15
- Sujets dans les communautés en développement 15
- Recherche au niveau communautaire 16

PROCEDURES D'APPRECIATION 16

- Evaluation de l'innocuité 16
- Comités d'appréciation éthique 17
- Informations exigées des chercheurs 18

RECHERCHE PARRAINEE DE L'EXTERIEUR 18

INDEMNISATION DES SUJETS DE RECHERCHE EN CAS D'ACCIDENT 19

CARACTERE CONFIDENTIEL DES DONNEES 20

DECLARATION D'HELSINKI révisée par l'Assemblée médicale mondiale, Tokyo, 1975 21

Chercheurs principaux et Conseillers spéciaux pour le projet 25

Consultants pour le projet 26

Liste des principaux documents préparés pour le projet 29

INTRODUCTION

Le CIOMS a constitué au cours des années la tribune où étaient débattus les problèmes d'éthique que pose à la pratique médicale l'application des nouvelles connaissances scientifiques et techniques.

Les directives internationales maintenant proposées pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains résultent d'une étude que le CIOMS a mise en route en 1976 avec la collaboration de l'OMS. Elles sont le fruit d'une série de consultations avec des experts représentant des milieux les plus divers et s'inspirent des observations formulées par les administrations sanitaires et les facultés de médecine de nombreux pays en développement en réponse à un questionnaire qui leur avait été adressé. Dans leur version initiale, ces directives ont bénéficié en 1980 des commentaires d'un groupe de travail ad hoc OMS/CIOMS, du Comité consultatif de la Recherche médicale et d'une Table ronde du CIOMS organisée à Mexico.

Les principes éthiques fondamentaux qui président à la conduite des recherches biomédicales impliquant des sujets humains et sur lesquels reposent les présentes directives sont énoncés dans la Déclaration d'Helsinki de l'Association médicale mondiale telle qu'elle a été révisée par la Vingt-neuvième Assemblée médicale mondiale à Tokyo en 1975. Ces directives, qui ont été établies sous la forme d'un exposé général suivi de recommandations précises, sont destinées à indiquer comment ces principes peuvent être appliqués d'une manière efficace, en particulier dans les pays en développement, compte tenu des conditions socio-économiques, de la législation nationale et des règlements administratifs.

Sous leur forme actuelle, les directives ont été approuvées par le Comité exécutif du CIOMS à sa Cinquante-sixième session en septembre 1981 et par le Comité consultatif OMS de la Recherche médicale à sa Vingt-troisième session en octobre 1981, et il a été recommandé de les distribuer largement à titre consultatif aux ministères de la santé, aux conseils de la recherche médicale, aux facultés de médecine, aux organisations non gouvernementales compétentes et aux revues médicales, ainsi qu'à toutes autres institutions intéressées, y compris les sociétés pharmaceutiques se livrant à des travaux de recherche.

Le meilleur accueil sera réservé aux observations concernant ces directives, lesquelles devront être communiquées à l'adresse suivante:

Dr Zbigniew Bankowski
Secrétaire exécutif
CIOMS
a/s OMS
CH-1211 Genève 27

EXPOSE GENERAL

L'application généralisée de la méthode scientifique expérimentale à la recherche biomédicale est l'oeuvre de ce siècle. Certes, nombre de découvertes fondamentales ont été faites antérieurement, mais le progrès continu que connaissent les soins aux malades et la médecine préventive grâce à l'application de principes scientifiques à la pratique médicale prouve incontestablement la valeur des techniques contemporaines de recherche biomédicale.

Nombre de travaux, qu'il s'agisse de recherches fondamentales ou de développement, peuvent être effectués avec succès sur des modèles animaux. Toutefois, on ne peut encore considérer que ces modèles constituent des indicateurs totalement fiables des réactions physiologiques, pharmacologiques ou toxicologiques humaines et il faut bien, en fin de compte, que toutes les nouveautés en matière de diagnostic, de prophylaxie et de thérapeutique soient évaluées sur des sujets humains.

Jusqu'ici, ces études ont porté sur des maladies d'intérêt général et ont été menées essentiellement dans des pays à haut niveau de développement. Toutefois, maintenant que la nécessité d'une collaboration technique accrue avec les pays en développement est largement admise et que l'on se rend compte des avantages considérables qu'aurait la maîtrise des maladies transmissibles, de la malnutrition et de la croissance démographique effrénée qui sont aujourd'hui endémiques dans ces régions, on peut s'attendre à ce que davantage de travaux de recherche médicale appliquée soient désormais entrepris dans ces pays.

Des pressions imprévues peuvent aussi s'exercer pour que des recherches sans rapport avec les priorités locales soient transférées dans ces régions. Etant donné que le coût de la recherche et du développement devient rédhibitoire dans les pays développés, il n'est pas improbable qu'on assiste à une accentuation de la tendance à entreprendre les travaux là où ils peuvent être menés à bon compte et avec un minimum de restrictions.

Il importe donc d'examiner si, dans les pays développés et en développement, la législation et les dispositions administratives en vigueur assurent effectivement la protection de la personne et des droits des sujets impliqués dans la recherche biomédicale, conformément aux principes éthiques édictés dans la Déclaration d'Helsinki adoptée par l'Association médicale mondiale, telle qu'elle a été révisée par la Vingt-neuvième Assemblée médicale mondiale en 1975. Puisqu'en dernière analyse c'est du chercheur qu'il dépend que la recherche biomédicale sur des sujets humains soit conduite dans des conditions conformes à l'éthique, il faut faire en sorte que l'enseignement médical sensibilise les étudiants à cet impératif.

CONSIDERATIONS SPECIALES CONCERNANT LA RECHERCHE DANS LES PAYS EN DEVELOPPEMENT

Les aspects éthiques de la recherche impliquant des sujets humains sont en principe identiques quel que soit le lieu où les travaux sont menés: ils ont trait au respect de la dignité humaine et à la protection des droits et de la santé des sujets humains. L'évaluation des risques encourus est la préoccupation majeure. Cependant, un certain nombre de considérations accessoires sont particulièrement importantes pour les travaux entrepris dans les pays en développement.

Parrainage extérieur: Les recherches menées dans les pays en développement sont souvent parrainées, et quelquefois administrées ou conduites par des organismes extérieurs - organisations internationales, organismes de financement nationaux, fondations, conseils de la recherche, universités et firmes pharmaceutiques - dont l'activité repose sur la recherche.

Le soutien de ces organismes est essentiel pour promouvoir des recherches d'une envergure suffisante dans le monde en développement; toutefois, un parrainage extérieur peut avoir certaines conséquences qui méritent une évaluation préliminaire minutieuse:

- l'étude peut servir des intérêts extérieurs plutôt que locaux;
- les chercheurs et les organismes de parrainage étrangers peuvent ne pas être suffisamment éclairés sur les moeurs, les coutumes et les systèmes juridiques locaux;
- l'absence de tout engagement à long terme vis-à-vis des sujets impliqués dans les travaux de recherche et le rapatriement des personnels en mission une fois leur tâche terminée peuvent susciter des déceptions au niveau local;
- une certaine irresponsabilité peut se manifester qui empêche les sujets d'obtenir réparation en cas d'accident.

On peut souvent surmonter ces difficultés en essayant, dans la mesure du possible, de faire en sorte que la recherche patronnée de l'extérieur s'effectue par l'intermédiaire d'une institution locale ou en collaboration avec elle et en s'engageant concrètement vis-à-vis du pays hôte et de sa communauté scientifique par l'offre de services (par exemple formation, etc.). Quoi qu'il en soit, le personnel médical national est rare dans les pays en développement et il constitue une ressource extrêmement précieuse. Il n'est donc pleinement justifié d'affecter les personnels hautement qualifiés à des activités de recherche que lorsque les objectifs concordent sans ambiguïté avec des questions importantes d'intérêt local.

Evaluation des risques et des avantages: Peu de pays en développement possèdent les moyens ou les compétences - notamment en toxicologie ou en pharmacologie clinique - nécessaires pour appuyer l'arsenal réglementaire complexe jugé obligatoire dans les pays industrialisés pour la mise au point de médicaments nouveaux. Or, il est essentiel que les médicaments pouvant être efficaces contre les maladies endémiques dans ces pays soient testés sur les populations

à risque. Les décisions concernant les essais, puis l'utilisation de ces médicaments devront tenir compte des expériences et des points de vue locaux et être dirigées vers des solutions réalisables plutôt que vers des idéaux inaccessibles. La communauté elle-même devrait être équitablement représentée dans la planification de ces études, mais les mécanismes consultatifs internationaux pourraient aider les pays en développement confrontés à ces responsabilités.

Il arrive souvent, en particulier dans le monde en développement, que la maladie étudiée et le traitement à l'essai comportent l'un et l'autre des risques. Sans une évaluation complète de ces risques, aucune investigation sur des sujets humains n'est justifiable. Les interventions qui sont proposées doivent être justifiées par les objectifs que l'on déclare vouloir atteindre. Le protocole expérimental doit offrir toutes les protections possibles aux sujets et faire en sorte qu'un résultat statistiquement valable puisse être obtenu à partir d'un nombre minimum de sujets. Quand les essais sont durables et conduits en double aveugle, on peut préserver les intérêts des malades en déterminant à l'avance des circonstances justifiant la non-application des conventions et en faisant en sorte qu'un biostatisticien suive l'évolution de la situation et avise le chercheur de tout facteur justifiant l'arrêt prématuré de l'essai.

Les sujets n'ayant pas accès aux services médicaux devront bénéficier du traitement de la maladie survenue en liaison avec l'essai; chaque fois que possible, tout nouveau traitement dont la valeur aura été établie devra rester à la disposition de la communauté dans laquelle il aura été essayé.

CONSENTEMENT ECLAIRE

La participation d'êtres humains, en tant que sujets, à la recherche biomédicale doit être subordonnée, dans toute la mesure possible, à la possibilité pour eux d'y consentir librement et en toute connaissance de cause, en conservant toute latitude de s'y soustraire à n'importe quel moment sans crainte de préjudice. Il n'existe pas d'autre moyen de protéger efficacement le libre arbitre de l'individu et de faire en sorte que la recherche clinique soit admise par l'opinion publique.

Il y a néanmoins des circonstances dans lesquelles la procédure de consentement n'offre qu'une protection imparfaite des sujets:

- certaines catégories importantes de personnes, notamment les enfants et les débiles mentaux, sont incapables de donner un consentement ayant valeur légale. En outre, il peut être difficile d'écarter tout soupçon de coercition ou d'exploitation lorsque les sujets proviennent d'un groupe d'individus qui, directement ou indirectement, se trouvent dans une situation de dépendance ou de subordination vis-à-vis du chercheur;
- il peut arriver que, par mégarde ou pour toute autre raison, on donne au sujet des assurances injustifiées à propos des risques ou des désagréments qu'il encourt et qu'on obtienne son consentement en lui offrant une récompense ou une autre gratification dépassant la compensation qu'il

est raisonnablement en droit d'attendre. Il faut poser en principe que le consentement doit servir à protéger les intérêts du sujet et non à réduire la responsabilité légale du chercheur;

- il peut être impossible de fournir une information complète sur la totalité des risques découlant de la participation à une étude. Des effets nocifs peuvent survenir que le chercheur n'avait pas prévus ou qui étaient peut-être tout à fait imprévisibles. Plus souvent, le sujet potentiel peut être incapable de saisir correctement les implications de la proposition. Les notions mêmes d'évaluation expérimentale d'une thérapeutique sont étrangères à certaines communautés et incompatibles avec leurs préceptes culturels. Dans ce cas, le consentement ne traduit rien d'autre que la confiance dans le jugement du chercheur.

L'idéal serait que chaque sujet d'expérimentation en puissance possède une aptitude intellectuelle et une perspicacité qui lui permettent de donner un consentement éclairé valable et d'exercer en toute indépendance son libre arbitre quant à son degré de participation sans craindre la discrimination; toutefois, imposer de tels préalables au recrutement des sujets d'expérience reviendrait à renoncer à nombre de travaux de recherche, notamment à ceux qui sont entrepris dans l'intérêt de collectivités défavorisées ou de minorités vulnérables commes les enfants et les malades mentaux.

Il est donc primordial de voir si les recherches utilisant de tels sujets peuvent se justifier et, dans l'affirmative, par quels moyens l'on peut assurer la protection de la personne humaine en faisant en sorte que les travaux restent conformes aux principes de l'éthique.

Recherche impliquant des enfants

Les enfants ne doivent jamais participer comme sujets à des recherches que l'on pourrait tout aussi bien effectuer sur des adultes.

Toutefois, dans nombre de cas, les résultats de recherches effectuées sur des adultes ne peuvent être extrapolés directement à des sujets plus jeunes. Les adaptations physiologiques qui se produisent au cours du passage de la vie intra-utérine à la vie extra-utérine ont un caractère unique. Par ailleurs, la physiologie et la pathologie des processus physiques et mentaux et en particulier de la croissance, de la maturation et de la dégénérescence sont manifestement liées à l'âge.

Un certain nombre de maladies importantes de l'enfant interdisent pratiquement tout espoir de survie à l'âge adulte. Quant aux nourrissons, ils sont particulièrement vulnérables à des affections comme les diarrhées, la malnutrition et le paludisme, généralement mieux tolérés par les adultes. Il y a peu de chance que l'on puisse améliorer le traitement de ces infections si l'on se prive des résultats que peuvent fournir des recherches sur les populations à risque. Plus couramment toutefois, des essais sont entrepris sur les enfants simplement et nécessairement pour déterminer les posologies applicables à des médicaments de valeur attestée chez les adultes. Même dans le cas de médicaments ou de vaccins destinés aux enfants, les essais d'innocuité et d'efficacité sur les adultes doivent être bien avancés avant qu'on

puisse envisager des essais sur des sujets plus jeunes. Il n'y a toutefois rien à gagner à retarder indûment ces essais lorsqu'ils sont justifiés, faute de quoi les médicaments seront commercialisés et administrés à des enfants sans qu'on ait pu bénéficier des connaissances qu'auraient fournies des études cliniques correctement conçues.

Dans ces conditions, on ne peut plus soutenir que les recherches thérapeutiques ou non thérapeutiques sur les enfants aient un caractère intrinsèquement contraire à l'éthique. Dans la grande majorité des cas toutefois, on ne saurait admettre une intervention qui présente un risque pour la santé ou laisse prévoir la possibilité de troubles psychologiques, de malaises ou de douleurs physiques excessifs.

Il ne saurait être question de recourir à des techniques agressives sans une solide justification, même lorsqu'il s'agit de prélever du sang chez des enfants; toutefois des quantités minimes de liquide biologique ou de tissus peuvent souvent être prélevées à l'occasion et sans danger aucun à des fins de recherche, lorsqu'on a besoin de ce matériel dans un but diagnostique ou thérapeutique. La même réserve vaut pour l'utilisation des rayons X ou des radio-isotopes à des fins de recherche. La Commission internationale de protection radiologique estime toutefois qu'une irradiation peut se justifier dans les cas où la dose cumulée totale reste dans les limites de variation de l'exposition naturelle.

A de rares exceptions près - par exemple lorsqu'il faut choisir entre deux thérapeutiques d'urgence - la coopération et l'accord des parents ou des tuteurs sont essentiels quand un enfant est pris comme sujet de recherche; si possible, on obtiendra également le consentement éclairé de l'enfant. Dans toute la mesure possible, le consentement devra être considéré comme une décision de la famille.

Recherche impliquant des femmes enceintes et des mères allaitantes

On ne saurait admettre qu'un foetus soit exposé délibérément aux conséquences incertaines d'un acte expérimental sans rapport avec la grossesse, sauf dans le cas où la vie de la mère est en jeu. Pour éviter tout risque de lésion foetale, il y a souvent intérêt à exclure expressément des études cliniques toute femme enceinte, ou pouvant le devenir. Des considérations analogues prévalent notamment pour les essais de médicaments dans le cas des mères allaitantes.

A l'heure actuelle, la connaissance des effets tératogènes possibles des médicaments en cours de mise au point repose exclusivement sur les résultats de l'expérimentation animale. Les informations directes sur les dangers qu'ils peuvent présenter pour le foetus humain ne peuvent provenir que de données épidémiologiques obtenues ultérieurement dans les conditions habituelles d'emploi.

Les recherches qui visent spécifiquement à assurer une grossesse normale appellent d'autres considérations. Néanmoins, des modifications tératogènes

et cancérogènes latentes ont été signalées chez les individus exposés in utero à des hormones administrées à des fins tant diagnostiques que thérapeutiques. La nécessité s'impose donc d'entreprendre une étude préliminaire exhaustive et de charger une instance indépendante et digne de créance d'étudier les conséquences néfastes possibles de tout acte expérimental impliquant des femmes enceintes.

Recherche impliquant des malades mentaux

La recherche médicale a fait bénéficier les malades mentaux de nouveaux médicaments psychotropes, qui ont réduit la morbidité due aux psychoses, la mortalité par dépression, et la nécessité d'internements de longue durée.

Comme les maladies psychiatriques de l'homme ne se produisent pas chez l'animal et que de nombreux agents psychotropes modifient peu le comportement et l'humeur des sujets normaux, on ne peut généralement avoir une idée précise des vertus thérapeutiques de ces substances qu'en procédant à des études sur des sujets humains provenant de groupes de patients bien définis.

Certes, le consentement donné librement et en pleine connaissance de cause doit rester l'objectif idéal dans toute recherche impliquant les sujets humains, mais l'aptitude des schizophrènes, des malades gravement déprimés, des débiles mentaux à remplir cette condition se trouve inévitablement compromise, et peut même parfois être totalement inexistante. Dans certains cas, on pourra demander à un deuxième médecin d'évaluer la capacité du malade à exprimer son consentement avant de décider s'il est en mesure d'être utilisé comme sujet d'expérimentation. La participation des malades devra être subordonnée, le cas échéant, à l'obtention du consentement du tuteur légal.

Recherche impliquant des prisonniers

Les services de prisonniers se proposant comme sujets de recherches biomédicales sont utilisés dans très peu de pays, et même dans ceux-ci ils sont controversés.

Les tenants de l'utilisation de prisonniers soutiennent que ces sujets sont particulièrement appropriés dans la mesure où ils vivent dans un environnement physique - et même psychologique - standard, où ils ont le temps de participer à des expérimentations de longue durée, ce qui n'est pas le cas pour les populations socialement actives, et considèrent eux-mêmes leur participation comme un moyen d'échapper à l'ennui de la vie de prison ou de démontrer leur valeur sociale et de gagner un peu d'argent.

Les opposants répondent que le consentement des membres d'une population de prisonniers ne peut être valable dans la mesure où il est influencé par l'espoir d'avantages, tels qu'une libération anticipée, qu'il est donc acheté et non donné librement.

Bien que l'utilisation de prisonniers pour la recherche biomédicale ne soit pas exclusivement interdite par les déclarations internationales, à condition

que les précautions voulues soient prises, les arguments proposés des deux côtés ont leur valeur et ces appréciations éthiques contradictoires ne peuvent constituer la base d'une recommandation internationale. Cela dit, dans les cas où l'utilisation de prisonniers comme sujets de recherche est toléré, il peut être bon d'édicter des règlements spéciaux assurant le contrôle des projets par des autorités indépendantes.

Recherche au niveau communautaire

La dispensation de soins prophylactiques de base au niveau communautaire constitue le but et la raison d'être de tout service de santé publique. En outre, on accorde souvent à ces mesures force de loi en arguant que toute atteinte accidentelle aux libertés individuelles est indiscutablement compensée par l'avantage qui en résulte pour l'ensemble de la collectivité. Dans certains cas, ces soins impliquent l'exposition collective ou individuelle à des substances biologiquement actives. La vaccination obligatoire et la mise en oeuvre de programmes de lutte antivectorielle en offrent des exemples évidents; l'adjonction d'iodure au sel de table, de vitamines aux denrées de base, de nitrites aux produits carnés et de fluorure à l'eau du réseau public d'approvisionnement montre la portée de ce genre de mesures. Les avantages en sont incontestables, mais l'appréhension qui se manifeste à l'égard des risques - hypothétiques ou manifestes - qu'elles pourraient présenter, les a fait quelquefois mal accueillir.

Si l'on convient qu'une politique interventionniste en matière de santé publique constitue l'une des fonctions du gouvernement, il importe qu'une autorité responsable, mais aussi la collectivité tout entière, admettent la nécessité d'une évaluation et d'une surveillance des répercussions de ces mesures dès le stade de la planification. Pour obtenir une estimation fiable des résultats, tant bénéfiques que néfastes, il faut généralement procéder à des observations sur un nombre considérable de sujets. De plus, ces effets peuvent n'être mesurables que sous forme d'une réponse collective et il peut être nécessaire de procéder initialement à des comparaisons entre des collectivités traitées et non traitées pour pouvoir les mettre en évidence.

Ces considérations prennent toute leur force dans de nombreux pays en développement où seuls les essais comparatifs en situation réelle entrepris au niveau communautaire offrent un moyen pratique de définir objectivement les politiques relatives à des questions aussi diverses que les besoins nutritionnels, la réglementation en matière de protection de l'environnement et/ou d'hygiène du travail, les programmes de vaccination et autres mesures de lutte contre les maladies transmissibles.

Lorsqu'il est impossible d'obtenir de chaque individu participant à une étude de terrain un consentement raisonnablement éclairé, les investigations ne devraient être menées que sur la base d'une évaluation minutieuse, d'avis techniques compétents et d'une procédure acceptable pour la délégation par chaque individu de son consentement à une instance représentative indépendante chargée de veiller aux intérêts de la collectivité.

La procédure exacte de délégation du consentement dépendra de la philosophie politique, de la nature des institutions gouvernementales et professionnelles et de leurs relations, du degré de centralisation administrative, de la structure sociale, des précepts culturels, du degré de complexité des communautés directement impliquées. La responsabilité de ces études au niveau communautaire doit incomber, directement ou indirectement, aux services publics. Compte tenu des difficultés inhérentes à ce type de recherches, elles ne devraient être envisagées que lorsque l'attente d'un avantage pour la communauté est bien fondée et lorsque des études à plus petite échelle ne pourraient donner de résultat concluant.

Contrôle prospectif indépendant

L'application limitée de la procédure du consentement éclairé et les risques d'abus qu'elle implique font qu'elle ne saurait être considérée comme le seul moyen de protéger les droits et la personne des sujets d'expérimentation; d'ailleurs elle est totalement impuissante lorsque la population dont les sujets sont issus se trouve être particulièrement vulnérable.

Même lorsqu'on peut obtenir un consentement valable, il faut que les sujets et le chercheur aient l'assurance que l'étude est sanctionnée par des avis représentatifs émanant de milieux professionnels et non professionnels. D'où la nécessité de procéder à un contrôle prospectif impartial et indépendant de tous les protocoles afin d'établir que les conditions suivantes sont remplies:

- les recherches visent à un progrès justifiable des connaissances biomédicales conformément aux intérêts et aux priorités de la communauté;
- les interventions se justifient par les objectifs visés; les données requises ne peuvent être obtenues sur des modèles animaux et l'étude est conçue en vue d'obtenir lesdites données en utilisant aussi peu de sujets que possible et en les exposant à un minimum de risques et de désagréments;
- le chercheur responsable possède les qualifications, l'expérience et les moyens voulus pour que les travaux soient menés à tous égards avec la discrétion qui s'impose et les précautions nécessaires pour protéger la sécurité des sujets;
- la recherche documentaire et les études expérimentales préliminaires voulues ont été entreprises pour définir, dans la mesure du possible, les risques encourus par les participants;
- tous les efforts seront faits pour informer les sujets des objectifs de l'étude et des conséquences de leur participation, notamment en ce qui concerne les risques et désagréments prévisibles;
- toute disposition prise en vue de déléguer un consentement est dûment justifiée, et des garanties suffisantes sont données pour que les droits des sujets ne soient en aucun cas violés;
- des mesures appropriées seront prises pour assurer le caractère confidentiel des résultats obtenus.

L'effectif, la composition et le mandat des commissions d'appréciation éthique existantes varient dans de larges limites. Cependant, la représentation repose en général sur deux principes:

- Les commissions doivent faire preuve de compétences et de jugement sur le plan technique afin de tenter de concilier les conséquences physiques et psychologiques de la participation à l'expérience avec l'intérêt des sujets et les objectifs de l'étude.
- Elles ont intérêt à faire une place à l'opinion de personnalités non scientifiques respectées de manière à assurer un représentation effective de la communauté aussi bien que des milieux médicaux.

Lorsque les fonctions administratives sont très centralisées et que les activités de recherche sont essentiellement ou exclusivement regroupées dans des centres spécialisés officiels, on peut instituer un système de contrôle intégré national. En adjoignant à la commission centrale un certain nombre de sous-commissions appropriées, celle-ci pourra disposer de la gamme complète des compétences spécialisées nécessaires à l'évaluation de toutes les données techniques concernant la sécurité des interventions proposées ainsi que leurs aspects éthiques.

Lorsque les activités de recherche sont menées de manière plus diffuse au sein de la communauté médicale, il est nécessaire de dissocier ces deux fonctions. Là aussi, lorsqu'il s'agit d'émettre un jugement technique faisant autorité sur l'innocuité et l'efficacité des nouveaux médicaments ou dispositifs essayés, c'est un comité central d'experts qui constitue encore la meilleure formule, encore que cette instance risque de ne pas être en mesure d'examiner les nombreux protocoles expérimentaux émanant des chercheurs qui travaillent sous son égide. En tout état de cause, des comités périphériques opérant au niveau institutionnel ou régional sont essentiellement mieux placés, par leur connaissance et leur compréhension des facteurs locaux, non seulement pour apprécier les aspects éthiques des travaux individuels, mais encore pour continuer, après l'examen initial, de s'intéresser aux aspects éthiques des projets, en les suivant, en recevant des rapports de situation ou en exigeant un examen périodique complémentaire.

Dans nombre de pays, c'est sous l'égide des pouvoirs publics que se sont organisées des commissions d'appréciation éthique. Toutefois, il incombe aux organisations professionnelles de recommander des normes de fonctionnement appropriées et de jouer un rôle harmonisateur. En particulier, les organisations représentatives de pédiatres, de psychiatres et de nombreuses autres spécialités cliniques sont dans une situation privilégiée pour s'attaquer aux problèmes que pose l'utilisation en recherche d'individus incapables de donner un consentement éclairé. Les organismes de parrainage, qui sont directement intéressés à la mise au point et au maintien de normes éthiques acceptables, ne sont pas les moins bien placés pour exiger les preuves matérielles d'un contrôle par une commission indépendante avant tout financement.

INDEMNISATION EN CAS D'ACCIDENT

Il est rare que des accidents entraînant une incapacité grave ou la mort surviennent lors de recherches à visée médicale impliquant des sujets humains. En cas de survenue d'un tel accident, le sujet ou les personnes à sa charge peuvent recevoir un versement à titre gracieux ou engager des poursuites devant un tribunal pour cause de négligence. Dans un cas comme dans l'autre, l'issue est incertaine et le litige qui risque de se prolonger et de s'envenimer rapidement peut nuire de manière excessive à la réputation du chercheur.

Ces dispositions sont généralement considérées comme insuffisantes et inadaptées dans la plupart des cas et l'on a récemment plaidé en faveur d'autres systèmes que plusieurs pays ont d'ailleurs institués. Ils reposent sur l'un ou l'autre des deux principes suivants:

- responsabilité envisagée de façon stricte, qui est déterminée par les tribunaux, non pas sur la base de la négligence, mais uniquement de la capacité du plaignant de prouver l'existence d'une relation de cause à effet;
- indemnisation sans qu'il y ait faute, qui permet au plaignant de se retourner contre une caisse d'assurance alimentée par des fonds publics ou privés et administrée par un conseil d'arbitrage.

L'idéal, sauf peut-être lorsqu'une sanction pénale est jugée appropriée en cas de négligence grave, serait que toute incapacité soit indemnisée de manière équitable quelle qu'en soit la cause. Il est probable que cet objectif ne pourra pas être atteint dans un avenir prévisible dans la plupart des pays. Quoi qu'il en soit, la justice naturelle exige que tout sujet faisant l'objet de travaux de recherche médicale ait automatiquement droit à une indemnisation raisonnable et rapide pour tout préjudice subi du fait de sa participation aux travaux. Cette disposition entraînera inévitablement des abus, mais cela ne diminue en rien l'obligation de protéger convenablement ceux qui par altruisme ont accepté de se mettre au service de la collectivité.

DIRECTIVES PROPOSEES

PREAMBULE

Toute innovation dans la pratique médicale suppose une bonne compréhension des processus physiologiques et pathologiques en cause et doit nécessairement être essayée pour la première fois sur des sujets humains. C'est en ce sens qu'est utilisée l'expression "recherche impliquant la participation de sujets humains".

Le champ de ces recherches est vaste puisqu'il couvre:

- les études d'un processus physiologique, biochimique ou pathologique ou de la réponse à une intervention donnée - physique, chimique ou psychologique - chez des sujets sains ou des malades sous traitement;
- des essais contrôlés à finalité prospective de mesures diagnostiques, prophylactiques ou thérapeutiques dans des groupes plus importants de malades en vue de mettre en évidence une réponse donnée, sur un arrière-plan de fluctuations biologiques individuelles;
- des études visant à établir les conséquences de mesures prophylactiques ou thérapeutiques données dans une communauté.

Dans le cadre des présentes directives, la recherche impliquant la participation de sujets humains peut donc se définir de la manière suivante:

- toute étude impliquant la participation de sujets humains et dirigée vers le progrès des connaissances biomédicales qui ne peut être considérée comme un élément de la conduite thérapeutique ou de la pratique de la santé publique établie et qui implique:
  - soit une intervention ou une évaluation physique ou psychologique,
  - soit la génération, la mise en mémoire et l'analyse de dossiers contenant des informations biomédicales sur des individus identifiables.

Ces études englobent non seulement des interventions planifiées sur des sujets humains, mais des recherches dans lesquelles des facteurs environnementaux sont manipulés d'une manière pouvant constituer un risque pour des individus exposés fortuitement.

Les présentes directives couvrent les études de terrain portant sur des organismes pathogènes et sur des substances chimiques toxiques explorées à des fins médicales. Des risques analogues surgissent dans les recherches dirigées vers d'autres objectifs, mais la recherche non médicale n'entre pas dans le cadre de ce document.

La recherche impliquant la participation de sujets humains devrait être conduite exclusivement par des chercheurs possédant les qualifications et l'expérience voulues conformément à un protocole expérimental exposant clairement: le but de la recherche; les raisons pour lesquelles il est proposé de l'effectuer sur des sujets humains; la nature et le degré des risques connus; les sources auxquelles il est proposé de recruter les sujets; et, les moyens envisagés pour faire en sorte que leur consentement soit dûment éclairé.

Le protocole devra être évalué sur le double plan scientifique et éthique par un organisme d'appréciation convenablement constitué et indépendant des chercheurs.

Les directives proposées ci-après ne contiennent rien qui ne soit déjà appliqué sous une forme ou sous une autre dans certains pays. Elles ont été spécialement conçues en fonction des besoins des pays en développement et ont tenu compte des réponses obtenues à un questionnaire adressé à 45 administrations sanitaires nationales et 91 facultés de médecine de pays où la recherche médicale impliquant la participation de sujets humains n'est encore entreprise que sur une échelle limitée et en l'absence de critères nationaux explicites pour protéger ces sujets. Au total 60 pays en développement ont répondu au questionnaire.

DECLARATIONS INTERNATIONALES

1. La première déclaration internationale sur la recherche impliquant la participation de sujets humains est le Code de Nuremberg de 1947, issu du procès des médecins accusés de s'être livrés à des expérimentations cruelles sur des prisonniers et des détenus au cours de la seconde guerre mondiale. Le Code met tout particulièrement l'accent sur le "consentement volontaire" ("consentement éclairé" est maintenant l'expression habituelle) du sujet, considéré comme "absolument essentiel".

2. En 1964, l'Association médicale mondiale a adopté lors de la Dix-huitième Assemblée médicale mondiale la Déclaration d'Helsinki ("Helsinki I"), constituée par un ensemble de règles destinées à guider les médecins faisant de la recherche clinique, à des fins thérapeutiques ou non. A la Vingt-neuvième Assemblée médicale mondiale tenue en 1975, l'Association a révisé cette déclaration ("Helsinki II"), et en a élargi le champ pour y inclure "la recherche biomédicale portant sur l'être humain". La Déclaration révisée comporte un certain nombre de dispositions nouvelles et importantes, à savoir que le protocole de l'expérimentation portant sur l'être humain devra "être soumis à un comité indépendant désigné spécialement à cet effet, pour avis et conseils" (article I, 2); que ce protocole devra "toujours contenir une déclaration sur les considérations éthiques impliquées dans cette recherche et [devra] indiquer que les principes énoncés dans la présente déclaration sont respectés" (article I, 12); et que des rapports sur "une expérimentation non conforme aux principes énoncés dans cette déclaration ne devront pas être publiés" (article I, 8).

3. Le Code de Nuremberg et la Déclaration initiale d'Helsinki de 1964 ont été remplacés par "Helsinki II" dont le texte intégral est joint en annexe. C'est le document fondamental dans ce domaine et il a été largement accepté comme tel.

4. Les présentes directives tiennent compte de la distinction faite dans "Helsinki II" entre la recherche médicale associée à des soins professionels (recherche clinique) et la recherche biomédicale non thérapeutique (non clinique).

5. Si les principes généraux énoncés dans "Helsinki II" peuvent être considérés comme universellement valables, leur mode d'application dans des circonstances spéciales doit nécessairement varier. Le but des présentes directives n'est donc pas de reprendre ou d'amender ces principes, mais de suggérer comment ils peuvent être appliqués dans les conditions qui sont celles de nombreux pays en développement sur le plan technologique. Elles soulignent en particulier les limites de la procédure du consentement éclairé et traitent des problèmes propres à la recherche portant sur des communautés plutôt que sur des individus.

CONSENTEMENT DES SUJETS

6. "Helsinki II" stipule (article I, 9) que les sujets humains ne devront être utilisés dans la recherche médicale que si l'on a obtenu leur "consentement libre et éclairé" après les avoir informés de manière adéquate "des objectifs, méthodes, bénéfices escomptés ainsi que des risques potentiels" de l'expérience et qu'ils sont libres de s'abstenir ou de revenir à tout moment sur leur décision. En soi cependant, le consentement éclairé constitue une sauvegarde imparfaite pour le sujet et devra toujours être complété par un examen éthique indépendant des projets de recherche. De plus, il y a de nombreux individus, notamment les enfants, les adultes mentalement malades ou déficients et les personnes totalement ignorantes des concepts médicaux modernes, qui sont incapables de donner un consentement adéquat et dont le consentement implique une participation passive et sans compréhension. Pour ces groupes en particulier l'examen éthique indépendant est impératif.

Enfants

7. Les enfants ne doivent jamais participer comme sujets à des recherches que l'on pourrait tout aussi bien effectuer sur des adultes. Toutefois, leur participation est indispensable pour des recherches sur des maladies de l'enfance et des pathologies auxquelles les enfants sont particulièrement vulnérables. Le consentement d'un parent ou d'un autre tuteur légal, après explication approfondie des objectifs de l'expérimentation et des risques, malaises ou inconvénients possibles, est toujours nécessaire.

8. Dans la mesure du possible et en fonction de l'âge, on cherchera à obtenir la coopération volontaire de l'enfant après l'avoir franchement informé des malaises ou inconvénients possibles. On peut présumer que les enfants plus âgés sont capables de donner un consentement éclairé, de préférence complété par le consentement du parent ou d'un autre tuteur légal.

9. Les enfants ne devront en aucun cas participer comme sujets à des recherches ne recélant aucun avantage potentiel pour eux, à moins que l'objectif ne soit

d'élucider des conditions physiologiques ou pathologiques propres à la petite enfance et à l'enfance.

Femmes enceintes et mères allaitantes

10. Bien que l'obtention du consentement éclairé ne pose aucun problème spécial dans le cas des femmes enceintes et des mères allaitantes en tant que telles, elles ne devront en aucun cas être les sujets de recherches dépourvues de finalité thérapeutique et comportant une possibilité de risque pour le foetus ou le nouveau-né, à moins qu'il ne s'agisse d'élucider des problèmes liés à la grossesse ou à la lactation. La recherche thérapeutique est admissible uniquement pour améliorer la santé de la mère sans préjudice de celle du foetus ou du nourrisson, pour augmenter la viabilité du foetus, ou pour favoriser le bon développement du nourrisson ou l'aptitude de la mère à le nourrir.

En ce qui concerne les recherches dirigées vers l'interruption de grossesse volontaire ou entreprises en prévision de l'interruption de grossesse, la question dépend de la législation nationale, ainsi que des principes religieux et culturels et ne peut donc faire l'objet d'une recommandation internationale.

Malades mentaux et déficients mentaux

11. Les considérations éthiques applicables aux malades mentaux et aux déficients mentaux sont pour l'essentiel semblables à celles qui valent pour les enfants. Ils ne devront jamais être les sujets de recherches pouvant tout aussi bien être effectuées sur des adultes en plein possession de leurs facultés intellectuelles, mais ils sont évidemment les seuls sujets dont on dispose pour les recherches sur les origines et le traitement de la maladie ou de la déficience mentale.

12. L'accord de la famille proche - époux, parent, enfants adultes, frères ou soeurs - devra être recherché; mais sa valeur peut être mise en doute du fait que les personnes mentalement dérangées ou déficientes sont parfois considérées par leur famille comme un fardeau gênant. Dans les cas où un sujet a été placé d'office dans une institution par jugement du tribunal, il peut être nécessaire d'obtenir l'accord de l'autorité judiciaire avant de le soumettre à une expérimentation.

Autres groupes sociaux vulnérables

13. La valeur du consentement de candidats qui débutent ou occupent une place subalterne dans un groupe fortement hiérarchisé mérite un examen attentif étant donné qu'il peut être indûment influencé par l'attente, justifiée ou non, d'avantages fortuits. C'est le cas par exemple des étudiants en médecine et des élèves infirmiers, des laborantins et des personnels hospitaliers subalternes, des salariés de l'industrie pharmaceutique et des membres des forces armées.

Sujets dans les communautés en développement

14. Les communautés rurales des pays en développement peuvent ne pas être

familiarisées avec les concepts et les techniques de la médecine expérimentale. C'est dans ces communautés que des maladies qui ne sont pas endémiques dans les pays développés prélèvent un lourd tribut de maladies, d'incapacités et de mort. La recherche sur la prophylaxie et le traitement de ces maladies est nécessaire de toute urgence, et ne peut être effectuée que dans les communautés à risque.

15. Dans les cas où les membres d'une communauté ne peuvent saisir les implications de la participation à une expérience comme il le faudrait pour pouvoir donner leur consentement éclairé directement aux chercheurs, il est souhaitable que la décision de participation ou d'abstention soit obtenue par l'intermédiaire d'un chef respecté de la communauté. L'intermédiaire devra bien préciser que la participation est entièrement volontaire et que tout participant est à tout moment libre de s'abstenir ou de se retirer de l'expérimentation.

Recherche au niveau communautaire

16. Dans les cas où la recherche est entreprise au niveau de la communauté - par exemple traitement expérimental des approvisionnements en eau, recherche sur les services de santé, essais de nouveaux insecticides sur une grande échelle, de nouveaux agents prophylactiques ou de nouveaux vaccins, de suppléments nutritionnels ou de produits de remplacement - il peut être impossible d'obtenir individuellement le consentement de chaque personne et la décision finale incombera à l'instance de santé publique responsable.

17. Néanmoins, il faudra tout mettre en oeuvre pour informer la communauté en cause des objectifs de la recherche, des avantages attendus et des risques ou inconvénients éventuels. Si la chose est possible, les individus en désaccord devront avoir la possibilité de ne pas participer. Quelles que soient les conditions, les considérations éthiques et les garanties entourant la recherche sur des individus devront à tous égards être appliquées à la communauté.

PROCEDURES D'APPRECIATION

18. Les dispositions applicables à l'appréciation de la recherche portant sur des sujets humains sont influencées par les institutions politiques, l'organisation de la pratique et de la recherche médicales, le degré d'autonomie accordé aux chercheurs. Toutefois, quelles que soient les conditions, la société a la double responsabilité de faire en sorte que:

- tous les médicaments et dispositifs étudiés sur des sujets humains répondent à des normes de sécurité adéquates;
- les dispositions d'"Helsinki II" soient appliquées dans toute la recherche biomédicale portant sur des sujets humains.

Evaluation de l'innocuité

19. Le mieux est de donner à un comité consultatif interdisciplinaire établi au niveau national des pouvoirs nécessaires pour évaluer l'innocuité et la

qualité des nouveaux médicaments et dispositifs destinés à être utilisés sur l'homme. Cliniciens, pharmacologues cliniques, pharmacologues, toxicologues, anatomopathologistes, pharmaciens et statisticiens peuvent apporter une contribution importante à ces évaluations. Actuellement, de nombreux pays ne possèdent pas les ressources nécessaires pour évaluer indépendamment les données techniques selon les procédures et normes considérées comme indispensables dans de nombreux pays très développés. A court terme, ils ne pourront se doter des moyens nécessaires pour assurer cette fonction que moyennant des échanges plus efficaces de données pertinentes au niveau international.

Comités d'appréciation éthique

20. Il n'est pas possible d'établir une ligne de démarcation nette entre appréciation scientifique et éthique, car une expérimentation sur l'homme qui est sans valeur scientifique est *ipso facto* contraire à l'éthique, dans la mesure où elle peut exposer sans raison les sujets à un risque ou à des inconvénients. Normalement donc, les comités d'appréciation éthique considèrent à la fois les aspects scientifiques et les aspects éthiques. Si tel comité juge une proposition de recherche scientifiquement valable, il étudiera si un risque connu ou possible pour le sujet est justifié par l'avantage escompté et, dans l'affirmative, si la procédure proposée pour obtenir le consentement éclairé du sujet est satisfaisante.

21. Dans une administration fortement centralisée, on peut constituer un comité national chargé d'étudier les protocoles de recherche du double point de vue scientifique et éthique. Dans les pays où la recherche médicale n'est pas centralisée, il est préférable que les protocoles soient examinés du point de vue éthique au niveau local ou régional. Les responsabilités fondamentales des comités locaux d'appréciation éthique sont doubles:

- vérifier que toutes les interventions proposées, en particulier l'administration de médicaments en cours de mise au point, ont été évaluées par un organisme d'experts compétent qui les a jugées suffisamment sûres pour pouvoir être menées sur des sujets humains;
- s'assurer que tous les autres problèmes éthiques découlant d'un protocole ont reçu une solution satisfaisante au plan des principes comme de la pratique.

22. Les comités d'appréciation peuvent être créés sous l'égide d'administrations de la santé nationales ou locales, de conseils nationaux de la recherche médicale ou d'autres organismes médicaux à représentation nationale. La compétence des comités locaux peut être limitée à un établissement de recherche déterminé ou s'étendre à toute la recherche biomédicale portant sur des sujets humains entreprise dans une zone géographique donnée.

23. Les comités d'appréciation locaux rassemblent les pairs du chercheur, auxquels s'ajoutent souvent des non-spécialistes qualifiés pour représenter les valeurs culturelles et morales de la communauté. Pour préserver l'indépendance des chercheurs, il est interdit à tout membre directement intéressé par une proposition de participer à l'évaluation.

24. Les conditions imposées par les comités d'appréciation devront être particulièrement sévères dans les cas où la recherche proposée porte sur des enfants, des femmes enceintes et des mères allaitantes, des malades mentaux ou des déficients mentaux, des membres de communautés en développement peu familiarisés avec les concepts cliniques modernes, ou lorsque la recherche n'a pas de finalité thérapeutique.

Information exigée des chercheurs

25. Quelles que soient les grandes lignes de la procédure adoptée pour l'appréciation éthique, il faudra établir un protocole détaillé comportant:

- un exposé clair des objectifs tenant compte de l'état actuel des connaissances et une justification de la conduite de l'étude sur des sujets humains;
- une description précise de toutes les interventions proposées, y compris les posologies envisagées et la durée prévue du traitement;
- un plan statistique spécifiant le nombre de sujets à recruter et les critères utilisés pour mettre fin à l'étude;
- les critères déterminant l'admission et le retrait des sujets, y compris toutes précisions utiles sur la procédure du consentement éclairé.

26. A cela s'ajouteront des données sur:

- l'innocuité de chaque intervention proposée et de tout médicament ou dispositif à tester, y compris les résultats des recherches en laboratoire et sur l'animal;
- les avantages présumés et les risques potentiels de la participation;
- les moyens proposés pour obtenir le consentement éclairé ou, lorsque ceci n'est pas possible, l'assurance que le tuteur ou la famille seront bien consultés et que les droits et la personne de chaque sujet seront préservés;
- des données montrant que le chercheur possède les qualifications et l'expérience voulues et dispose d'équipements adéquats pour conduire la recherche de manière sûre et efficace;
- les dispositions prises pour préserver le caractère confidentiel des données;
- la nature de toutes autres considérations éthiques en jeu avec l'indication que les principes énoncés dans "Helsinki II" seront bien appliqués.

RECHERCHE PARRAINEE DE L'EXTERIEUR

27. On entend par là des recherches entreprises dans un pays hôte mais mises en route, financées et parfois exécutées en totalité ou en partie par un organisme international ou national extérieur avec la collaboration ou l'accord des autorités compétentes du pays hôte.

28. Deux impératifs éthiques s'imposent:

- l'organisme initiateur devra soumettre le protocole de recherche à un examen éthique. Les normes éthiques appliquées ne devront pas être moins rigoureuses qu'elles ne le seraient pour des recherches exécutées dans le pays initiateur;
- après approbation éthique de l'organisme initiateur, les autorités compétentes du pays hôte devront s'assurer, en faisant appel à un comité d'appréciation éthique par exemple, que la recherche proposée est conforme à leurs normes éthiques.

Dans le cas où la proposition de recherche est initiée et financée de l'extérieur par une firme pharmaceutique, il est de l'intérêt du pays hôte d'exiger qu'elle soit accompagnée des commentaires d'une autorité responsable du pays initiateur - Administration de la Santé, Conseil de Recherche, Académie de Médecine ou des Sciences, etc.

29. Un objectif secondaire important de la recherche parrainée de l'extérieur sera de préparer des personnels de santé du pays hôte à exécuter indépendamment des projets de recherche analogues.

INDEMNISATION DES SUJETS DE RECHERCHE EN CAS D'ACCIDENT

30. Les rapports d'accidents ayant provoqué une incapacité temporaire ou permanente, voire le décès de sujets s'étant proposés pour participer à des recherches à des fins thérapeutiques ou non thérapeutiques, sont excessivement rares. En fait, les êtres humains soumis à la recherche médicale se trouvent habituellement dans des conditions exceptionnellement favorables dans la mesure où ils sont surveillés de manière attentive et continue par des chercheurs hautement qualifiés prompts à déceler les premiers signes de réactions indésirables. Ces conditions sont rarement celles de la pratique médicale courante.

31. Toutefois, toute personne soumise de son plein gré à des recherches médicales, qui par la suite présenterait de ce fait une lésion, a droit à une aide financière ou autre l'indemnisant entièrement de toute incapacité temporaire ou permanente. En cas de décès, les personnes à charge devraient avoir droit à une indemnité matérielle appropriée.

32. Il ne faudra pas exiger des sujets de l'expérimentation, lorsqu'ils donneront leur consentement, qu'ils renoncent à leurs droits d'indemnisation en cas d'accident; ils n'auront pas à faire la preuve qu'il y a eu négligence ou incompétence de la part du chercheur. On préconise un système d'assurance contre les risques, financé par des fonds publics ou privés ou par les deux, la partie lésée ayant seulement à démontrer qu'il y a une relation de cause à effet entre la lésion et l'investigation. Pour les recherches parrainées par des firmes pharmaceutiques, celles-ci devraient verser une indemnité en cas d'accident. Ceci est particulièrement nécessaire dans le cas de recherches parrainées de l'extérieur lorsque les sujets ne sont pas couverts par un système de sécurité sociale.

CARACTERE CONFIDENTIEL DES DONNEES

33. La recherche peut impliquer la collecte et la conservation de données concernant les individus qui, si elles étaient révélées à des tiers, pourraient être cause de préjudice ou de détresse. Les chercheurs devront donc faire le nécessaire pour préserver le caractère confidentiel de ces données, par exemple en laissant de côté les informations pouvant conduire à l'identification des sujets, en limitant l'accès aux données ou par tout autre moyen approprié.

DECLARATION D'HELSINKI

Recommandations destinées à guider les médecins
dans les recherches biomédicales portant sur l'être humain

Adoptée par la Dix-huitième Assemblée médical mondiale,
à Helsinki, Finlande, 1964, et révisée par
la Vingt-neuvième Assemblée médicale mondiale, Tokyo, Japon, 1975

Introduction

La mission du médecin est de veiller à la santé de l'homme. Il exerce cette mission dans la plénitude de son savoir et de sa conscience.

Le Serment de Genève engage le médecin à "considérer la santé du patient comme son premier souci" et le Code International d'Ethique Médicale "interdit au médecin de donner un conseil ou de poser un acte médical prophylactique, diagnostique ou thérapeutique qui ne soit pas justifié par l'intérêt direct du patient et notamment d'affaiblir la résistance physique ou mentale d'un être humain, à moins de nécessité thérapeutique".

L'objet de la recherche biomédicale portant sur l'être humain doit être l'amélioration des méthodes diagnostiques, thérapeutiques et prophylactiques et la compréhension de l'étiologie et de la pathogenèse des maladies.

Dans la pratique médicale courante, toute méthode diagnostique, thérapeutique ou prophylactique comporte des risques: ceci s'applique a fortiori à la recherche biomédicale.

Le progrès de la médecine est fondé sur la recherche qui, en définitive, doit s'appuyer sur l'expérimentation portant sur l'homme.

Il convient dans le domaine de la recherche biomédicale d'établir une distinction fondamentale entre, d'une part une recherche à but essentiellement diagnostique ou thérapeutique à l'égard du patient, d'autre part une recherche dont l'objet essentiel est purement scientifique et sans finalité diagnostique ou thérapeutique directe à l'égard du patient.

Des précautions spéciales doivent être prises dans la conduite de recherches pouvant porter atteinte à l'environnement, et le bien-être des animaux employés au cours des recherches doit être protégé.

Comme il s'est avéré indispensable pour le progrès de la science et pour le bien de l'humanité souffrante d'appliquer les résultats des expériences de laboratoire à l'homme, l'Association médicale mondiale a rédigé les recommandations qui suivent en vue de servir de guide à tout médecin procédant à des recherches biomédicales. Ces recommandations devront être revues

périodiquement dans l'avenir. Il est souligné que ces règles ont été rédigées seulement pour éclairer la conscience des médecins du monde entier. Ceux-ci ne sont pas exonérés de leur responsabilité pénale, civile et déontologique à l'égard des lois et règles internes de leur propre pays.

I. Principes de base

1. La recherche biomédicale portant sur des êtres humains doit être conforme aux principes scientifiques généralement reconnus et doit être basée sur une expérimentation réalisée en laboratoire et sur l'animal, exécutée de manière adéquate, ainsi que sur une connaissance approfondie de la littérature scientifique.

2. Le projet et l'exécution de chaque phase de l'expérimentation portant sur l'être humain doivent être clairement définis dans un protocole expérimental qui doit être soumis à un comité indépendant désigné spécialement à cet effet, pour avis et conseils.

3. L'expérience sur l'être humain doit être menée par des personnes scienfifiques qualifiées et sous la surveillance d'un clinicien compétent. La responsabilité à l'égard du sujet de l'expérimentation doit toujours incomber à une personne médicalement qualifiée et ne peut jamais incomber au sujet lui-même, même s'il a donné son consentement.

4. L'expérience ne peut être tentée légitimement que si l'importance du but visé est en rapport avec le risque encouru par le sujet.

5. Avant d'entreprendre une expérience, il faut évaluer soigneusement les risques et les avantages prévisibles pour le sujet ou pour d'autres. Les intérêts du sujet doivent toujours passer avant ceux de la science ou de la société.

6. Le droit du sujet à sauvegarder son intégrité et sa vie privée doit toujours être respecté. Toutes précautions doivent être prises pour réduire les répercussions de l'étude sur l'intégrité physique et mentale du sujet, ou sur sa personnalité.

7. Un médecin ne doit entreprendre un projet de recherche que s'il estime être en mesure d'en prévoir les risques potentiels. Un médecin doit arrêter l'expérience si les risques se révèlent l'emporter sur les bénéfices escomptés.

8. Lors de la publication des résultats de la recherche, le médecin doit veiller à ce qu'il ne soit pas porté atteinte à l'exactitude des résultats. Des rapports sur une expérimentation non conforme aux principes énoncés dans cette déclaration ne devront pas être publiés.

9. Lors de toute recherche sur l'homme, le sujet éventuel sera informé de manière adéquate des objectifs, méthodes, bénéfices escomptés ainsi que des risques potentiels de l'étude et des désagréments qui pourraient en résulter pour lui. Il (elle) devra également être informé(e) qu'il (qu'elle) est libre de revenir sur son consentement à tout moment. Le médecin devra obtenir le

consentement libre et éclairé du sujet, de préférence par écrit.

10. Lorsqu'il sollicite le consentement éclairé du sujet au projet de recherche, le médecin devra prendre des précautions particulières si le sujet se trouve vis-à-vis de lui dans une situation de dépendance, ou doit donner son consentement sous la contrainte. Dans ce cas, il serait préférable que le consentement soit sollicité par un médecin non engagé dans l'expérience en cause et qui soit complètement étranger à la relation médecin-sujet.

11. En cas d'incapacité légale et notamment s'il s'agit d'un mineur, le consentement devra être sollicité auprès du représentant légal, compte tenu des législations nationales. Au cas où une incapacité physique ou mentale rend impossible l'obtention d'un consentement éclairé, l'autorisation des proches parents responsables remplace, sous la même réserve, celle du sujet.

12. Le protocole de la recherche devra toujours contenir une déclaration sur les considérations éthiques impliquées dans cette recherche et devra indiquer que les principes énoncés dans la présente déclaration sont respectés.

II. Recherche médicale associée avec des soins médicaux (recherche clinique)

1. Lors du traitement d'un malade, le médecin doit être libre de recourir à une nouvelle méthode diagnostique ou thérapeutique, s'il (si elle) juge que celle-ci offre un espoir de sauver la vie, rétablir la santé ou soulager les souffrances du malade.

2. Le médecin devra peser les avantages, les risques et inconvénients potentiels d'une nouvelle méthode par rapport aux méthodes courantes de diagnostic et de thérapeutique les meilleures.

3. Lors de toute étude clinique - avec ou sans groupe témoin - le malade devra bénéficier des meilleurs moyens diagnostiques et thérapeutiques disponibles.

4. Le refus du patient de participer à une étude ne devra en aucun cas porter atteinte aux relations existant entre le médecin et le malade.

5. Si le médecin estime qu'il est essentiel de ne pas demander le consentement éclairé du sujet, les raisons spécifiques de cette proposition devront être contenues dans le protocole de l'expérimentation envisagée transmis préalablement à un comité indépendant, selon la procédure prévue au 1.2 ci-dessus.

6. Le médecin ne peut associer la recherche biomédicale avec des soins médicaux, en vue de l'acquisition de connaissances médicales nouvelles, que dans la mesure où cette recherche biomédicale est justifiée par une utilité diagnostique ou thérapeutique potentielle à l'égard de son malade.

III. Recherche biomédicale non thérapeutique

1. Dans l'application d'expériences purement scientifiques entreprises sur l'homme, le devoir du médecin est de rester le protecteur de la vie et de la santé du sujet de l'expérience.

2. Les sujets doivent être des volontaires en bonne santé ou des malades atteints d'une affection étrangère à l'étude.

3. L'expérimentateur ou l'équipe de recherche doivent arrêter l'expérience si, à leur avis, sa poursuite peut être dangereuse pour le sujet.

4. Dans la recherche médicale les intérêts de la science et ceux de la société ne doivent jamais prévaloir sur le bien-être du sujet.

CHERCHEURS PRINCIPAUX POUR LE PROJET

Z. Bankowski, M.D., Executive Secretary, Council for International Organizations of Medical Sciences, Geneva

J.F. Dunne, M.D., Secretary, Secretariat Committee for Research on Human Subjects, World Health Organization, Geneva

A. Gellhorn, M.D., Professor, Harvard School of Public Health, Boston, USA, Immediate Past President of CIOMS

CONSEILLERS SPECIAUX

W.J. Curran, Professor, Harvard School of Public Health, Boston, USA

B.M. Dickens, Professor, Faculty of Law, University of Toronto, Canada

J. Farber, M.D., Chairman, Ethics Committee, World Medical Association, Brussels, Belgium

C. Gopalan, M.D., Director-General, Nutrition Foundation of India, New Delhi, India

F. Gutteridge, Former Director, Legal Division, World Health Organization, Geneva

N. Howard-Jones, M.D., Former Director, Division of Editorial and Reference Services, World Health Organization, Geneva

J. Kostrzewski, M.D., Professor, Vice-President, Polish Academy of Sciences, Warsaw, Poland

B.O. Osuntokun, M.D., Professor, University of Ibadan, Ibadan, Nigeria

E. Seidler, Professor, Director, Institute for History of Medicine, Albert-Ludwig University, Freiburg, Federal Republic of Germany

CONSULTANTS POUR LE PROJET

B.K. Adadevoh, M.D.
Professor, College of Medical Sciences
University of Maiduguri
Maiduguri, Nigeria

G. Alleyne, M.D.
Former Professor, Head
Department of Medicine
University of the West Indies
Mona, Kingston, Jamaica

M. Belchior, M.D.
President, Federal Council of Medicine
Rio de Janeiro, Brazil

P. Berner, M.D.
Professor, Psych. Universitätsklinik
Vienna, Austria

Sir Douglas Black, M.D.
President, Royal College of Physicians
London, England

N. Bochkov, M.D.
Professor, Director
Institute of Medical Genetics
Academy of Medical Sciences
Moscow, USSR

H. Breuer, M.D.
Professor, German Research Society
Federal Republic of Germany

O. Broberger, M.D.
Professor, Karolinska Institutet
Huddinge, Sweden

O. Brunser, M.D.
Professor, Instituto de Nutrición y
Tecnología de los Alimentos
Santiago, Chile

C. Burrell, M.D.
Vice-President, Sandoz Foundation
Hanover, New Jersey, USA

P.C. Campos, M.D.
Professor, Chairman
National Research Council of the
Philippines
Manila, the Philippines

A. Cárdenas Escovar, M.D.
Permanent Secretary, Latin-American
Association of Medical Academies
Bogota, Colombia

J. Cheymol, M.D.
Professor, Former President
National Academy of Medicine
France

R.E. Cooke, M.D.
Professor, President
Medical College of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania, USA

N.P. Cortez-Maramba, M.D.
Professor, National Research Council of
the Philippines
Manila, the Philippines

J. Corvera Bernardelli, M.D.
Professor, Vice-President
National Academy of Medicine
Mexico, D.F., Mexico

E.S.H. Daoud, M.D.
Director-General
Laboratories and Medical Research
Ministry of Health
Democratic Republic of the Sudan

S.S. Debov, M.D.
Professor, Vice-President
Academy of Medical Sciences of the USSR
Moscow, USSR

I. Dogramaci, M.D.
Professor, Hacettepe University
President, Hacettepe Children's Medical Center
Ankara, Turkey

F.W. Fischer, M.D.
Professor, German Research Society
Federal Republic of Germany

S.S. Fluss
Health Legislation
World Health Organization
Geneva, Switzerland

K. Gibinski, M.D.
Professor, Chairman
Committee of Experimental Therapy
Polish Academy of Sciences
Warsaw, Poland

G. Giertz, M.D.
Professor, Karolinska Institutet
Commission of Medical Ethics
Swedish Society of Medical Sciences
Stockholm, Sweden

R. Gomaa, M.D.
Professor of Public Health
First Under-Secretary of State
Ministry of Health
Cairo, Egypt

S. Halter, M.D.
Professor, Secretary-General
International Relations
Ministry of Public Health and the Family
Brussels, Belgium

A.S. Henderson, M.D.
Professor, Director
National Health & Medical Research Council
Canberra, Australia

J.V. Hodge, M.D.
Professor, Director
Medical Research Council
Auckland, New Zealand

P.G. Janssens, M.D.
Professor, Honorary Director
Institute of Tropical Medicine
"Prince Leopold"
's Gravenwezel, Schilde, Belgium

O. Jeanneret, M.D.
Professor, University of Geneva
Geneva, Switzerland

F. Johnson-Romuald, M.D.
Former Director, Pharmaceutical Division
Ministry of Health
Lomé, Togo

C. Kidson, M.D.
Professor, Director
Queensland Institute of Medical Research
Brisbane, Australia

J. Kumate, M.D.
Professor, Director
Hospital Infantil de la Ciudad de México
Mexico, D.F., Mexico

J. Ladd
Professor of Philosophy
Brown University
Providence, Rhode Island, USA

L. Lasagna, M.D.
Professor, Department of Pharmacology
and Toxicology
University of Rochester
Rochester, New York, USA

A. León, M.D.
Professor, Central University
Caracas, Venezuela

R.J. Levine, M.D.
Professor, Yale University
New Haven, Connecticut, USA

R.S. Mach, M.D.
Professor, President
Académie suisse des Sciences médicales
Geneva, Switzerland

Mao Shou-pai, M.D.
Professor, Director
Institute of Parasitic Diseases
Chinese Academy of Medical Sciences
Shanghai, China

E. Miller
Member, University of Pittsburgh
Institutional Review Board
Pittsburgh, Pennsylvania, USA

J. Miller, M.D.
Professor, University of British Columbia
Canada

J. de Moerloose, M.D.
Former Chief, Health Legislation
World Health Organization
Geneva, Switzerland

J.S. Neki, M.D.
Professor, Postgraduate Institute
of Medical Education and Research
Chandigarh, India

E. Noach, M.D.
Professor, University of Leiden
The Netherlands

S. Ofosu-Amaah, M.D.
Professor, Department of Community Medicine
University of Ghana Medical School
Accra, Ghana

S. Pavolovsky, M.D.
Chief, Oncohematology Department
Instituto de Investigaciones Hematológicas
Buenos Aires, Argentina

E. Pellegrino, M.D.
President, Catholic University of America
Washington, D.C., USA

H.H. Phillips, M.D.
Professor, University of Ghana Medical School, Accra, Ghana

V. Ramalingaswami, M.D.
Professor, Director-General
Indian Council of Medical Research
New Delhi, India

S.M. Rapoport, M.D.
Professor, Chairman
Coordinating Council of Medical Societies of the German Democratic Republic
Berlin, German Democratic Republic

Sir William Refshauge, M.D.
Former Secretary-General
World Medical Association
Hughes, Australia

P. Riis, M.D.
Professor, University of Copenhagen
Chairman, Central Ethical Review Committee
Denmark

O. Rivero Serrano, M.D.
Professor, National Academy of Medicine
Mexico, D.F., Mexico

F. Robbins, M.D.
Professor, President
Institute of Medicine
National Academy of Sciences
Washington, D.C., USA

H. Roelink, M.D.
Secretary
Royal Netherlands Medical Association
Utrecht, The Netherlands

A.A. Sampaio, M.D.
Former Director-General of Health
Lisbon, Portugal

P.D. Santos-Ocampo, M.D.
Professor, University of the Philippines
President, Philippine Medical Association
Manila, the Philippines

M. Siegler, M.D.
Professor, Pritzker School of Medicine
University of Chicago
Chicago, Illinois, USA

T.A. Sinnathuray, M.D.
Professor, Dean, Faculty of Medicine
University of Malaya
Kuala Lumpur, Malaysia

C.T. Soh, M.D.
Professor, Dean
Yonsei University Medical College
Seoul, Korea

H. Stoltz, M.D.
Professor, Federal University of
Rio de Janeiro, Brazil

H. Tanaka, M.D.
Professor, Institute of Medical Sciences
University of Tokyo
Tokyo, Japan

B. Towers, M.D.
Professor, University of California
Los Angeles, California, USA

D.W. Vere, M.D.
Professor, London Hospital Medical College
London, England

F. Vilardell, M.D.
Professor, Escuela de Patología Digestiva
Universidad Autónoma de Barcelona
Barcelona, Spain

M. Violaki-Paraskeva, M.D.
Special Consultant to the Minister of Social Services
Athens, Greece

M.A.M. de Wachter, M.D.
Center for Bioethics
Clinical Research Institute of Montreal
Montreal, Canada

M. Weatherall, M.D.
Director of Establishment
Wellcome Research Laboratories
London, England

L. Werkö, M.D.
AB ASTRA
Södertälje, Sweden

R.N. Williams
Head of Medicines Division
Department of Health and Social Security
London, England

R. Zetterström, M.D.
Professor, Karolinska Institutet
Stockholm, Sweden

Liste des principaux documents préparés pour le projet

Bankowski, Z. Biomedical Research Involving Human Subjects in Developing Countries: Report on Results of a Questionnaire.

Belchior, M. The Teaching of Medical Ethics in Brazil**).

Berner, P. Crucial Points of Ethical Concern in Psychiatry**).

Bochkov, N.P. Ethical Problems in Medical Genetics*).

Brunser, O. An Experience of Protection of the Research Subject and Clinical Research in Chile**).

Burrell, C.D. Ethical Issues in Clinical Drug Evaluation: Some Little Considered Aspects.

Carballo, K., Bankowski, Z. A Study on the Role of Ethical Review Committees for the Protection of Human Subjects Involved in Biomedical Research (preliminary report, unpublished).

Cárdenas Escovar, A. Puntos de vista de las Academias Nacionales de Medicina respecto a la revision ética de la investigación clínica**).

Cheymol, J. L'essai des médicaments sur l'homme sain - situation du médecin-expert en France*).

Cooke, R.E. Ethical Considerations in the Selection and Recruitment of Children in Research*).

Curran, W.J. Evolution of Formal Mechanisms for Ethical Review of Clinical Research*).

Curran, W.J., Bankowski, Z., Carballo, K., Burrell, C.D. International Ethical Standards and Review Procedures for Clinical Medical Research.

Curran, W.J. Subject Consent Requirements in Clinical Research: An International Perspective for Industrial and Developing Countries.

Dickens, B.M. Criteria of Adequately Informed Consent*).

---

*) Medical Experimentation and the Protection of Human Rights, Proceedings of the XIIth CIOMS Round Table Conference, Geneva, 1979.

**) Medical Ethics and Medical Education, Proceedings of the XIVth CIOMS Round Table Conference, Geneva, 1981.

Dogramaci, I. Research Involving Children.

Dunne, J.F. WHO Sponsored Research*).

Farber, J. Informed Consent.

Fischer, F.W., Breuer, H. Influences of Ethical Guidance Committees on Medical Research - a Critical Appraisal*).

Fluss, S.S. The Proposed Guidelines - As Reflected in Legislation and Codes of Ethics.

Gellhorn, A. Medical Ethics in the Modern World*).

Gibinski, K. Selection and Recruitment of Patients for Biomedical Experiments*).

Giertz, G. Scope of Review Procedures of Ethical Review Committees*).

Gopalan, C. Ethical Aspects in Community-based Research with Particular Emphasis on Nutrition Research.

Gutteridge, F., Bankowski, Z., Curran, W.J., Dunne, J.F. Structure and Functioning of Ethical Review Committees.

Gutteridge, F. Compensation of Injured Research Subjects.

Henderson, A.S. Ethical Issues in Psychiatric Research.

Howard-Jones, N. Human Experimentation in Historical Perspective.

Janssens, P.G. Use and Misuse of Technology Involving Large Communities.

Jeanneret, O. Ethical Aspects of Epidemiological Research.

Johnson-Romuald, F. La notion d'éthique médicale: réflexion d'un homme du tiers monde*).

Kumate, J. Ethical Issues in Pediatric Research**).

Ladd, J. Ethical Issues in Human Experimentation**).

León, A. Enseñanza de la ética médica en Venezuela**).

Levine, R.J. Validity of Consent Procedures in Technologically Developing Countries.

Miller, J. Form and Functioning of Ethical Review Committees in Canada*).

de Moerloose, J. Experiments Involving Human Subjects - Survey of Current Legislation and Codes of Ethics.

Neki, J.S. Selection and Recruitment of Institutionalized Subjects*).

Ofosu-Amaah, S. Ethical Aspects of Externally Sponsored Research in Developing Countries: An African Viewpoint.

Osuntokun, B.O. Ethical Aspects of Health Services Research with Special Reference to Developing Countries.

Pavlovsky, S. Clinical Research and the Protection of the Subject in Argentina**).

Pellegrino, E.D. A Concept of Professional Ethics in Medical Education**).

Phillips, H.H. Externally Sponsored Research*).

Rapoport, S.M. Ethical Review Practices and Protection of Human Rights in Medicine in the German Democratic Republic*).

Riis, P. Composition, Authority and Influence of Ethical Review Committees*).

Riis, P. Scope of Ethical Review.

Rivero Serrano, O. La enseñanza de la ética en las escuelas de medicina**).

Robbins, F.C. Criteria of Informed Consent in Vaccine Trials*).

Santos-Ocampo, P.D. Research Involving Children: A Philippine Viewpoint.

Scicluna, H. Clinical Trials and the Council of Europe*).

Siegler, M. Medical Ethics Instruction for Medical Students in the Clinical Years**).

Stoltz, H. Ethical Issues in Research in Women**).

Vere, D.W. Selection and Recruitment of Healthy Subjects in Research*).

Vilardell, F. Ethical Issues in Gastroenterology**).

Weatherall, M. Research Sponsored by Industry*).

Werkö, L. Ethical Aspects of Externally Sponsored Research.

Williams, R.N. Statutory Regulations and Ethical Conduct*).