

Cours International Francophone de Vaccinologie 2010

Université Victor Segalen Bordeaux 2

Ecole du Val de Grâce

Diplôme Universitaire

« Défis majeurs et leçons tirées de la mise en place et du suivi d'études cliniques en Afrique subsaharienne au sein du Projet Vaccin Méningite A »

Julie Chaumont, née le 04/07/1974

TABLE DES MATIERES

Résumé	3
Summary	4
Abréviations	5
Introduction	6
1. Choix des sites.....	7
2. Renforcement et rénovation des infrastructures.....	8
3. Procédures opérationnelles normalisées (Standard Operating Procedures (SOP)).....	8
4. Réunions et formations des équipes sur sites	9
5. Le défi du recueil des consentements éclairés et des assentiments.....	11
6. Les défis de suivi et « co-suivi » de l'étude – audit.	12
7. Les défis logistiques	13
7.1. Importation, envoi et maintenance des vaccins.....	13
7.2. Difficulté d'accès aux sites ruraux – non-assiduité des sujets	14
7.3. Défis dans les imprévus fréquents.....	15
8. Résumé des leçons apprises	16
Remerciements	17
Références	18

Résumé

La mise en place d'étude clinique en suivant les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) est primordiale et largement documentée dans la littérature. Les problèmes éthiques sont eux aussi largement débattus. En revanche, les aspects logistiques et opérationnels de la mise en place et du suivi d'une étude clinique semblent déjà recevoir moins d'attention, notamment dans un cadre où les ressources sont faibles. Ces études font face à des difficultés pratiques souvent sous-estimées ou ignorées alors que la qualité, la fiabilité et la réussite même de l'ensemble de l'étude et du programme de recherche en dépendent. Ce mémoire propose de décrire les principaux aspects et défis opérationnels (logistiques, transport, consentement...) rencontrés lors de trois essais cliniques de Phase II et III conduits dans le cadre du Projet Vaccin Méningite (MVP). Ces essais vaccinaux ont été conduits simultanément dans quatre sites localisés en Afrique subsaharienne dans des « régions dites de faibles ressources »: au Sénégal, en Gambie, au Mali et au Ghana.

Lors de la mise en place, du suivi et de la conduite de ces essais, un certain nombre de défis ont mis nos équipes à rude épreuve et ont permis de tirer des leçons pour la suite du projet.

Summary

The set-up of GCP standard clinical trials is essential and widely documented in the literature. Ethical issues are also widely discussed. On the other hand, logistic and operational aspects of a clinical study conduct seem receiving less attention, especially in low resources settings. These studies are faced to practical difficulties usually unappreciated or ignored while the quality, the reliability and the success of the entire study and research programme depend on these difficulties. Here are described the majors aspects and the operational challenges (logistics, transport, consent...) related to three Phase II and III clinical trials as part of Meningitis Vaccine Project (MVP). These vaccine trials were conducted simultaneously at four trial sites in Sub-Saharan African countries located in low resources settings: Senegal, The Gambia, Mali and Ghana.

Face to several challenges met by our teams, many lessons learned was gathered during the set-up and the conduct of these trials.

Abréviations

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

ICH : International Conference of Harmonization

MVP: Meningitis Vaccine Project (Projet Vaccin Méningite)

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

PATH: Program for Appropriate Technology in Health

SOP: Standard Operating Procedures

Introduction

L'Afrique subsaharienne souffre d'épidémies répétées de méningite qui se concentre dans la « ceinture de la méningite », une vaste région qui s'étend de l'Atlantique à la Mer Rouge soit du Sénégal à l'Ethiopie. Ces épidémies reviennent chaque année avec des pics récurrents tous les 8 à 12 ans et sont un réel problème de santé publique. Malgré l'utilisation du vaccin polysaccharide, la *Neisseria meningitidis* du groupe A est une des principales causes de méningite bactérienne et reste un fléau pour les pays de la ceinture de la méningite depuis plus d'un siècle [1, 2, 3].

Le Projet Vaccins Méningite (MVP) est un partenariat entre Program for Appropriate Technology in Health (PATH) et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) mis en place en 2001, et financé par la fondation Bill & Mélinna Gates [4,5]. La mission du MVP est d'éliminer les épidémies de méningite en tant que problème de santé publique en Afrique subsaharienne par le développement, la mise au point, l'introduction et l'utilisation à grande échelle de vaccins conjugués contre les méningocoques.

MVP a développé un vaccin conjugué contre la méningite du groupe A (MenAfriVac™). Ce vaccin a été testé lors d'essais cliniques de phase I en Inde et de phases II et III en Afrique (Ghana, Mali, Sénégal et Gambie) [6, 7].

Un certain nombre d'obstacles ont été rencontrés lors de la mise en place et le suivi de trois études de Phase II et III en Afrique de l'Ouest (Ghana, Mali, Sénégal et Gambie) et ceux-ci sont devenus de véritables défis pour l'équipe clinique de MVP.

1. Choix des sites

Les sites ont été soigneusement choisis sur un certain nombre de critères et notamment celui d'être situé dans des pays de la ceinture méningitique couvrant ainsi les populations cibles touchées par la maladie. Le système de surveillance démographique [8] déjà en place sur ces sites, issu d'un précieux héritage d'études antérieures, a été déterminant dans ce choix ; en effet il assure un suivi essentiel des populations et une approche positive des communautés susceptibles de participer aux essais cliniques en général (et donc aussi dans le cadre du projet MVP). La plupart de ces sites avaient déjà participé à des études cliniques plus ou moins conformément aux règles des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC), mais tous avaient le minimum d'infrastructure, le personnel et surtout une très grande motivation pour rentrer dans l'aventure. L'un des principaux défis qui s'est présenté à l'équipe MVP a été de mettre tout en œuvre pour préparer les sites (notamment au niveau des infrastructures, de la formation du personnel et de l'élaboration des procédures). Pour faire face à ces défis, l'une des clés majeures a été de bâtir en tirant profit de cet enthousiasme général, de cet authentique désir d'apprendre et de participer activement au développement d'un vaccin très attendu en Afrique en terme de santé publique. Les quatre sites choisis ont été les suivants : le site malien à la station urbaine du Centre pour le Développement des Vaccins (CVD) à Bamako ; le site gambien, à la station rurale du Medical Research Council Laboratories (MRC) à Basse ; le site sénégalais, à la station rurale de l'Institut de Recherche pour le Développement (IRD) à Niakar ; et le site ghanéen à la station rurale du Navrongo Health Research Center (NHRC) à Navrongo.

2. Renforcement et rénovation des infrastructures

Pendant la phase de sélection, les visites MVP sur les sites ont permis de définir les types de besoin de chacun d'eux pour mener les études dans les conditions adéquates; notamment au niveau des infrastructures (lieu d'accueil des sujets, salle de consultation, de vaccination et de suivi, salle des prélèvements sanguins, laboratoire d'analyse, salle de stockage à court et long terme des documents de l'étude, pharmacie, liens avec les hôpitaux et les centres de santé); ainsi que des équipements divers (matériel d'urgence, véhicules, matériel de laboratoire, incinérateur, armoires, ordinateur, accès internet, fax, ligne téléphonique...). Pour la plupart des sites, les structures d'accueil des sujets, les locaux de travail des équipes et le laboratoire ont dû être renforcées. Le projet MVP a ainsi participé au financement de la rénovation de bâtiments (Sénégal et au Mali), et coordonné la réorganisation de l'utilisation des infrastructures déjà existantes (Gambie et Ghana).

3. Procédures opérationnelles normalisées (Standard Operating Procedures (SOP))

Toutes les études ont été conduites conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques développées dans le cadre de la Conférence Internationale d'Harmonisation (ICH/GCP) et à la dernière révision de la déclaration d'Helsinki [9,10]. Pour être conforme avec les ICH-BPC, il paraissait essentiel que chaque site possède des procédures opérationnelles normalisées décrivant le déroulement des différentes activités du site en rapport avec le protocole clinique, les procédés utilisés, les mesures de contrôle et de sécurité, ainsi que les rôles et responsabilités de chaque personne impliquée dans ces activités.

Pendant la phase de préparation des sites, l'équipe opérationnelle MVP a consacré du temps pour apporter un support dans la mise en place de ces procédures (déjà existantes sur la plupart des sites, mais souvent insuffisantes). Ce travail a consisté essentiellement à soutenir

les sites dans la mise à jour et la rédaction de nouvelles procédures personnalisées sur le protocole d'étude, à partir d'une liste de SOP incontournables et de modèles fournis par l'équipe MVP (procédure de recueil des consentements écrits, plan de sécurité en cas d'urgence et d'évacuation, système de qualité, système de mise à jour des procédures...).

Cet exercice a été un travail de longue haleine et a demandé un investissement non négligeable en temps et en ressources aussi bien du côté des sites que du côté de l'équipe MVP/Moniteurs. Cependant il a été primordial et très formateur pour les équipes de chaque site. L'établissement de ces procédures a permis de garantir une bonne compréhension et une complète collaboration entre les sites et l'équipe MVP sur le déroulement et les activités de l'étude. Avant l'initiation de l'étude, les SOPs étaient disponibles sur le site et tout le personnel, officiellement formé à ces procédures.

4. Réunions et formations des équipes sur sites

En plus des incontournables réunions d'investigateurs, d'autres ateliers ont été organisés en Afrique (en Gambie, au Mali et au Sénégal) dans le but de permettre la rencontre des équipes des différents pays participant aux études MVP. Ces réunions ont été une bonne opportunité pour discuter et partager les expériences de chacun en mettant notamment l'accent sur:

- La mise en place et la conduite d'un suivi démographique des populations (indispensable préalable à la mise en place d'un essai vaccinal de bonne qualité);
- L'approche spécifique des populations et des communautés en Afrique de l'Ouest ; le recrutement des sujets, l'obtention des consentements éclairés, le sujet sensible des grossesses chez les jeunes femmes mineures (test de grossesse), la manière d'informer les populations illettrées, l'acceptation des prélèvements sanguins, assentiment des enfants et des adolescents.

- L'organisation des activités de terrain (au niveau logistique, matériel et humain) et la formation des agents de terrain.
- L'importance d'avoir une approche commune et homogène pour l'écriture, la mise en place et le maintien des SOPs décrivant les principales activités des études.
- Les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC). Afin de permettre aux sites d'appliquer les directives internationales, MVP a organisé une formation ICH-BPC donnée et coordonnée par un formateur externe, s'appuyant entre autres sur les aspects pratiques des études cliniques dans les pays en voie de développement à travers des exemples concrets tirés de l'expérience de chacun.
- Le but des études et surtout la non-compétitivité des sites face à ces études.

Ces réunions ont permis de créer et de renforcer un lien très étroit entre l'ensemble des partenaires participant au projet MVP. Nous recommandons fortement aux promoteurs d'organiser et de financer ce type de réunions en plus des réunions d'investigateurs « classiques ». En effet elles sont très utiles et permettent aux différents acteurs non seulement de se rencontrer et d'échanger leurs expériences mais aussi d'anticiper et de faciliter la résolution des problèmes pouvant être majeurs et donc de minimiser les déviations de protocole. En outre, les liens créés lors de ces rencontres facilitent la communication ultérieure entre tous les acteurs de la recherche; et la recherche clinique étant pleine d'imprévus auxquels il faut faire face très rapidement, cette bonne communication est le garant de la réussite d'une étude.

5. Le défi du recueil des consentements éclairés et des assentiments

Avant le démarrage de chaque étude, toutes les communautés concernées ont été scrupuleusement informées et les représentants des communautés ont donné leur accord formel pour participer au projet. Avant l'inclusion des sujets dans l'étude, un consentement éclairé écrit a été obtenu de tous les sujets âgés de 18 à 29 ans et de tous les parents ou tuteur des sujets mineurs. Un assentiment a également été demandé aux enfants et aux adolescents (les tranches d'âge variant selon les pays ; 13-17 ans au Mali, 15-17 ans au Sénégal et 12-18 ans en Gambie).

La rédaction du formulaire de consentement éclairé et de l'assentiment a été un travail de longue haleine partagé entre l'équipe MVP et les investigateurs compte tenu des aspects culturels, le niveau culturel des sujets, des lois nationales et des ICH-BPC. Ces documents ont été soigneusement traduits dans la/les langues locales assurant ainsi une complète transparence du déroulement de l'étude pour tous les sujets.

Face à l'illettrisme de la plupart des sujets, un témoin lettré et impartial a été systématiquement présent lors du recrutement s'assurant que le sujet avait bien reçu, compris toutes les informations et avait donné son accord pour participer.

Les populations étant très enthousiastes à l'idée de participer aux études, le recrutement des sujets n'a pas été un réel obstacle. Néanmoins, afin de ne pas biaiser les résultats, il a fallu s'assurer que le recrutement au sein d'une même famille respectait les limites définies dans le protocole de chaque étude (maximum 5 membres de la même famille pouvant participer à l'étude). C'est grâce à la vigilance des agents de terrain (field worker) en contact régulier avec les populations que ce critère a pu être respecté.

6. Les défis de suivi et « co-suivi » de l'étude – audit.

Le support continu apporté à chaque site a été une des clés du bon déroulement des études MVP. Des moniteurs formés ont assuré des visites régulières de suivi (environ deux fois par mois au démarrage de l'étude puis une fois par mois). Pour maintenir cette régularité, il était important que les moniteurs soient flexibles et disponibles. Compte tenu des contraintes logistiques de déplacement, d'accès aux sites (surtout en zone rurale), de temps et de budget, faire appel à des moniteurs basés dans les pays ou proches des pays participant aux études est apparu comme une évidence. MVP a donc délégué les activités de suivi d'étude sur site, à une organisation locale dont le siège était situé en Afrique de l'Ouest. Les moniteurs (basés au Mali, au Ghana et au Sénégal) ont reçu une formation de départ sur les études et ont eu l'occasion de participer à des ateliers de formation organisés et souvent conduits par MVP (les Bonnes Pratiques Cliniques et le protocole d'étude entre autres).

Des visites de co-suivi (co-monitoring) ont également été organisées permettant à l'équipe opérationnelle MVP (basée à Ferney-Voltaire dans l'Ain) d'aller sur les sites, de garder ainsi un contact direct régulier, de se rendre compte plus concrètement des problèmes rencontrés par les sites et de renforcer le support, la communication et les échanges avec les sites et les moniteurs (partages des résultats, discussion sur les délais ou les divers problèmes rencontrés). Ces visites ont eu lieu (dans la mesure du possible) en moyenne trois fois par an pour chaque site.

Enfin des audits de site se sont révélés d'un grand intérêt et d'un support utile tout au long du projet. Tous les sites ont été audités au moins une fois par un auditeur indépendant. Suite à un investissement humain considérable dans le suivi des sites, le renforcement des capacités et la formation, aucun point critique n'a été reporté pendant toute la durée du projet.

La disponibilité des équipes de chaque site lors de ces visites n'a pas toujours été facile compte tenu des formations extérieures, congrès, voyages, activités de recherche et de soins autres que celles des études MVP. Pour être les plus efficaces possibles ces visites ont été programmées au début de l'étude dans la mesure du possible en accord avec les investigateurs s'assurant de la présence et la disponibilité de leurs équipes.

7. Les défis logistiques

7.1. Importation, envoi et maintenance des vaccins

Le partenariat entre MVP OMS/PATH avec la participation des autorités nationales de santé a permis de grandement faciliter les problèmes d'importation et d'acheminement des vaccins sur les sites. Dès le début du projet, les représentations de l'OMS des pays participant à l'étude ont été étroitement impliquées dans la mise en place et la progression des activités MVP. Elles ont notamment joué un grand rôle dans la logistique d'importation des vaccins en provenance d'Inde. Les équipements de transports des vaccins (boîtes spécifiques d'envoi, enregistreur de température, véhicules) et les procédures assurant la maintenance de la chaîne du froid (documentation) ont été identifiés comme n'étant pas toujours fiables, en particulier pour les sites situés dans des zones reculées où le transport des vaccins peut prendre 8 à 12 heures après le passage en douane. Pour anticiper ces problèmes et s'assurer d'un bon cheminement des vaccins du lieu de production (Inde) aux sites en Afrique, nous avons organisé des « envois test » sur chacun des sites (de l'eau remplaçant les vaccins). Une fois ces « envois test » validés les vaccins pouvaient être envoyés. Lors de cette étape, nous avons pu évaluer les délais d'acheminement, les procédures d'importation, le matériel utilisé pour le transport, l'enregistrement et le respect de la chaîne du froid et la documentation. Les vaccins arrivés sur les sites ne pouvaient être utilisés qu'après la validation du profil de la température pendant tout l'envoi par site de production (gage de qualité pour chaque envoi de vaccins).

Cette étape a été primordiale non seulement pour assurer le démarrage d'une étude dans les délais impartis mais aussi pour éviter tout gaspillage. Il s'est avéré très important d'identifier un support logistique fiable au niveau local et des procédures adéquates avant la mise en place des études; en effet, tous les pays d'Afrique subsaharienne ne disposent pas toujours de moyens suffisants pour gérer la complexité de l'importation et du transport des vaccins ni d'équipements adéquates sans l'apport spécifique d'une aide extérieure.

7.2. Difficulté d'accès aux sites ruraux – non-assiduité des sujets

La localisation des sites dans des zones rurales a posé de réels défis en terme logistique. C'est notamment pour faire face à ces défis que le rôle des agents de terrain (field worker) dans la préparation des études a été très utile et précieux.

De plus les essais étant conduits dans des zones avec un fort taux d'illettrisme, là encore les agents de terrain jouent un rôle d'intermédiaire et de médiateur déterminant pour établir les premiers contacts avec les populations; dans un premier temps en approchant les communautés pour leur expliquer les études puis en gardant un contact régulier basé sur la confiance et la transparence tout au long de l'étude.

Le taux de participation et en particulier la conformité aux procédures de l'étude dans les zones rurales sont clairement liés à des problèmes logistiques qu'il faut prendre en considération dès le début de l'étude : l'accès aux villages dans des zones les plus reculées, la mauvaise qualité des routes (surtout pendant la saison des pluies), la disponibilité des véhicules, les voyages saisonniers et les migrations des populations. En voiture, à moto, à vélo ou à pied, les agents de terrain ont tenté de maintenir un contact continu et régulier avec les populations, s'assurant ainsi de la sécurité des sujets, de la circulation des informations, du rappel des visites programmées par les études. De plus, en tenant compte du manque possible d'assiduité des sujets aux visites programmées, le protocole devait clairement définir les

raisons de sortie prématurée de sujets de l'étude, soit notamment les sujets dits « perdus de vue ». En effet exclure un sujet qui n'est pas venu à une visite peut poser des problèmes en terme de sécurité et d'éthique.

C'est pourquoi, pour assurer un suivi de tous les sujets (et en particulier au niveau de leur sécurité) et pour minimiser les exclusions prématurées ou les « perdus de vue » tout au long des études, il a été important de mettre en place une solide organisation dans la programmation des visites, des procédures adaptées dans les centres de santé des études, des ressources nécessaires (notamment au niveau des agents de terrain) et des moyens matériels adéquats (en particulier les véhicules indispensables pour transporter les sujets des villages reculés au centre de santé).

Ces défis logistiques ont bien montré le rôle précieux et primordial des agents de terrain dont les activités doivent être bien définies et organisées sous la supervision continue des responsables de chaque site clinique.

7.3. Défis dans les imprévus fréquents

Les coupures d'électricité, les accès irréguliers et lents au réseau internet, les coupures de téléphone sont autant de situations imprévues auxquelles les sites sont confrontés et avec lesquelles ils doivent assurer leurs activités dans le respect des bonnes pratiques cliniques ; joindre (par fax, par email ou par téléphone) la pharmacovigilance (responsable du suivi de la sécurité des sujets) à tout moment surtout en cas de déclaration d'évènements indésirables graves (à reporter dans les 24 heures); maintenir le matériel de stockage des vaccins (réfrigérateur 2-8°C) et des échantillons de sang (congélateur -20°C). Chaque site est équipé et organisé pour avoir un relais dans ce type de cas ; générateur, parfois même panneaux solaires et carte 3G.

8. Résumé des leçons apprises

Une des solutions à ces défis est la collaboration étroite et le travail d'équipe établis entre l'équipe MVP, les moniteurs locaux, les sites des études et l'ensemble des consultants et des collaborateurs cliniques.

En donnant aux sites et aux moniteurs la possibilité de participer activement à la mise en place des études, l'équipe MVP a su créer une équipe capable de trouver des solutions efficaces à ces défis en réduisant les ressources généralement dépensées pour les voyages (en partie grâce à la participation des moniteurs locaux), les formations et les consultants coûteux. Ceci a également contribué à un très fort esprit d'équipe, avec une motivation constante et engagée dans un programme de santé publique sans précédent (développer et introduire le MenAfriVac™ dans les pays africains), et où tous les acteurs (MVP, moniteurs, équipe des sites et laboratoires) ont un objectif unique de générer des données de bonne qualité en assurant à tout instant la sécurité des participants aux études sans compétition parmi les sites.

NOTE: le MenAfriVac™, développé via MVP (Meningitis Vaccine Project) dans le but de protéger les individus contre la méningite à méningocoque A, a reçu la préqualification de l'OMS le 23 juin 2010. Ce vaccin est produit par le Serum Institute of India Ltd. (SIIL), qui a reçu l'autorisation d'exporter et d'utiliser le MenAfriVac™ en Afrique. La préqualification de l'OMS a permis l'introduction du vaccin en Afrique qui a démarré en le 13 septembre 2010 au Mali et 2 semaines plus tard au Niger et au Burkina Faso. Aujourd'hui, plus d'un million de personne (entre 1 et 29 ans) ont été vaccinés [5].

Remerciements

Je remercie tous les investigateurs, co-investigateurs et tous les partenaires cliniques du Projet Vaccin Méningite dont l'engagement, l'énergie et l'enthousiasme ont largement contribué au succès de ce projet.

Références

- [1] Lapeyssonnie L (1963) La meningite cerebrospinale en Afrique. Bulletin of the World Health Organization 28 (Suppl.), 3–114.
- [2] Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and Neisseria meningitidis. Lancet 2007; 369(9580):2196-2210.
- [3] Greenwood B. Manson Lecture. Meningococcal meningitis in Africa. Trans R Soc Trop Med Hyg 1999; 93: 341-353.
- [4] LaForce FM, Konde K, Viviani S, Preziosi MP (2007). The Meningitis Vaccine Project. Vaccine 25S A97-A100.
- [5] <http://www.meningvax.org/fr/index.php>
- [6] LaForce FM, Ravenscroft N, Djingarey M, Viviani S (2009). Epidemic meningitis due to Group A Neisseria meningitidis in the African meningitis belt: a persistent problem with an imminent solution. Vaccine 27S B13-B19.
- [7] Nilima Kshirsagar, Naidu Mur , Urmila Thatte, Nithya Gogtay, Simonetta Viviani, Marie-Pierre Preziosi, Cheryl Elie, Helen Findlow, George Carlone , Ray Borrow, Varsha Parulekar, Brian Plikaytis, Prasad Kulkarni, Nathalie Imbault, F. Marc LaForce. Safety, Immunogenicity and Antibody Persistence of a New Meningococcal Group A Conjugate Vaccine in Healthy Indian Adults. Vaccine 26S (2007) A101-A107.
- [8] <http://www.indepth-network.org>. Le Réseau international pour l'évaluation démographique des populations et leur santé dans les pays en développement (INDEPTH) est un réseau mondial de membres qui effectuent longitudinale sur la santé et l'évaluation démographique des populations dans les pays à revenu faible ou intermédiaire (PFR-PRI). INDEPTH vise à renforcer la capacité mondiale de la Santé et des systèmes de surveillance démographique (HDSS), et de monter le site de recherche multi pour orienter les priorités et politiques de santé dans les PFR-PRI, sur la base à jour des preuves scientifiques en place.
- [9] ICH Topic E6 (R1) Guideline for Clinical Practice, Step5, note for guidance on good clinical practice (CPMP/ICH/135/95), European Medicines Agency, 2002 <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/013595en.pdf>. L'ICH est une entité regroupant les autorités et l'industrie pharmaceutique des Amériques, de l'Europe et de l'Asie, ayant pour but de fixer un cadre international sur la marche à suivre pour l'enregistrement de produits pharmaceutiques (procédures et documents).
- [10] La déclaration d'Helsinki est un document officiel de l'Association médicale mondiale (<http://www.wma.net/fr/60about/70history/01declarationHelsinki/index.html>), représentante des médecins dans le monde. Adoptée en 1964 à Helsinki (Finlande), elle fut révisée plusieurs fois lors d'assemblées générales (dernière en date, Octobre 2008 à Séoul)