

SANTÉ PUBLIQUE/PUBLIC HEALTH



Volontaire sain et recherche clinique au Sud: une approche communautaire

Healthy volunteers and clinical research in the South: a community-based approach

Jean-Philippe CHIPPAUX

RÉSUMÉ **Contexte et objectifs.** La participation des volontaires sains est indispensable dans de nombreuses études cliniques. Cependant, elle ne fait pas l'objet de recommandations éthiques spécifiques, alors que leur situation est différente de celle des patients. Contrairement à ces derniers, les volontaires sains ne sont pas en quête d'une intervention. En s'exposant aux aléas d'un essai clinique, ils font face à une balance bénéfices/risques défavorable. La charte VolREthics publiée par l'Inserm et ses partenaires rappelle les principes de protection dont doivent bénéficier les volontaires sains participant à la recherche clinique. Essentiellement fondés sur la morale occidentale, ces principes peuvent entrer en conflit avec les morales autres qu'occidentales. La réflexion présentée ici souligne les difficultés qui pourraient survenir au cours de recherches cliniques en fonction du contexte culturel, législatif et réglementaire.

Méthode. Les recommandations de la charte VolREthics ont été examinées, en fonction des principes d'autonomie, de bienfaisance et de justice, à la lumière de la littérature et d'expériences personnelles pour illustrer les différences de perception pouvant exister entre les sociétés occidentales et non-occidentales.

Résultats et discussion. La place de la personne dans la société peut constituer un obstacle à son libre-arbitre. Dans certaines sociétés, l'autonomie individualiste est remplacée par une dépendance à la communauté. La perception de l'équilibre bénéfice/risque doit être rapportée à l'échelle de cette dernière et non à celle de l'individu. Dans la médecine traditionnelle, l'efficacité thérapeutique ne résulte pas du seul traitement et le risque thérapeutique n'est pas compris comme dans la médecine occidentale. En outre, les volontaires sains doivent représenter la diversité de la population. Si leur sélection résulte d'un consensus avec la communauté, les critères d'inclusion ne peuvent échapper au contrôle de l'investigateur ou du promoteur.

Conclusion. Les principes rappelés dans la charte VolREthics doivent être contextualisés pour qu'ils soient acceptés par les parties prenantes de l'étude et pour éviter tout conflit avec les pratiques locales. Cependant, plutôt que l'application systématique de recommandations difficiles à adapter à tous les contextes, il est essentiel de discuter, point par point, de leur pertinence locale et de s'assurer du bien-être des participants à une étude clinique et de leur adhésion au protocole de recherche.

Mots clés: Essai clinique, Recherche clinique, Éthique, Morale, Autonomie, Justice, Équité, Bénéfice, Risque, Occidental, Non-occidental, Volontaire sain, Patient

ABSTRACT **Background and objectives.** The participation of healthy volunteers is essential for many clinical studies. However, their situation differs from that of patients, yet they are not subject to specific ethical recommendations. Unlike patients, healthy volunteers are not seeking treatment. They are exposed to the uncertainties of a clinical trial and face with an unfavorable risk/benefit ratio. The VolREthics charter, published by Inserm and its partners, outlines the protection principles that should protect healthy volunteers participating in clinical research. However, these principles are essentially based on Western morality and may therefore conflict with non-Western moral codes. The discussion presented here highlights the difficulties that may arise during clinical research depending on the cultural, legislative and regulatory context.

Method. The VolREthics charter's recommendations were examined based on the principles of autonomy, beneficence and justice. This examination was conducted in light of literature and personal experience, to illustrate the differences in perception that may exist between Western and non-Western societies.

Results and discussion. A person's place in society can limit their free will. In some societies, individual autonomy is replaced by dependence on the community. The perception of the benefit/risk balance must relate to the scale of the community, not the individual. In traditional medicine, therapeutic efficacy does not result from treatment alone, and therapeutic risk is not understood in the same way as in Western medicine. Furthermore, healthy volunteers must reflect the diversity of the population. If they are selected through a community consensus, the inclusion criteria cannot escape the investigator's or sponsor's control.

Conclusion. The principles set out in the VolREthics charter must be contextualized to ensure acceptance by the study stakeholders and to avoid conflict with local practices. Rather than applying recommendations that are difficult to adapt to all contexts systematically, it is essential to discuss their local relevance point by point to ensure the well-being of clinical trial participants and their adherence to the research protocol.

Key Words: Clinical trial, Clinical research, Ethics, Morality, Autonomy, Justice, Equity, Benefit, Risk, Western, Non-Western, Healthy volunteer, Patient

Introduction

La participation d'un sujet sain – aux plans physique et mental – est indispensable dans de nombreux domaines de la recherche en santé, notamment lors des essais cliniques. Le volontaire sain se définit comme un participant à la recherche clinique ne sollicitant pas de recours à un traitement ou de prise en charge médicale, quels que soient son genre et son âge, même si cela influe sur les risques et les particularités de l'investigation. De même, l'objectif de la recherche clinique et la pathologie concernée constituent des enjeux spécifiques et ne sont pas considérés dans cet article.

Inclus lors du développement clinique d'un produit de santé¹, les volontaires sains contribuent au progrès scientifique. Ils permettent de collecter des informations de référence sans qu'une pathologie n'interfère avec le produit ou ne biaise les résultats. Lors de la mise au point d'une intervention préventive ou thérapeutique, ils en mesurent l'innocuité, les effets indésirables et la pharmacocinétique avant l'administration à des malades. D'autres caractéristiques ou propriétés, comme l'acceptabilité, la posologie, l'applicabilité, les associations thérapeutiques, feront l'objet de phases ultérieures et concerneront des sujets non-sains, sauf rares exceptions qui n'altèrent pas la suite de cet article. Dans certains cas (essais vaccinaux, notamment), les volontaires sains fournissent les premiers arguments d'efficacité. Sur la base des résultats préliminaires, la poursuite des essais cliniques pourra être autorisée.

Malgré l'importance du volontaire sain dans les études de prévention et de prophylaxie ainsi que dans les essais thérapeutiques de phase I, les modalités spécifiques de leur participation sont rarement précisées. Dans la plupart des recommandations nationales et internationales, les volontaires sains ne sont pas dissociés des patients inclus dans les études cliniques [25,27]. Pourtant, ils s'en distinguent par l'absence d'avantage médical direct et la menace d'une atteinte à leur bien-être, voire à leur état de santé, conduisant à une balance bénéfices-risques déséquilibrée. En outre, la perspective d'une compensation financière les expose à être exploités [8,16,19].

La charte VoIREthics² proposée par l'Inserm et

1. Il s'agit le plus souvent des phases I des essais cliniques au cours desquelles les volontaires sains sont indemnisés. Cependant, des volontaires sains peuvent participer à des phases ultérieures sans recevoir d'indemnisation.

2. https://www.inserm.fr/wp-content/uploads/Inserm_VoIREthics_Charte_francais_V2.pdf

Introduction

The participation of physically and mentally healthy subjects is essential to many areas of health research, especially clinical trials. A healthy volunteer is defined as a participant in clinical research who does not require treatment or medical care, regardless of gender or age. However, these factors may affect the risks and specificities of the investigation. This article does not address the objectives of clinical research or the specific pathologies involved.

Healthy volunteers contribute to scientific progress in the clinical development of health products¹. They enable the collection of reference information without pathology interfering with the product or biasing the results. During the development of preventive or therapeutic interventions, healthy volunteers measure the safety, adverse effects, and pharmacokinetics of the intervention before it is administered to patients. Subsequent phases will address other characteristics or properties, such as acceptability, dosage, applicability, and therapeutic combinations. These phases will involve non-healthy subjects, with rare exceptions that do not alter the scope of this article. In some cases, such as vaccine trials, healthy volunteers provide the first evidence of efficacy. Based on these preliminary results, further clinical trials may be authorized. Despite their importance in prevention and prophylaxis studies and phase I therapeutic trials, the specific terms of healthy volunteers' participation are rarely specified. Most national and international recommendations do not distinguish healthy volunteers from patients included in clinical studies [25,27]. However, healthy volunteers differ from patients in that they receive no direct medical benefit and may experience harm to their well-being or health, creating an imbalanced risk-benefit ratio. Additionally, the prospect of financial compensation makes them vulnerable to exploitation [8,16,19].

The VoIREthics charter², proposed by Inserm and its international partners, outlines the conditions for including healthy volunteers in clinical studies. This includes their informed consent after providing detailed information about the study's objectives, protocol, and expected results. The charter comprises 15 articles that supplement

1. This most often occurs in Phase I clinical trials, for which healthy volunteers are compensated. However, healthy volunteers may participate in later phases without receiving payment.

2. https://www.inserm.fr/wp-content/uploads/Inserm_VoIREthics_Charte_francais_V2.pdf

ses partenaires internationaux précise les conditions d'inclusion des volontaires sains dans une étude clinique, notamment leur consentement libre à la suite d'une information détaillée sur les objectifs, le protocole et les résultats attendus de l'étude. Elle comporte 15 articles qui complètent les dispositions existantes en matière d'éthique et de protection des volontaires sains recrutés dans des études ou essais cliniques. Elle décrit les voies et moyens permettant de les protéger, de prévenir toute forme d'exploitation, de préjudices physiques ou moraux et de restriction de leur bien-être. La charte utilise une définition restreinte du terme « volontaire sain ». Elle se concentre spécifiquement sur les volontaires sains qui participent aux recherches interventionnelles portant sur un produit de santé sans bénéfice direct potentiel pour les participants. Cette approche est justifiée par le fait que ce type d'essai peut exposer les volontaires sains aux risques les plus élevés de préjudice, d'exploitation et de mise en danger de leur santé. Néanmoins, dans cet article, j'étendrai la définition du volontaire sain à tout sujet participant à une recherche clinique interventionnelle avec ou sans bénéfice individuel – y compris les personnes participant à des essais vaccinaux dont elles peuvent retirer un certain bénéfice alors qu'elles sont exclues de la définition de la charte –, dans la mesure où cette notion n'est pas comprise de façon identique selon les cultures. La participation d'un volontaire sain à la recherche clinique questionne 4 critères couverts par les principes d'autonomie, de bienfaisance et de justice : son indépendance par rapport aux acteurs de la recherche clinique, le bénéfice qu'il en tire, l'évaluation des risques et dommages qu'il faudra éviter ou indemniser et l'information préalable au consentement.

Cependant, la charte VoIREthics se fonde sur une approche universaliste et individualiste de l'éthique pour qui l'individu prime sur l'environnement et la collectivité. Dans de nombreux pays du Sud, il existe d'autres morales tout aussi légitimes, parfois également très anciennes, même si elles ne sont pas toujours entérinées par des textes formalisés et appartiennent parfois à la tradition orale. Elles apportent un éclairage particulier à certains paradigmes de l'éthique occidentale, notamment l'autonomie de la personne et le bénéfice individuel. Ces concepts concernent autant les patients que les volontaires sains, mais ces derniers présentent des particularités trop souvent négligées dans les lois et réglementations de nombreux pays, la France étant une exception notable depuis la loi Huriet-Sérusclat de 1988.

existing provisions on ethics and the protection of healthy volunteers recruited for clinical studies or trials. The charter describes ways to protect volunteers from exploitation, physical or moral harm, and restrictions to their well-being. The charter uses a narrow definition of the term “healthy volunteer.” It focuses specifically on volunteers participating in interventional research involving a health product from which the participants will not directly benefit. This approach is justified because this type of trial may expose healthy volunteers to the greatest risk of harm, exploitation, and endangerment to their health. In this article, however, I will expand the definition of “healthy volunteer” to encompass all subjects participating in clinical interventional research, whether they derive individual benefit or not—including people participating in vaccine trials, who may benefit from them but are excluded from the charter's definition—since this concept is not universally understood.

The participation of healthy volunteers in clinical research raises questions about four criteria covered by the principles of autonomy, beneficence, and justice: independence from those involved in clinical research, benefits derived from it, risks and harms that must be avoided or compensated for, and prior information.

However, the VoIREthics charter is based on a universalist and individualist approach to ethics, in which the individual takes precedence over the environment and community. Many countries in the Global South have other equally legitimate moral codes that are often very ancient. These codes are not always enshrined in formal texts and sometimes belong to the oral tradition. These codes shed light on certain paradigms of Western ethics, such as personal autonomy and individual benefit. These concepts apply to both patients and healthy volunteers. However, the latter have specific characteristics that are often overlooked in many countries' laws and regulations, with France being a notable exception since the Huriet-Sérusclat law of 1988.

This article does not aim to oppose, explain, comment on, or justify ethical relativism. Instead, it aims to highlight the perceptions of healthy volunteers, which may differ from those of the sponsor or investigators due to moral and cultural differences.

Cet article ne cherche pas à opposer, expliquer, commenter ou justifier le relativisme éthique. Elle vise à souligner la perception du volontaire sain qui peut être différente en raison d'une morale et d'une culture différentes de celles du promoteur ou des investigateurs.

Approches méthodologiques

Ces commentaires sont issus d'une présentation faite devant le comité d'éthique de l'Inserm lors d'une discussion sur la charte VoREthics³. Ils se fondent sur une expérience personnelle acquise au cours d'essais cliniques menés en Afrique subsaharienne (Bénin, Cameroun, Guinée, Niger, Sénégal) et en Amérique du Sud (Bolivie, Brésil) depuis la fin des années 1980. Il n'y a pas eu de recherche bibliographique systématique et ciblée mais une exploitation de références sur les aspects philosophiques et éthiques de la recherche clinique.

Mes commentaires concernent tous les sujets participant à la recherche clinique, soulignant les spécificités propres aux volontaires sains, en me référant aux influences de certaines morales non-occidentales, notamment d'Afrique subsaharienne.

Autonomie du volontaire sain

La décision de participer ou non à une étude clinique pourvu qu'il en ait la compétence légale, la capacité intellectuelle et physique et qu'il reçoive une information appropriée, renvoie au libre-arbitre du sujet.

Il serait illusoire de penser que l'information préalable suffit à garantir un choix libre et congruent. Des motivations complexes influencent la décision. Certaines sont circonstancielles, comme l'éventualité d'une rétribution – sujet traité avec pertinence dans la charte VoREthics –, d'autres métaphysiques comme l'appartenance à une communauté [7]. Ces dernières ne sont pas abordées par la charte VoREthics.

Dans de nombreuses sociétés du Sud – mais aussi quelques collectivités de pays industrialisés –, l'autonomie de la personne se construit par rapport à sa position et son statut dans la communauté, notamment du groupe socioéconomique auquel il appartient [34]. L'individu, qu'il en ait conscience ou pas, n'est pas dissociable de

3. Séance du 26 novembre 2024. Voir: <https://pod.inserm.fr/video/2250-16-jean-philippe-chippaux-discutantmp4/>

Methodological approaches

The comments are taken from a presentation given to the Inserm Ethics Committee during a discussion about the VoREthics charter³. They are based on the presenter's personal experience gained during clinical trials conducted in sub-Saharan Africa (Benin, Cameroon, Guinea, Niger, and Senegal) and South America (Bolivia and Brazil) since the late 1980s. No systematic or targeted bibliographic research was conducted. Instead, references on the philosophical and ethical aspects of clinical research were explored. The comments address all subjects participating in clinical research and highlight the specific characteristics of healthy volunteers. They also reference the influence of certain non-Western moral codes, particularly those of sub-Saharan Africa.

Autonomy of the healthy volunteer

Provided that the subject has the legal competence, intellectual and physical capacity, and receives appropriate information, the decision to participate in a clinical study is a matter of free will.

However, it would be illusory to think that prior information alone can guarantee a free and informed choice. Complex motivations influence the decision. Some motivations are circumstantial, such as the possibility of remuneration, a topic addressed appropriately in the VoREthics charter, while others are metaphysical, such as belonging to a community [7]. The latter are not addressed by the VoREthics charter.

In many societies in the Global South, as well as in some communities in industrialized countries, an individual's autonomy is constructed in relation to their position and status in the community, particularly the socioeconomic group to which they belong [34]. Whether they are aware of it

3. Session of November 26, 2024. See: <https://pod.inserm.fr/video/2250-16-jean-philippe-chippaux-discutantmp4/>

la communauté dont il dépend [30]. Celle-ci, en fonction de ses intérêts ou convictions, dicte sa décision qui limite la liberté et la détermination individuelles, au nom de l'ordre social [11,31]. Le consentement exigé lors de l'inclusion dans une étude clinique se décline par rapport à la communauté à laquelle il appartient, parfois de sa place dans l'écosystème, mais non dans l'absolu [27]. Il ne peut donc y avoir une totale indépendance du sujet face au groupe dont il est membre, en opposition à la liberté individuelle défendue par les idéologies modernes [26]. Cette perspective modifie la perception et l'application de l'éthique telle qu'elle est conçue dans la médecine occidentale : la décision individuelle est subordonnée au bien commun. Elle questionne, en tout cas, l'universalité de l'éthique et de son application intangible quels que soient la personne, le lieu et le temps.

Cependant, cette situation n'est pas figée. De multiples sources d'information et de processus d'individualisation se développent face à la réalité quotidienne, aux tensions économiques, sociales, politiques et à la mondialisation qui désorganisent la communauté et distendent les liens entre ses membres, particulièrement dans le contexte d'une urbanisation croissante [4]. Le développement des réseaux sociaux s'étend à l'ensemble des communautés du Sud, de façon peut-être plus prégnante en milieu urbain que rural. La circulation de rumeurs, la pression des mouvements complotistes – avec ses spécificités culturelles et des ressentiments se référant à l'histoire ancienne ou récente – peuvent fortement influencer la décision du volontaire sain, y compris après son inclusion. De plus, la désinformation entraîne la perte de confiance envers les autorités politiques ou administratives et les institutions [20]. La controverse sur la vaccination (antivax) qui s'est développée en Afrique subsaharienne depuis les débuts du programme élargi de vaccination et s'est renforcée lors de la pandémie de Covid-19, en est un exemple manifeste. Ici aussi, une attention toute particulière doit être portée pour prendre en compte la vulnérabilité des personnes dans ce qui peut être assimilé à une crise identitaire. Le principe d'autonomie s'étend aux patients comme aux volontaires sains inclus dans les essais cliniques. Cependant, la motivation du volontaire sain n'est pas médicale. Elle est autre et cela doit être intégré dans l'information qui lui est délivrée comme dans le déroulement de l'étude clinique. En l'absence de bénéfice direct, le volontaire sain peut attendre un bénéfice collectif en faveur de la communauté à laquelle il appartient,

or not, individuals cannot be separated from the community on which they depend [30]. Based on its interests or convictions, the community makes decisions that limit individual freedom and autonomy in the name of social order [11,31]. The consent required for inclusion in a clinical study is determined by the community to which the individual belongs and sometimes by their place in the ecosystem, though not in absolute terms [27]. Therefore, subjects cannot be totally independent from their groups, which contrasts with the individual freedom defended by modern ideologies [26]. This perspective alters the perception and application of ethics in Western medicine, where individual decision-making is subordinate to the common good. In any case, this perspective calls into question the universality of ethics and its application, which does not depend on the person, place, or time.

However, this situation is not set in stone. In response to everyday reality, economic and social tensions, political tensions, and globalization, which are disrupting communities and weakening the bonds between their members, particularly in the context of increasing urbanization, multiple sources of information and processes of individualization are developing [4]. Social networks are spreading to all communities in the Global South, perhaps more significantly in urban areas than in rural ones. The circulation of rumors and pressure from conspiracy movements, with their cultural nuances and grievances stemming from ancient or recent history, can significantly impact the decisions of healthy volunteers, even after they are included. Furthermore, misinformation leads to a loss of trust in political and administrative authorities and institutions [20]. The controversy over vaccination (anti-vaxxers), which has intensified during the COVID-19 pandemic, is a clear example of this. It has been developing in sub-Saharan Africa since the start of the Expanded Program on Immunization. Here, too, special attention must be paid to the vulnerability of individuals experiencing an identity crisis.

The principle of autonomy applies to patients and healthy volunteers included in clinical trials. However, healthy volunteers are not motivated by medical reasons. This difference must be considered in the information provided to them and in the conduct of the clinical study. In the absence of direct benefit, healthy volunteers may expect collective benefits for their community, provided this is defined in advance. If the clinical trials validate the new product, these benefits should be organized (Box). Finally, it cannot be ruled

à condition qu'il soit préalablement défini et, si les essais cliniques valident le nouveau produit, organisé (Encadré). Enfin, on ne peut exclure que le volontaire sain ne soit attiré par des avantages matériels ou financiers [3].

out that healthy volunteers may be attracted by material or financial incentives [3].

Bénéfice du volontaire sain et évaluation du risque

Le bénéfice tiré de l'expérimentation à laquelle participe un sujet se réfère au principe de bienfaisance. À cet égard, la charte VoIREthics souligne dans son article 8 la notion de bien-être des volontaires sains. Au-delà de la nécessité de veiller à l'absence de préjudice physique et de risque d'exploitation, cette notion importante est relativement originale. Concernant le respect des personnes, parfois en situation de vulnérabilité, elle met en avant l'attention qui doit être portée à leur bien-être physique et mental.

Certains lui substituent le principe de non-malfaisance (d'abord, ne pas nuire) qui est tout aussi difficile à interpréter et à appliquer. Entre l'engagement actif (bienfaisance) et le revers passif (non-malfaisance), on peut voir non

Benefit to healthy volunteers and risk assessment

The benefit derived from an experiment in which a subject participates is based on the principle of beneficence. In this regard, Article 8 of the VoIREthics charter emphasizes the well-being of healthy volunteers. Beyond ensuring the absence of physical harm and risk of exploitation, this important notion is relatively novel. Regarding respect for individuals who are sometimes in vulnerable situations, it emphasizes the importance of paying attention to their physical and mental well-being.

Some substitute this principle with the principle of nonmaleficence ("first, do no harm"), which is equally difficult to interpret and apply. Rather than complementarity, we observe an evasion between active engagement (beneficence) and

Encadré : Essai clinique du vaccin contre l'hépatite B à Niakhar, Sénégal

Box: Clinical trial of the hepatitis B vaccine in Niakhar, Senegal

Dès les années 1960, l'observatoire de population de Niakhar situé dans le bassin arachidier du Sénégal a hébergé des essais cliniques [6,9,28]. À la fin des années 1970, un essai clinique d'un nouveau vaccin contre l'hépatite B constitué d'un concentré de particules AgHBs, y a été réalisé pour éliminer le cancer primitif du foie dont il est l'une des étiologies majeures [22]. Les essais cliniques de ce vaccin (Hevac B Pasteur) mis au point par Maupas et développé par Institut Pasteur Production, ont été conduits par l'université de Tours et celle de Dakar [22,23]. Bien que prévue lors de la mise en place de l'essai clinique, l'intégration de l'Hevac B Pasteur aux vaccins du programme élargi de vaccination n'a pas été réalisée pour des raisons logistiques et financières, ce qui a entraîné une formidable déception affectant lourdement la poursuite des programmes de l'observatoire [23]. Un scénario similaire a été observé lors du développement d'un vaccin conjugué méningococcique A-C à Niamey à la fin des années 1990. Là encore, les habitants de Niamey n'ont pas eu accès au vaccin après la démonstration de son efficacité et de sa bonne tolérance chez les nouveau-nés nigériens.

La mise à disposition d'un traitement validé par les essais cliniques se présente différemment dans les sociétés favorisant l'accès aux soins et aux médicaments selon des mécanismes appropriés (sécurité sociale, mutuelles, assurances, etc.).

Since the 1960s, the Niakhar population observatory, located in the peanut-growing region of Senegal, has hosted clinical trials [6,9,28]. In the late 1970s, a clinical trial of a new hepatitis B vaccine consisting of a concentrate of AgHBs particles was conducted there to eliminate primary liver cancer, of which it is one of the major causes [22]. Clinical trials of this vaccine (Hevac B Pasteur), developed by Maupas and produced by Institut Pasteur Production, were conducted by the University of Tours and the University of Dakar [22,23]. Although planned at the time the clinical trial was set up, Hevac B Pasteur was not included in the expanded program on immunization due to logistical and financial reasons, which led to tremendous disappointment and severely affected the observatory's ability to continue its programs [23]. A similar scenario occurred during the development of a meningococcal A-C conjugate vaccine in Niamey in the late 1990s. Once again, the inhabitants of Niamey did not have access to the vaccine after its efficacy and good tolerance had been demonstrated in Nigerian newborns.

Societies that promote access to healthcare and medicines through appropriate mechanisms (social security, mutual insurance companies, insurance, etc.) have greater access to treatments validated by clinical trials.

une complémentarité mais une dérobade [1]. L'équilibre bienfaisance/non-malfaisance renvoie à l'évaluation du rapport bénéfice/risque (efficacité/effets indésirables).

La Déclaration d'Helsinki accorde une légitimité à l'expérimentation si le rapport bénéfice/risque est favorable au sujet⁴. Équilibré, voire nettement bénéfique chez le patient qui espère une amélioration de sa santé ou, parfois, une guérison, il devient objectivement défavorable pour le volontaire sain qui n'attend pas de bénéfice direct mais dont la santé peut être altérée par l'intervention⁵, ce que ne souligne d'ailleurs pas suffisamment la dernière version de la déclaration d'Helsinki [3]. Si l'on y ajoute les risques et dommages éventuels entraînés par la participation d'un volontaire sain à un essai clinique, le principe de non-malfaisance semble plus approprié. À cet égard, les risques et contraintes des essais cliniques ne sont pas maîtrisés par les compagnies d'assurance en Afrique subsaharienne, pas plus que les participants ne connaissent leurs droits en cas de dommage, ce qui peut entraîner des difficultés en matière d'indemnisation ou de réparation. Il n'en reste pas moins que l'application du principe de bienfaisance aux volontaires sains peut satisfaire la communauté si celle-ci espère tirer un bénéfice collectif de la participation de quelques-uns de ses membres à la recherche clinique (Encadré).

Fort de son indépendance par rapport au promoteur et à l'investigateur de l'étude, le volontaire sain peut revendiquer une compensation plus élevée, dépassant le simple dédommagement pour constituer une rémunération. La limite entre ces concepts n'est pas évidente et dépend de l'interprétation de chacun en fonction des circonstances ou des contingences. Le défraiement paraît légitime s'il se limite aux dépenses effectuées dans le cadre de la participation à l'essai clinique (déplacement, repas, hébergement, frais en lien direct avec l'astreinte représentée par la participation du volontaire sain à l'essai clinique). La somme allouée, parfois dérisoire pour un promoteur du Nord, peut représenter une véritable aubaine pour le volontaire sain originaire d'un pays à revenu faible ou intermédiaire. À cet égard, la sémantique est d'une grande importance. Si les termes de dédommagement ou d'indemnisation semblent

passive avoidance (non-maleficence) [1]. The balance between beneficence and non-maleficence involves assessing the benefit-risk ratio (effectiveness versus adverse effects).

The Declaration of Helsinki grants legitimacy to experimentation if the benefit-to-risk ratio favors the subject⁴. While this balance may favor patients hoping for an improvement in their health or, in some cases, a cure, it is objectively unfavorable for healthy volunteers, who do not expect any direct benefit, but whose health may be impaired by the intervention⁵. This point is not sufficiently emphasized in the latest version of the Declaration of Helsinki [3]. Considering the potential risks and harm that a healthy volunteer may face by participating in a clinical trial, the principle of non-maleficence seems more appropriate. In this regard, insurance companies in sub-Saharan Africa do not cover the risks and constraints of clinical trials, and participants are unaware of their rights in the event of harm. This can lead to difficulties in terms of compensation or redress. Nevertheless, if the community hopes to benefit collectively from the participation of some of its members in clinical research, applying the principle of beneficence to healthy volunteers may satisfy it (Box).

Because they are independent of the study sponsor and investigator, healthy volunteers may claim higher compensation, which constitutes remuneration rather than simple compensation. The distinction between these concepts is unclear and depends on one's interpretation of the circumstances. Reimbursement seems legitimate if it is limited to expenses incurred in connection with participation in the clinical trial, such as travel, meals, and accommodation costs, as well as costs directly related to the constraints of the healthy volunteer's participation in the clinical trial. The amount allocated may be insignificant to a sponsor in the North, yet substantial to healthy volunteers in low- or middle-income countries. In this regard, semantics are important. While the terms "compensation" and "indemnification" seem neutral, the term "incentive," which is sometimes used, reveals more questionable intentions. In any case, the amount of compensation must be appropriate for the socioeconomic status of the

4. En France, la loi Huriet-Serusclet se fonde sur le parfait équilibre du rapport bénéfices/risques, ce qui n'est jamais le cas pour le volontaire sain. Elle a été complétée par l'arrêté du 15 février 2023 (voir note de bas de page 8).

5. Sauf exception, comme dans le cas d'un essai vaccinal – exclu de la charte VolREthics –, où le sujet bénéficie, si le vaccin est efficace, d'une immunisation contre une maladie.

4. In France, the Huriet-Serusclet law is based on a perfect balance between benefits and risks, which is never the case for healthy volunteers. It was supplemented by the decree of February 15, 2023 (see footnote 8).

5. With some exceptions, such as in the case of a vaccine trial - excluded from the VolREthics charter - where the subject benefits, if the vaccine is effective, from immunization against a disease.

neutres, celui d'incitation que l'on rencontre parfois révèle des intentions plus discutables. Quoi qu'il en soit, la compensation doit rester en rapport avec le niveau socioéconomique du volontaire sain et ne pas constituer une raison de participer à la recherche clinique. En outre, la compensation financière ne doit pas induire un sentiment de honte ou un remords parce que son choix est lié à un besoin conjoncturel résultant de la précarité du volontaire sain, ce que le comité d'évaluation scientifique et, surtout, le comité d'éthique devront s'efforcer de faire appliquer [14,15,25]. La France est le seul pays au monde à avoir inscrit dans la loi un montant maximum d'indemnisation pour un participant à la recherche (6 000 €, somme revalorisée tous les 3 ans en fonction de l'inflation)⁶.

En revanche, la compensation financière pour le temps passé, la perte salariale ou les risques encourus relève davantage de la rémunération, ce que l'éthique occidentale rejette. La revendication d'être propriétaire de son corps peut l'amener à exiger un salaire, d'ailleurs légal dans quelques pays d'Europe ou d'Amérique [19]. Le « droit de disposer de son corps » s'inscrit dans une démarche de contestation de l'autorité et des institutions illustrant l'opposition entre le corps inviolable et la personne qui pourrait, en toute légitimité, décider du contraire [16]. Dans les pays d'Afrique subsaharienne, cette attitude est rarement opposée. Selon certaines traditions, l'être humain ne possède pas son corps qui n'est pas un objet que l'on peut instrumentaliser. Il est « l'expression concrète par laquelle la personne humaine réalise son existence historique ». On ne peut s'en défaire sans abuser la dignité de la personne dont il est la substance [24].

Dans une perspective communautaire, le bénéfice sera donc pensé par rapport à la collectivité et non pour le principal bénéfice de la personne. Il se peut, d'ailleurs, que cette revendication soit soutenue par la communauté. Le bénéfice sera plus facilement compris s'il est matériel et accessible rapidement. Ainsi, la perspective d'une amélioration de l'état de santé du groupe dans un avenir hypothétique – par exemple, la protection conférée par une vaccination et l'extension de celle-ci à l'ensemble de ses

healthy volunteer and it should not be a reason they participate in clinical research. Furthermore, the amount of financial compensation should not be so high that it induces feelings of shame or remorse because the choice is linked to a temporary need resulting from the volunteer's precarious situation. The scientific evaluation committee and, above all, the ethics committee must enforce this [14,15,25]. France is the only country that has enshrined a maximum compensation amount for research participants in law (€6,000, adjusted every three years according to inflation)⁶.

Conversely, financial compensation for time spent, loss of wages, or risks incurred is more akin to remuneration, a concept that Western ethics reject. Claiming ownership of one's body can lead to demands for wages, which is legal in some European and American countries [19]. The "right to dispose of one's body" is part of a process of challenging authority and institutions. It illustrates the opposition between the idea of an inviolable body and the idea that a person could quite legitimately decide otherwise [16]. In sub-Saharan African countries, this attitude is rarely opposed. According to certain traditions, human beings do not own their bodies; they are not objects that can be exploited. Rather, they are "the concrete expression through which human beings realize their historical existence." Disposing of them without consent abuses the person's dignity [24].

From a community perspective, the benefit will be considered in relation to the community, rather than for the primary benefit of the individual. Moreover, the community may support this claim. The benefit will be more easily understood if it is material and accessible quickly. Thus, the prospect of improving the group's future health, such as through vaccination – for example, the protection conferred by vaccination and its extension to all members (Box) – will be less motivating than a visible, immediate, material benefit, such as constructing, equipping, or renovating a health center and training its staff. Perhaps this is because the prospect of a potential benefit is less appealing than an immediate gain. It should be noted that, in most cases, the benefit is related to the intervention.

6. Arrêté du 15 février 2023 relatif au montant maximal des indemnités en compensation pour contraintes subies qu'une personne peut percevoir au cours d'une même année pour sa participation à une recherche impliquant la personne humaine, un essai clinique, une investigation clinique ou une étude de performances. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000047233922>.

6. Decree of February 15, 2023 on the maximum amount of compensation for constraints suffered that a person may receive in a single year for participating in research involving human subjects, a clinical trial, a clinical investigation, or a performance study. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000047233922>.

membres (Encadré) – sera moins motivante qu'une dotation ou un avantage matériel, visible et immédiat, comme la construction, l'équipement ou la rénovation d'un centre de santé et la formation de son personnel. Peut-être parce que la perspective d'un avantage potentiel est moins attrayante qu'un profit immédiat. Il faut souligner que, le plus souvent, le bénéfice est en relation avec l'intervention.

Les notions de bénéfices et de risques, *a fortiori* le rapport entre les deux, résultent d'une analyse personnelle fortement influencée par l'éducation et la culture. Le médicament répond à une vision du monde et, en particulier, de la maladie. Ces notions sont donc fondées sur les croyances et perceptions culturelles et religieuses de la société. L'efficacité thérapeutique, dont dépend fortement le bénéfice, n'est pas interprétée de façon identique dans les médecines traditionnelle et occidentale. L'efficacité d'un médicament traditionnel est fondée sur des observations indépendantes relevant davantage de la persuasion ou de la foi que de critères objectifs analysés statistiquement selon une méthodologie rigoureuse [29]. L'absence de résultat d'un remède n'est pas rattachée à son inefficacité ou à des raisons pharmacologiques. Au-delà d'une terminologie souvent ambiguë ou mal définie, les entités nosologiques entre médecines traditionnelle et moderne ne coïncident que rarement. Indépendamment du traitement symptomatique éventuellement efficace dans les deux types de médecine, celles-ci se distinguent l'une de l'autre par le traitement étiologique de l'affection qui s'exerce sur des causes de la maladie de nature différente : mystique ou religieuse pour la première, physiopathologique pour la seconde. De même, la notion de risque thérapeutique n'est pas formalisée en médecine traditionnelle pour laquelle les effets indésirables sont rapportés à l'origine de la maladie et non au traitement. En outre, le risque est souvent sous-estimé, voire dénié, par les sujets se pensant en bonne santé.

Le sujet familier de la médecine traditionnelle comprend mal les précautions prises par l'investigateur pour justifier l'essai, vérifier – donc suspecter – l'efficacité du produit qu'il promet et évoquer des risques d'intolérance [5]. Dans une approche communautaire, davantage que dans une société occidentale, elle procède du principe d'autorité : l'efficacité du traitement proposé n'est pas contestée et sa tolérance n'est pas mise en doute [5]. C'est donc sur un autre plan que la motivation du volontaire sain s'exercera entre, d'une part accepter de participer au nom du bénéfice collectif ou de l'avancement de la science

The concepts of benefits and risks, as well as the relationship between the two, result from personal analysis, which is strongly influenced by education and culture. Medicines reflect a worldview, particularly a view of disease. Therefore, these concepts are based on society's cultural and religious beliefs and perceptions.

Therapeutic efficacy, on which benefits depend, is interpreted differently in traditional and Western medicine. The efficacy of traditional medicine is based on observations that are more a matter of persuasion or faith than objective criteria analyzed statistically according to rigorous methodology [29]. The absence of results from a remedy does not necessarily indicate its ineffectiveness or pharmacological reasons. Beyond the often ambiguous or poorly defined terminology, the nosological entities of traditional and modern medicine rarely coincide. While both types of medicine may be effective in treating symptoms, they differ in etiological treatment, which acts on different causes of disease: mystical or religious for traditional medicine and physiopathological for modern medicine. Similarly, the concept of therapeutic risk is not formalized in traditional medicine, where adverse effects are attributed to the origin of the disease and not the treatment. Furthermore, individuals who consider themselves to be in good health often underestimate or deny risk.

Those familiar with traditional medicine may not fully understand the precautions investigators take to justify trials, verify—and therefore raise questions about—the efficacy of the product they are promoting, and discuss the risks of intolerance [5]. In a community-based approach, more so than in Western society, the principle of authority comes into play: the efficacy of the proposed treatment is not disputed, nor is its tolerance questioned [5]. Therefore, healthy volunteers are motivated by different factors, balancing the collective benefit or advancement of science with material compensation.

One of the key objectives of clinical trials is to assess risk and potential harm, especially in phase 1. Anticipate this remains difficult, so it is the responsibility of an independent committee, that is separate from the sponsor-investigator tandem and the participants. This committee is better positioned to determine the scope and compensation.

et, d'autre part une compensation matérielle. L'estimation du risque et des dommages éventuels, qui constitue un des objectifs essentiels de l'essai clinique (particulièrement au cours de la phase 1), reste difficile à anticiper et relève d'un comité indépendant du tandem promoteur-investigateur et des participants, plus à même d'en fixer les contours et les compensations.

Consentement informé

Le consentement nécessite au préalable une information sincère, objective, complète, compréhensible et, si besoin, traduite en langues locales [21], ce qui n'est pas propre au volontaire sain ni au patient du Sud. Encore faut-il que le sens soit clair, tant au niveau du vocabulaire que des concepts, notamment nosologiques.

Le contenu de l'information diffère en ce qui concerne la balance bénéfices/risques. Outre qu'elle doit explicitement rappeler le déséquilibre observé chez le volontaire sain, la formulation doit considérer la finalité de l'expérimentation qui est différente entre le patient et le volontaire sain. Selon le contexte, il faudra trouver un compromis entre la participation à la recherche clinique pour le bénéfice exclusif de la collectivité et du tandem promoteur-investigateur [13,18] ou une rétribution. Pour l'éthique occidentale, aucune des deux n'est acceptable. D'un côté, il ne peut y avoir de soumission de l'éthique à la recherche scientifique [2,10]. De l'autre, l'inviolabilité et l'indisponibilité du corps humain font largement consensus, même si certaines communautés cherchent à les relativiser, voire acceptent le principe de la libre disposition de son corps [17].

Si, d'un point de vue communautaire, l'engagement individuel pour le bénéfice du groupe est recevable, cela ne doit pas faire oublier que le consentement est individuel. Il n'est pas possible de recruter un volontaire sain qui n'aurait pas l'assentiment de la communauté, pas plus qu'il ne l'est de le recruter sans son accord à titre personnel. La dialectique du consentement oppose, d'un côté le consentement individuel – au risque de couper la personne de son groupe – et, de l'autre le consentement collectif limitant l'autonomie de la personne [5].

En conséquence, l'information de l'autorité dont dépend l'individu doit être préalable⁷ afin de préparer les deux niveaux d'acceptation. La

7. En outre, elle ne peut se substituer à l'avis d'un comité d'éthique, ni à l'autorisation administrative de l'autorité politique.

Informed consent

Informed consent requires prior information that is sincere, objective, complete, understandable, and, if necessary, translated into local languages [21], which is not specific to healthy volunteers or patients in the Global South. The information must be clear in terms of both vocabulary and concepts, particularly nosological ones.

The content of the information varies with regard to on the benefit/risk balance. In addition to explicitly mentioning the observed imbalance in healthy volunteers, the wording must consider the purpose of the experiment, which differs between patients and healthy volunteers. Depending on the context, a compromise must be found between participation in clinical research for the benefit of the community and sponsorship, and remuneration [13,18]. Western ethics deems both unacceptable. First, ethics cannot be subordinated to scientific research [2,10]. Second, there is a broad consensus on the inviolability and unavailability of the human body, though some communities seek to relativize this principle or accept the idea of freely disposing of one's body [17].

Although individual commitment for the benefit of the group is acceptable from a community perspective, this should not obscure the fact that consent is individual. It is impossible to recruit a healthy volunteer without the community's consent or without their personal consent. The dialectic of consent pits individual consent—which risks cutting the person off from their group—against collective consent, which limits the person's autonomy [5].

Consequently, the authority to which the individual is subject must be informed in advance⁷ to prepare for both types of acceptance. The discussion will reveal the constraints defined by the community, independent of those presented by the clinical study participant [5]. In addition to illiteracy, formalizing information and consent raises several questions.

7. Furthermore, it cannot replace the clearance from an ethics committee or the administrative authorization of the political authority.

discussion fera apparaître les contraintes définies par la communauté, indépendamment de celles éventuellement présentées par le participant à l'étude clinique [5]. Outre l'illettrisme, la formalisation de l'information et du consentement soulève plusieurs questions.

La langue est un point d'autant plus important qu'il est fréquent dans les pays d'Afrique subsaharienne que plusieurs langues soient parlées par les participants d'une même étude. Les concepts et leur perception diffèrent selon la culture, ce qui peut être à l'origine de malentendus : les notions d'essai clinique (expérimentation sur l'homme, cobaye), de placebo (faux médicaments), de tirage au sort (loterie) sont à l'origine de débats et d'incompréhensions [5].

La signature du consentement peut être un autre sujet de discordance. Elle est interprétée comme une défiance de l'investigateur à l'endroit du sujet pour qui le consentement oral (la parole donnée) a une valeur définitive supérieure, *a priori*, à la signature qui relève du domaine judiciaire. La signature a été introduite par le pouvoir colonial dans un contexte juridique ; elle apparaît inappropriée, tout comme les empreintes digitales encore parfois demandées par le promoteur, dans une consultation médicale où la relation est fondée sur la confiance, voire la foi, envers le thérapeute. Il ne s'agit pas d'un compromis à l'issue d'une négociation, mais d'une adhésion qui ne nécessite pas de signature.

Il arrive que le sujet ne souhaite pas participer à une étude clinique pourtant acceptée par la communauté qui a préconisé son inclusion. Cette situation particulièrement inconfortable pour le volontaire sain doit être anticipée pour l'aider à trouver une échappatoire. Il faut lui éviter de donner l'impression qu'il s'affranchit d'un devoir social ou culturel ou, simplement, d'une décision collective. Le « refus honorable » consiste à introduire un critère de non-inclusion invérifiable par l'investigateur comme par le groupe, conduisant à une impossibilité de participer à l'étude [12]. Ce peut être, par exemple, un voyage qui doit être accompli pendant l'étude, un désir de grossesse ou le refus d'une contraception empêchant l'inclusion. Cela suppose toutefois que le sujet puisse identifier et utiliser cette ressource au moment de l'expression du consentement et qu'il ne soit pas réfutable par la communauté ou l'autorité. Dans l'exemple du voyage, la non-inclusion doit être décidée si l'absence est prévue pendant l'essai et que le voyage ne peut être, ni reporté, ni délégué à quelqu'un d'autre.

Language is an especially important issue because it is common in sub-Saharan African countries for participants in the same study to speak multiple languages. Perceptions of concepts differ according to culture, which can lead to misunderstandings. The concepts of clinical trials (human experimentation and guinea pigs), placebos (fake drugs), and randomization (lottery) are sources of debate and misunderstanding [5].

Signing the consent form may also be a point of contention. It is often seen as a sign of mistrust by the investigator toward the subject. For the subject, verbal consent (a promise) is generally considered more definitive than a signature, which is a legal requirement. Colonial powers introduced signatures in a legal context, but they seem inappropriate in a medical consultation where the relationship is based on trust, or even faith, in the therapist. It is not a compromise reached through negotiation but rather an agreement that does not require a signature.

Sometimes, subjects do not wish to participate in a clinical study that has been accepted by the community that recommended their inclusion. This situation is particularly uncomfortable for healthy volunteers, so it must be anticipated in order to help them find a way out. They must be spared the impression that they are shirking a social or cultural duty or simply a collective decision. An "honorable refusal" involves introducing a non-inclusion criterion that the investigator or group cannot verify, thus preventing participation in the study [12]. Examples include a trip that must be taken during the study, a desire to become pregnant, or a refusal to use contraception. All of these factors would prevent inclusion. However, this assumes that subjects can identify and access this resource at the time of consent, and that community members or authorities cannot refute it. In the case of travel, subjects must be excluded if they will be absent during the trial and cannot postpone or delegate the trip.

Justice ou équité du recrutement d'un volontaire sain

Le principe de justice préconise une égale répartition des contraintes et bénéfices entre les participants ou, si l'on préfère, l'obligation de traiter de la même façon les personnes de mêmes conditions. Le principe de justice peut être remplacé par celui d'équité, qui se préoccupe des modalités de répartition du bénéfice conditionnées par l'urgence et les priorités, ainsi que par la faisabilité et l'acceptabilité des mesures, notions plus qualitatives et pragmatiques que quantitatives et égalitaires [32]. Cela s'applique à l'information délivrée aux participants à l'étude, avec les difficultés linguistiques évoquées ci-dessus.

Par ailleurs, il implique de conduire les recherches sur des personnes concernées par celles-ci ou, au moins, sur des sujets représentatifs de celles qui pourront en tirer un avantage. Dans la plupart des études cliniques intéressant les volontaires sains, les principes de justice et d'équité sont peu questionnés puisque leur contribution porte généralement sur des objectifs généraux de recherche clinique et non sur des aspects spécifiques touchant les personnes. Cependant, les volontaires sains sélectionnés pour les phases précoces de développement de nouveaux traitements ou vaccins devraient être plus représentatifs de la diversité de la population qu'ils ne le sont habituellement. Par précaution, certaines catégories de sujets en sont exclues : enfants, senior, femmes en âge de procréer ou membres de groupes minoritaires. Cette réserve opposée systématiquement par l'éthique occidentale n'est pas toujours acceptée par les sujets concernés par l'essai clinique proposé qui revendiquent d'y participer. De plus, elle réduit la validité externe des essais cliniques dont les résultats ne sont pas applicables aux sujets non représentés. Il convient donc de protéger les personnes vulnérables sans toutefois les exclure systématiquement des études cliniques.

L'inclusion des volontaires sains doit résulter d'un consensus entre les responsables de la recherche clinique et la population où elle est menée. Si l'on doit recueillir l'accord de cette dernière, inversement, il ne faut pas qu'elle puisse imposer des personnes contre l'avis de l'investigateur ou du promoteur.

Justice and equity in the recruitment of healthy volunteers

The principle of justice advocates for the equal distribution of burdens and benefits among participants, or the obligation to treat people in similar circumstances equally. However, the principle of justice can be replaced by the principle of equity, which is concerned with distributing benefits based on urgency, priorities, feasibility, and acceptability. These concepts are more qualitative and pragmatic than quantitative and egalitarian [32]. This applies to the information provided to study participants, considering the aforementioned linguistic difficulties.

Furthermore, it implies conducting research on people affected by it, or at least on subjects representative of those who may benefit from it. In most clinical studies involving healthy volunteers, the principles of justice and equity are rarely questioned since their contribution relates to general clinical research objectives rather than specific aspects affecting individuals. However, healthy volunteers selected for the early stages of developing new treatments or vaccines should be more representative of population diversity than they usually are. Certain categories of subjects are excluded as a precaution including children, seniors, women of childbearing age, and members of minority groups. This practice, which Western ethics oppose, is not always accepted by subjects of the proposed clinical trial who demand to participate. Additionally, this reduces the external validity of clinical trials, whose results are not applicable to unrepresented subjects. Therefore, it is necessary to protect vulnerable individuals without excluding them from clinical studies.

The inclusion of healthy volunteers must result from a consensus between those responsible for clinical research and the population in which the research is conducted. While the population's consent must be obtained, it cannot impose individuals against the investigator's or sponsor's opinion.

Rôle des comités d'évaluation scientifique et des comités d'éthique

La participation de volontaires sains dans la recherche clinique doit être examinée avec attention par les divers comités d'évaluation, notamment le comité d'évaluation scientifique et le comité d'éthique. Un comité institutionnel, comme le sont certains comités d'évaluation scientifique et parfois comités d'éthique, peut avoir un conflit d'intérêt, surtout s'il s'agit de la même institution que le promoteur et/ou les investigateurs. En outre, il est indispensable que les membres de ces comités soient informés – voire formés – aux spécificités de la participation du volontaire sain à la recherche clinique. Cet aspect est généralement peu développé dans les lignes directrices éditées à ce jour. La charte VoIREthics y fait spécifiquement référence dans plusieurs de ses articles.

L'article 3 propose de développer la représentation des volontaires sains dans l'ensemble du processus de recherche en favorisant la création d'associations de volontaires sains et leur participation au sein des comités d'évaluation scientifique et d'éthique, notamment dans les pays à faibles revenus et ressources pour éviter le risque d'exploitation des personnes.

L'article 5 se réfère directement à l'expertise, la formation et les ressources des comités d'évaluation scientifique et éthique nécessaires à l'intégrité et la qualité des essais cliniques. Il souligne, d'une part la nécessité d'une compétence appropriée pour évaluer les risques spécifiques encourus par les volontaires sains et, d'autre part la participation au comité de membres d'association de volontaires sains pour leur apporter un éclairage pertinent. L'article 8 concerne la sécurité et le bien-être des volontaires sains face aux éventuelles conditions et contraintes nécessitées par l'étude. Elles doivent être analysées et validées par les comités d'évaluation scientifique et d'éthique afin d'éviter tout risque de préjudices non-physiques.

L'article 13 rappelle que la compensation financière doit être équitable, raisonnable et appropriée. Dans le cadre de la recherche clinique au Sud, cette recommandation revêt une importance particulière. La compensation financière peut conduire à des dérives inacceptables. Elle incite à veiller à la pertinence des bénéfices individuels et collectifs et à leur adéquation avec le protocole de recherche comme, par exemple, les encouragements favorisant la compliance.

L'article 15 insiste sur la surveillance que doivent

Role of scientific review boards and ethics committees

The participation of healthy volunteers in clinical research must be carefully reviewed by various boards, including scientific review boards and ethics committees. An institutional committee, such as a scientific or ethics review committee, may have a conflict of interest, especially if the institution is the same as the sponsor and/or investigators. It is also essential that the members of these committees be informed—and even trained—about the specifics of healthy volunteer participation in clinical research. This aspect is generally underdeveloped in the published guidelines to date. The VoIREthics charter specifically addresses this issue in several articles.

Article 3 aims to enhance the representation of healthy volunteers throughout the research process by encouraging the formation of healthy volunteer associations and their involvement in scientific and ethical review committees, particularly in low-income and low-resource countries, to prevent exploitation.

Article 5 addresses the expertise, training, and resources necessary to ensure the integrity and quality of clinical trials within scientific and ethical review committees. The article emphasizes the need for expertise to assess the specific risks incurred by healthy volunteers and the participation of healthy volunteer association members to provide relevant insight.

Article 8 addresses the safety and well-being of healthy volunteers in the context of possible study conditions and constraints. Scientific and ethical review committees must analyze and validate these conditions to avoid any risk of non-physical harm.

Article 13 reiterates that financial compensation must be fair, reasonable, and appropriate. This is particularly important in the context of clinical research in the Global South. Financial compensation can lead to unacceptable abuses. Therefore, attention should be paid to ensure that individual and collective benefits are relevant and consistent with the research protocol, such as incentives to promote compliance.

Article 15 emphasizes that scientific and ethics review committees must monitor clinical trials to ensure that any problems are reported appropriately and considered and addressed without reprisals.

These articles clearly emphasize that scientific or ethical opinions prior to clinical research must

exercer les comités d'évaluation scientifique et d'éthique lors du déroulement de l'essai clinique puis après la fin de celui-ci, pour permettre un signalement approprié des éventuels problèmes en garantissant qu'ils seront considérés et pris en charge sans représailles.

Ces articles soulignent clairement que les avis scientifiques ou éthiques préalables à la recherche clinique doivent être suivis d'une surveillance pendant l'essai clinique et après la fin de celui-ci pour identifier les problèmes et obliger promoteurs et investigateurs à les résoudre.

Conclusion

Jusqu'à présent, les volontaires sains n'ont pas bénéficié d'une attention spécifique, distincte de celle concernant les patients inclus dans les études cliniques. La charte VolREthics couvre l'ensemble des aspects liés à la participation des volontaires sains. Elle synthétise un ensemble de recommandations soumises à une large discussion pour être adaptées en fonction des contextes culturels, législatifs et réglementaires. Elle souligne le rôle essentiel des volontaires sains et la nécessité d'optimiser le recours à leurs services tout en limitant les excès. Le déséquilibre du rapport bénéfices/risques, dû à l'absence d'avantage individuel direct et à la difficulté d'évaluer les inconvénients, constitue un risque patent. En particulier, il convient de remédier au danger d'exploitation des volontaires sains vulnérables ou d'écarter ceux qui exigent une rétribution quel qu'en soit le motif.

Au Sud, la perspective communautaire modifie l'autonomie du sujet et la perception du rapport bénéfices/risques qui doivent être anticipées de façon explicite dans l'information préalable délivrée au volontaire sain. L'objectif n'est pas de privilégier une éthique particulière ni de promouvoir des procédures médianes – une sorte de plus petit dénominateur commun –, ce qui serait illusoire et contreproductif, mais de rassurer le sujet et de respecter ses convictions ou contraintes morales. Il s'agit de considérer tous les principes éthiques, d'où qu'ils viennent, pour en faire une synthèse consentie par toutes les parties prenantes de l'étude. À cet égard, il est essentiel de soumettre le protocole de recherche aux comités d'éthique respectifs des pays – lorsqu'ils sont différents – dont dépendent le promoteur, l'investigateur et les participants à la recherche clinique.

be followed by monitoring during and after the clinical trial to identify problems and oblige sponsors and investigators to resolve them.

Conclusion

Until now, healthy volunteers have not received specific attention, distinct from that given to patients included in clinical studies. The VolREthics charter addresses all aspects related to the participation of healthy volunteers. It summarizes a set of recommendations that have been widely discussed to adapt them to different cultural, legislative, and regulatory contexts. The charter highlights the essential role of healthy volunteers and the need to optimize the use of their services while limiting excesses. The imbalance in the risk/benefit ratio, due to the absence of direct individual benefits and the difficulty of assessing the disadvantages, constitutes a clear risk. In particular, the danger of exploiting vulnerable healthy volunteers or excluding those who demand remuneration for any reason must be addressed.

In the South, the community perspective alters both the subject's autonomy and the perception of the benefit/risk ratio. These alterations must be explicitly anticipated in the information provided to the healthy volunteer in advance. The goal is not to favor a particular ethic or promote median procedures, which would be illusory and counterproductive. Rather, the goal is to reassure subjects and respect their moral convictions or constraints. All ethical principles must be considered, regardless of their origin, to produce a synthesis agreed upon by all stakeholders in the study. In this regard, it is essential to submit the research protocol to the ethics committees of the countries to which the sponsor, investigator, and participants belong.

Sources de financement

Cet article n'a pas nécessité de financement.

Funding

This article did not receive any funding.

Déclaration de liens d'intérêt

Aucun lien d'intérêt n'a été déclaré.

Conflicts of interest

The author declares no conflicts of interest

Auteur / Author

Jean-Philippe CHIPPAUX
IRD – MERIT, Université Paris Cité, F-75006 Paris, France
ORCID : 0000-0002-1976-8568
jean-philippe.chippaux@ird.fr

Références / References

- Andorno R. La bioéthique et la dignité de la personne. PUF, coll. Médecine et société, Paris, 1997, 127 p.
- Benasayag M. Du simulacre en sciences. In Benasayag M et al. éds. De Nuremberg à la loi Huriot. Essais thérapeutiques et recherche médicale. Ellipses, Paris, 2001 : 119-24.
- Bompart F, Fisher JA, Banerjee Kurundkar S, Hirsch F, Mwale S. Declaration of Helsinki's missed opportunity for healthy volunteer trials. *Lancet*. 2024;404(10467):2047-2048. doi: 10.1016/S0140-6736(24)02431-0.
- Calvès AE, Marcoux R. Les processus d'individualisation « à l'africaine ». *Sociol Soc*. 2007;39(2):5-18. doi: 10.7202/019081ar.
- Campagne G, Chippaux JP, Garba A. Information et recueil du consentement parental au Niger. *Autrepart*, 2003 ; 28 : 111-24.
- Chippaux JP. La zone d'étude de Niakhar au Sénégal. *Med Trop (Mars)*. 2001;61(2):131-5.
- Chippaux JP. Pratique des essais cliniques en Afrique. IRD éditions, Paris, 2004, 288 p.
- Chippaux JP. Quelle éthique pour les essais de prévention ? *Bull Soc Pathol Exot*. 2008 ; 101 (2) : 85-9.
- Chippaux JP. Avantages et limites de l'utilisation des observatoires de population comme plateforme d'essais cliniques. In Niakhar, mémoires et perspectives, Delaunay V, Desclaux A, Sokhna C (éd.). Marseille, IRD Éditions, 2018 : 489-510. doi: 10.4000/books.irdeditions.31722.
- Comte-Sponville A. Médecine et recherche. In Benasayag M et al. éds. De Nuremberg à la loi Huriot. Essais thérapeutiques et recherche médicale. Ellipses, Paris, 2001 : 81-9.
- Cullinan T. Informed consent. Other societies have different concepts of autonomy. *BMJ*. 1997 Jul 26;315(7102):248. PMID: 9253278; PMCID: PMC2127159.
- Diallo A, Ly C, Simondon F, Simondon KB. Consentement éclairé pour la recherche biomédicale dans les pays en développement : procédures et attitudes parentales dans un essai randomisé de supplémentation alimentaire de nourrissons sénégalais. *J Int Bioéthique*. 2003;14:195-207.
- Edelman B. Expérimentation sur l'homme : une loi sacrificielle. *La Recherche*. 1991;22(235) : 1056-65.
- Elliott C, Abadie R. Exploiting a research underclass in phase 1 clinical trials. *N Engl J Med*. 2008;358(22):2316-7. doi: 10.1056/NEJMp0801872.
- Enserink M. Global effort aims to protect health and safety of human 'guinea pigs' in drug trials. *Science*. 2024.
- Fisher JA, Bompart F, Montrasio L, Mwale S, Chew CK, Kurundkar SB, Donazzolo Y, Hirsch F. A global ethics charter to protect healthy volunteers. *Lancet*. 2024 Aug 17;404(10453):651. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01480-6.
- Gaille-Nikodimov M. Pratiques de la recherche biomédicale et pratiques thérapeutiques : à qui appartient le corps humain ? *Med Sci (Paris)*. 2006 ; 22 (2) : 214-7. doi: 10.1051/medsci/2006222214.
- Gromb S. Le droit de l'expérimentation sur l'homme. *Litec, Paris*, 1992, 299 p.
- Karkar M, Lemaitre C, Bompart F, Eisinger F, Lombrail P, Mathieu F, Remy-Jouet I, Sébastiani C, Lennad L, Hirsch F. VolREthics – Une initiative internationale de l'Inserm pour définir la protection des volontaires sains. *Med Sci (Paris)*. 2023;39(10):769-775. doi: 10.1051/medsci/2023118.
- Kuatemo M, Ebelin W, Doegah PT, Aberese-Ako M, Lissah S, Kpordorlor AG, Kpodo L, Djokoto S, Anseh E. Fake news, misinformation, vaccine hesitancy and the role of community engagement in Covid-19 vaccine acceptance in Southern Ghana. *PLoS One*. 2025 Jun 10;20(6):e0316969. doi: 10.1371/journal.pone.0316969.
- Mariner WK. Distinguishing "exploitable" from "vulnerable" populations: when consent is not the issue. In: Bankowski Z, Levine RJ, eds. Ethics and research on human subjects: international guidelines. CIOMS, Genève, 1993 : 44-55.
- Maupas P, Chiron JP, Goudeau A, Coursaget P, Perrin J, Barin F, Denis F, Diop Mar I. Active immunization against hepatitis B in an area of high endemicity. Part II: Prevention of early infection of the child. *Prog Med Virol*. 1981;27:185-201. PMID: 7232761.
- Moulin AM, Chabrol F, Ouvrier A. Histoire d'un vaccin pas comme les autres : les premiers pas du vaccin contre l'hépatite B au Sénégal. In Niakhar, mémoires et perspectives, Delaunay V, Desclaux A, Sokhna C (éd.). Marseille, IRD Éditions, 2018 : 489-510. doi: 10.4000/books.irdeditions.31872.
- Mutela Kongo A. La personne et le corps humain selon l'anthropologie africaine-bantu. *Cahiers des religions africaines*. 2023;4(7-8):257-284. doi: 10.61496/MOBE6151.
- Mwale S. Healthy volunteers in commercial clinical drug trials. When human beings become guinea pigs. *Palgrave Macmillan, Cham (Suisse)*, 2017, 163 p.
- Osuntokun BO. Individual consent: a perspective of developing countries. In Bankowski Z, Levine RJ éd., Ethics and research on human subjects. International guidelines. Genève, CIOMS, 1993, 25-35.
- Pariante-Butterlin I. Corps humain, droit et politique. *Cités*. 2000;3:50-65.
- Rey M, Baylet R, Diopmar I, Cantrelle P. Vaccination contre la rougeole en milieu coutumier sénégalais par le vaccin vivant atténué Edmonston B. *Arch Gesamte Virusforsch*. 1965;16:260-7. PMID: 14322875.
- Singh S, Ernst E. Trick or treatment? Alternative medicine on trial. *Nex York, Bantam Press*, 2008, 352 p. Traduction française, La vérité sur les médecines alternatives. Paris, Cassini, 2014, 403 p.
- Sylla A. La philosophie morale des Wolof. *Dakar, IFAN*, 1994, 220 p.
- Tempels P. La philosophie bantoue. Paris, *Présence Africaine* (3ème éd.), 1965, 126 p.
- Veatch RM. L'équité sera-t-elle compatible avec l'efficacité ? *Forum mondial de la santé*. 1997 ; 18 : 160-4.
- Werner JF. L'invention de l'individu dans l'Afrique contemporaine. In Abou S, Haddad K (ed.), *Universalisation et différenciation des modèles culturels*, Montréal, Université Saint-Joseph, Agence universitaire de la francophonie, 1999 : 229-244.