



VolREthics

Protecting and empowering
healthy volunteers



Une charte éthique mondiale pour la protection des volontaires sains dans les essais cliniques

Juin 2024

Les 15 droits du volontaire sain participant à un essai clinique

Afin d'être protégés au mieux des risques de préjudice et d'exploitation, les volontaires sains ont droit à :

1. Des lois et règlements qui les protègent spécifiquement en tant que participants à la recherche ;
2. L'assurance que leur participation à la recherche soit réalisée de façon éthique et qu'elle soit justifiée d'un point de vue scientifique ;
3. Une représentation adaptée durant tout le processus de recherche ;
4. La transparence sur les essais cliniques auxquels ils participent ;
5. Un contrôle approprié de l'éthique de l'essai clinique ;
6. Un contrôle approprié de la qualification du site de l'essai clinique ainsi que celle de l'investigateur de cet essai ;
7. Une protection efficace contre les préjudices corporels potentiels ;
8. Une attention particulière portée à leur bien-être ;
9. Une protection adéquate contre les préjudices potentiels à long-terme ;
10. Une protection contre le risque de « sur-participation » ;
11. Un processus de recrutement respectueux des règles et équitable ;
12. L'obtention d'une information claire et pertinente sur l'essai afin qu'ils y consentent de façon libre et éclairée ;
13. Une compensation financière équitable pour leur participation à la recherche ;
14. Une indemnisation après l'essai clinique en cas de préjudice résultant de celui-ci ;
15. Des procédures leur permettant de signaler de manière confidentielle toute anomalie liée à l'essai.



Lutter contre les risques de préjudice et d'exploitation des volontaires sains

PREAMBULE

En participant à la recherche, les volontaires sains contribuent au progrès des sciences et de la médecine. L'importance de leur rôle est bien établie dès les phases précoces du développement d'un médicament jusqu'aux études de pharmacocinétique.

Au-delà de ce rôle communément admis des volontaires sains, il est important de souligner l'implication de personnes en bonne santé dans de nombreux domaines de recherche, par exemple, à tous les stades du développement d'un médicament ou d'un vaccin, au développement de dispositifs médicaux mais également en tant que sujets témoins dans de nombreux types de recherches : interventions diététiques, études d'épidémiologie, de sciences humaines et sociales, de socio-économie, projets de biobanques, études sur l'exposition environnementale, etc.

Les motivations pour participer à la recherche, les risques auxquels les participants sont exposés, les avantages qu'ils peuvent en retirer ainsi que les questions éthiques liées à tant de types de recherches sont trop divers pour être abordés dans une seule charte éthique.

CHAMP D'APPLICATION

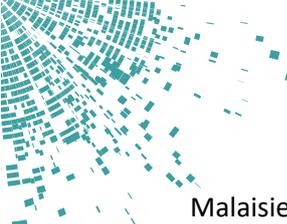
Tout en reconnaissant la diversité des situations dans lesquelles les volontaires sains participent à la recherche, **la présente Charte se concentre sur les volontaires sains qui participent aux recherches interventionnelles portant sur un produit de santé sans bénéfice direct potentiel pour les participants.** Nous adoptons cette approche car 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.**

Les recherches interventionnelles au cours desquelles les participants peuvent raisonnablement espérer un bénéfice pour leur santé, telles que les essais cliniques de vaccins préventifs, sont exclues. Les recherches non-interventionnelles sont également exclues du champ d'application de la présente Charte car les risques liés à la participation de volontaires sains sont moins importants.

RAISON D'ÊTRE DE LA CHARTE

Les quinze droits des volontaires sains exposés dans cette Charte doivent être appliqués dans leur ensemble afin de les protéger efficacement. La présente Charte peut servir de guide pour atteindre cet objectif et, pour ce faire, les droits des volontaires y sont développés sous forme d'articles décrivant les principes clés qui sous-tendent chacun d'eux. La manière dont ces principes sont mis en pratique peut bien entendu varier d'un pays à l'autre ou d'un contexte de recherche à l'autre. C'est pourquoi, chacun des quinze articles propose des moyens de pallier aux lacunes en matière d'éthique ainsi qu'aux risques pour les volontaires sains afin de servir de base aux décisions que prendraient des responsables et décideurs politiques.

L'élaboration de cette Charte fait suite au constat que très peu de pays ont mis en place des dispositions légales spécifiques pour protéger les volontaires sains en tant que participants à part entière aux recherches impliquant l'être humain. Par exemple, seuls la France, le Royaume-Uni et la



Malaisie ont développé des registres nationaux de participants pour prévenir de la « sur-participation ».

En outre, des textes de référence internationalement reconnus, telles que la Déclaration d'Helsinki, les « bonnes pratiques cliniques » de l'ICH (*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*) et les « lignes directrices » du CIOMS (*Council for International Organizations of Medical Sciences*), ont été élaborés pour protéger de la même manière tous les participants humains à la recherche, des patients aux volontaires sains. Cependant, bon nombre de ces documents sont pratiquement muets sur les enjeux éthiques les plus spécifiques aux essais sur les volontaires sains.

En dépit de l'importance de ces textes fondateurs dans la définition des principes éthiques visant à protéger tous les participants humains à la recherche, ceux-ci comportent des lacunes en ce qui concerne la protection des volontaires sains.

En particulier, contrairement aux patients, les volontaires sains :

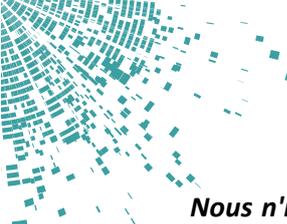
- Ne peuvent pas prétendre à un bénéfice direct pour leur santé en participant à des essais cliniques interventionnels et, de par leur « bonne santé », tout risque d'atteinte à celle-ci se traduit par une balance bénéfices-risques très différente de celle des patients ;
- Participent à des études généralement menées dans des centres de recherche avec des règles et protocoles très stricts qui peuvent modifier leurs habitudes et ainsi nuire à leur bien-être ;
- Sont motivés pour participer à ce type de recherche principalement par la perspective d'une compensation financière, qui peut les exposer à un risque d'exploitation lorsqu'ils se trouvent dans une situation de vulnérabilité économique.

CONTRIBUTION DE LA CHARTE AUX PRINCIPES ETHIQUES EXISTANTS EN LA MATIERE

*La présente Charte prend pour point de départ les dispositions internationales existantes en matière de protection des participants aux recherches sur l'être humain, de sorte que **les recommandations exposées ici visent à compléter, et non à remplacer, ces lignes directrices en matière d'éthique.*** Soutenir des essais cliniques sûrs et éthiques est essentiel pour garantir la validité et l'intégrité de la recherche ainsi que sa valeur sociale. Inversement, des essais cliniques ne mettant pas en œuvre cette approche peuvent conduire à des pratiques contraires à l'éthique de la recherche et à la non-fiabilité des résultats.

Partant de ce constat, la présente Charte s'organise en trois sections :

1. **Poser les bases de la protection des volontaires sains** par la mise en place de lois et règlements spécifiques, l'adoption d'un nouveau cadre éthique pour leur participation à la recherche, la juste représentation de leurs intérêts tout au long du processus de recherche et la transparence des essais cliniques dans lesquels ils sont inclus ;
2. **Protéger les volontaires sains contre les préjudices physiques et non physiques** tout au long du processus d'essai clinique en mettant en place des mécanismes supplémentaires de surveillance de la recherche ainsi qu'en veillant à leur sécurité et à leur bien-être ;
3. **Protéger les volontaires sains de l'exploitation** qu'ils sont susceptibles de subir lorsqu'ils se trouvent dans des situations de vulnérabilité, cela en améliorant les processus de recrutement et de recueil du consentement, en offrant une compensation équitable pour leur participation, en prévoyant une compensation après l'essai pour les préjudices liés à la recherche et en répondant aux préoccupations des volontaires sains, le cas échéant.



Nous n'incluons pas ici les dispositions s'appliquant à tous les participants à la recherche clinique déjà abordées dans les lignes directrices et règlements existants, telles que les exigences relatives à la confidentialité des données, à la communication des résultats de la recherche aux participants ou à la gestion des découvertes fortuites. La présente Charte se concentre sur l'identification d'outils de protection spécifiques aux volontaires sains. Il n'est pas rare que différentes recommandations ou chartes couvrent des principes éthiques similaires, en particulier lorsqu'il s'agit de principes fondamentaux. La répétition de certains principes dans la présente Charte n'invalide pas ces autres principes directeurs, mais souligne plutôt l'importance de ceux-ci pour préserver la sécurité, le bien-être et les droits des volontaires sains. Cette répétition peut entre-autre servir à souligner l'importance de ces principes, à les clarifier et les renforcer dans le contexte des essais cliniques réalisés avec des volontaires sains.

OBJECTIFS

Très peu de pays disposant de textes spécifiques pour prévenir les risques auxquels sont exposés les volontaires sains lorsqu'ils participent à des essais cliniques interventionnels, la présente Charte vise principalement à sensibiliser la communauté internationale à ces risques et aux répercussions éventuelles sur la recherche médicale. Elle vise également à informer les volontaires sains et à les aider à mieux défendre leurs droits et leur bien-être. Enfin, elle vise à encourager les pays à adopter des dispositions spécifiques pour protéger les volontaires sains.

PUBLIC CIBLE

Les recommandations formulées dans cette Charte s'adressent en priorité aux décideurs politiques chargés de protéger la santé des personnes dans le cadre de la réglementation des essais cliniques. Cependant, compte tenu du rôle crucial joué par d'autres parties prenantes, tels que les promoteurs commerciaux et universitaires, les entreprises de recherche sous contrat, les comités d'évaluation éthique, les organismes de recherche, les agences de réglementation, les professionnels de santé et les représentants de volontaires sains, dans la définition et la mise en œuvre de normes éthiques et fiables, la présente Charte s'adresse à toutes les parties prenantes potentiellement impliquées dans la recherche médicale. Il est possible que cette Charte puisse également s'appliquer d'autres types de recherche impliquant des volontaires sains, dans lesquels des situations de potentielle vulnérabilité peuvent les exposer à des risques de préjudice et d'exploitation.

PROCESSUS D'ÉLABORATION DE LA CHARTE

Cette Charte a été élaborée dans le cadre de l'initiative VolREthics (Volontaires en Recherche et Ethique), lancée début 2022 par le comité d'éthique de l'Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale de France), avec la contribution et le soutien de nombreux partenaires internationaux. Elle est le fruit de trois réunions plénières internationales et de cinq réunions régionales (Afrique, Asie, Europe, Amérique latine et Amérique du Nord). Une version préliminaire de la Charte a été diffusée pour consultation publique entre février et mars 2024. Les commentaires



ARTICLES

I. Poser les bases de la protection des volontaires sains :

Article 1 : Lois et règlements qui protègent spécifiquement les volontaires sains en tant que participants à la recherche. Conformément aux normes éthiques internationales et aux principes énoncés dans la présente Charte, les pays doivent veiller à ce que leurs lois, règlements et recommandations protégeant les participants à la recherche comportent des dispositions spécifiques aux volontaires sains. Ces dispositions devraient minimiser efficacement les risques de préjudice et d'exploitation, tout en favorisant l'autonomie des volontaires sains en matière de participation à la recherche clinique. En outre, ces dispositions doivent prévoir des mesures visant à prévenir et à sanctionner les irrégularités commises dans le cadre de la recherche.

Article 2 : Assurance que la participation de volontaires sains à la recherche est éthique et scientifiquement nécessaire. Les pays devraient mettre en place des mesures visant à garantir que la participation de volontaires sains à la recherche clinique est toujours nécessaire d'un point de vue éthique et scientifique. Pour ce faire, les parties prenantes doivent s'efforcer de mettre au point et utiliser des méthodes innovantes permettant de réduire le nombre de volontaires sains impliqués, de raffiner les méthodologies pour éviter les contraintes inutiles et de remplacer les études sur des volontaires sains par des méthodes alternatives, lorsque cela est possible.

Article 3 : Représentation appropriée des volontaires sains tout au long du processus de recherche. Les pays doivent encourager la formation d'associations représentant les intérêts des volontaires sains dans l'élaboration de lois, de règlements et de lignes directrices visant à protéger leurs intérêts tout au long du processus d'essai clinique. Idéalement, ces associations doivent inclure d'anciens volontaires sains ou ceux participant à des essais cliniques, mais d'autres options peuvent être envisagées pour garantir que leur représentation soit durable dans le temps. Il convient de faciliter les interactions entre les associations représentant les volontaires sains des divers pays, afin de lutter contre les disparités des normes au sein des pays et entre eux, en particulier celles qui pourraient conduire à l'exploitation des populations dans les pays à faibles revenus et à faibles ressources. Les sites où sont réalisés des essais cliniques et les autres parties prenantes (par exemple, les promoteurs, les comités d'éthique) devraient interagir avec ces représentants pour améliorer la conception et la conduite des essais avec l'implication de volontaires sains.

Article 4 : Transparence des essais cliniques auxquels participent des volontaires sains. Comme pour les essais de phases ultérieures, toutes les données, y compris celles des premiers essais de phase I impliquant des volontaires sains, devraient être mises à la disposition du public par l'intermédiaire des bases de données existantes, telles que : clinicaltrials.gov, ICTRP (Système d'enregistrement international des essais cliniques de l'OMS), EudraCT (European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database) ou le CTRI (Registre des essais cliniques - Inde). Il est également nécessaire de rendre public les données relatives au nombre et aux types d'essais impliquant des volontaires sains dans le monde entier, afin de permettre davantage de recherches dans ce domaine



II. Protéger les volontaires sains contre toute forme de préjudice :

Article 5 : Contrôle approprié de l'éthique de la recherche. Outre le respect des principes et des normes éthiques existantes, les comités d'évaluation scientifique et éthique chargés de contrôler les essais impliquant des volontaires sains doivent disposer de l'expertise, de la formation et des ressources nécessaires pour évaluer de manière approfondie la qualité et l'intégrité de ces essais. Les membres du comité doivent pouvoir évaluer les risques spécifiques aux essais sur des volontaires sains et la manière de les minimiser. Au sein du comité, il devrait y avoir au moins un représentant des volontaires sains qui possède les connaissances et l'expérience nécessaires afin de protéger leurs intérêts, idéalement grâce à une expérience personnelle comme participant à un essai clinique.

Article 6 : Contrôle approprié du site de l'essai clinique et de l'investigateur. Les pays doivent mettre en place des mécanismes de surveillance pour s'assurer que les sites d'essais cliniques sont équipés correctement et dotés d'un personnel dûment formé et qualifié. Ce personnel doit veiller à la qualité et à l'intégrité de la recherche ainsi qu'à préserver le bien-être des volontaires sains. Le contrôle doit comprendre des inspections obligatoires des installations de recherche et l'examen des qualifications du personnel.

Article 7 : Protection contre les préjudices physiques. Les risques pour les volontaires sains doivent être réduits au minimum dès la conception de l'essai clinique, qui doit respecter les recommandations les plus récentes relatives à la sécurité de l'administration des médicaments expérimentaux et ne comporter que les procédures médicales scientifiquement nécessaires pour répondre aux questions de la recherche. La sécurité des volontaires doit être assurée par une surveillance continue de l'apparition d'effets indésirables, avec, si nécessaire, une prise en charge médicale pendant toute la durée de l'essai.

Article 8 : Attention particulière accordée au bien-être des volontaires sains. Il est impératif de donner la priorité au bien-être des volontaires sains au cours des essais cliniques. Les installations de recherche doivent disposer d'un espace suffisant et être conçues de manière à donner la priorité à la sécurité et au bien-être des participants. Lorsque des conditions d'essai impliquant un isolement sont nécessaires, une justification doit être fournie, examinée et approuvée par un comité d'éthique. Pour atténuer le sentiment d'isolement des participants, les sites d'essai doivent permettre l'accès aux outils de communication, ainsi qu'à d'autres équipements ou activités visant à améliorer le bien-être pendant la période d'isolement. En outre, les sites doivent former leur personnel à traiter les volontaires sains avec respect et à minimiser les risques de préjudices psychologiques et autres préjudices non-physiques, ainsi qu'à traiter rapidement ces préjudices.

Article 9 : Protection appropriée contre les préjudices potentiels à long terme. En cas d'événement indésirable, les volontaires sains doivent être suivis jusqu'à ce qu'ils aient retrouvé leur état de santé initial. En cas de modifications corporelles permanentes ou persistant à long terme, un plan de soins approprié doit être mis en place. Les autorités de réglementation et les promoteurs doivent mettre en place un système de suivi à long terme, après l'essai, des événements indésirables et de soin pour les



volontaires sains. Ce système doit permettre de s'assurer que tous les événements indésirables survenus au cours de l'essai ont bien été enregistrés et résolus dans les délais impartis et que des soins médicaux appropriés ont été prodigués.

Article 10 : Protection contre les risques de sur-participation. La prévention de la sur-participation, c'est-à-dire le non-respect des périodes d'exclusion (ou période de « *wash-out* ») entre les essais, est essentielle pour protéger à la fois les participants et la validité des essais cliniques. Les pays doivent mettre en place et maintenir des systèmes obligatoires couvrant tous les contextes de recherche clinique afin de prévenir de la sur-participation. En conformité avec les exigences nationales et internationales en matière de confidentialité des données, ces systèmes doivent permettre l'identification individuelle des participants afin de garantir que les volontaires sains respectent les périodes d'exclusion entre les essais. Dans la mesure du possible, ces systèmes devraient fonctionner au-delà des frontières nationales.

III. Protection des volontaires sains contre le risque d'exploitation :

Article 11 : Recrutement des volontaires sains par des pratiques équitables et respectueuses. Les pays doivent élaborer des procédures permettant d'assurer que les pratiques de recrutement respectent les normes éthiques les plus élevées, afin d'éviter d'insister de manière excessive sur la compensation financière, un langage trompeur ou toutes autres formes d'influence indue. Il est également essentiel d'éviter de cibler ou d'exclure injustement des populations privées de leurs droits, notamment - mais pas exclusivement - les personnes financièrement vulnérables, les communautés marginalisées, les personnes sans-abri et les migrants.

Article 12 : Informations pertinentes sur l'étude permettant un véritable consentement éclairé. Outre le respect des principes et des normes éthiques en vigueur, les documents et les procédures de consentement éclairé doivent être adaptés aux spécificités des essais sur des volontaires sains. Les informations sur la compensation financière doivent préciser quand et comment le paiement sera effectué, comment la compensation sera déterminée si l'étude est interrompue prématurément ou si le participant exerce son droit de se retirer de la recherche, ainsi que tout risque économique potentiel pour les participants (par exemple, conséquences sur l'impôt sur le revenu ou éligibilité aux services sociaux). En outre, des informations détaillées sur les risques liés au non-respect des restrictions du protocole, telles que les exigences alimentaires et les règles relatives à la fréquence de participation à des études cliniques, doivent être fournies.

Article 13 : Compensation financière équitable pour la participation à la recherche. Toutes compensations accordées à des volontaires sains pour leur participation à un essai peuvent potentiellement compromettre les résultats de l'essai en incitant, pour gagner plus d'argent, à la dissimulation de l'état de santé et des effets indésirables, ainsi qu'à la « sur-participation ». Les pays doivent élaborer des recommandations en matière d'indemnisation afin de garantir une indemnisation juste et équitable pour l'ensemble des sites d'essais cliniques. Les compensations financières doivent



refléter les exigences associées à chaque essai et être approuvées par les comités d'éthique. Un niveau de compensation insuffisant peut potentiellement entraîner des situations d'exploitation de volontaires sains ayant de faibles revenus. Les versements doivent être effectués équitablement au cours de l'essai et, lorsqu'elles sont prévues, les primes de fin d'essai destinées à encourager les dernières visites en ambulatoire doivent être faibles afin de ne pas compromettre le droit des volontaires à se retirer de l'essai à tout moment et sans préjudice.

Article 14 : Indemnisation postérieure à l'essai en cas de préjudice lié à la recherche : les volontaires sains doivent être protégés contre le risque d'un préjudice financier important s'ils subissent un dommage lié à l'essai. Les volontaires sains étant des personnes en bonne santé, il est impératif de prévoir, au minimum, une indemnisation sous forme de soins médicaux pour tout préjudice lié à la recherche qui pourrait survenir. Comme pour tous les essais cliniques sur patients, les promoteurs et les centres de recherche doivent disposer d'une assurance adéquate pour couvrir tous les préjudices causés par la participation à l'essai clinique, depuis la sélection jusqu'à la période postérieure à l'essai. Il doit exister une procédure transparente et facilement accessible permettant aux volontaires sains ayant subi un préjudice dans le cadre d'un essai clinique de réclamer des soins après l'essai et/ou une compensation financière. Les organismes chargés de déterminer si un préjudice est lié à l'essai doivent être indépendantes et sans conflit d'intérêts.

Article 15 : Procédures appropriées pour un signalement confidentiel de problèmes. Des procédures doivent être mises en place pour permettre aux volontaires sains de faire part de problèmes liés à l'essai au personnel du site clinique, aux comités d'évaluation éthique ou aux organismes de réglementation pendant et après l'essai clinique, sans crainte de représailles ou de perte de la compensation financière à laquelle ils ont droit. Les détails concernant la manière dont les volontaires peuvent signaler leurs problèmes doivent être clairement indiqués dans les documents de consentement éclairé. L'identité des volontaires doit rester confidentielle, à moins qu'elle ne soit essentielle à la résolution de la plainte, et ne doit être communiquée qu'avec leur autorisation. Les participants doivent être informés de l'issue de toute plainte. Des documents écrits doivent être conservés pour documenter les problèmes signalés et les mesures prises en conséquence.

CONCLUSION :

Cette Charte vise à soutenir au niveau international la reconnaissance des volontaires sains en tant que groupe de participants à la recherche humaine méritant une protection éthique et réglementaire spécifique. Bien qu'elle se concentre sur les volontaires sains participant à des essais cliniques interventionnels de produits de santé sans bénéfice direct potentiel pour la santé des personnes impliquées, nous pensons que les principes clés énoncés ici peuvent également s'appliquer à d'autres types de recherche impliquant des personnes en bonne santé.

Le Comité d'Éthique de l'Inserm remercie chaleureusement les nombreuses personnes et institutions qui ont contribué à la création de cette Charte.

Pour plus d'informations sur VolREthics : <https://www.inserm.fr/ethique/volrethics/>