

Encadrement réglementaire de la recherche clinique impliquant la personne humaine

Introduction : Déclaration d'Helsinki

= Déclaration de principes éthiques présentant des recommandations aux médecins et aux participants à la recherche médicale sur des êtres humains.

Les intérêts de la science et de la société ne doivent jamais prévaloir sur le bien-être du sujet.

Le devoir du médecin est de prolonger la vie, la santé, la dignité et le bien être.

Principes fondamentaux :

- Fondement scientifique de la recherche
- Protocole soumis à un comité indépendant
- Qualification du scientifique/clinicien compétent
- Evaluation des risques
- Adéquation risques/objectifs
- Prédominance des intérêts du sujet (vs intérêt collectif)
- Respect de la vie privée et de l'intégrité physique et mentale des sujets
- Respect de l'exactitude des résultats
- Précautions particulières : dépendance, incapacité
- Enoncé des considérations éthiques
- Consentement éclairé, de préférence écrit

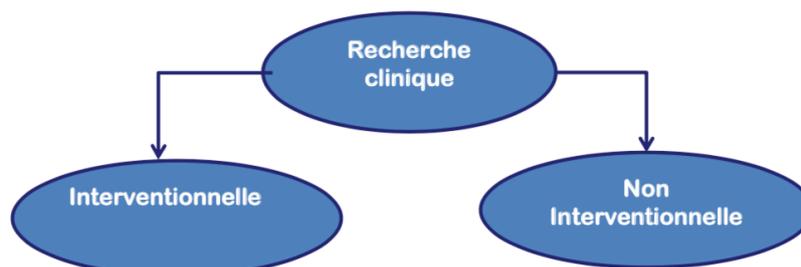
I. Loi Huriot (20 décembre 1988) modifié le 9 août 2004

Classification

2 types de recherche clinique :

-> La recherche impliquant la personne humaine (RIPH) : ce sont les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales

-> Les autres recherches à partir de l'exploitation des données existantes et ne répondant pas aux finalités de RIPH.

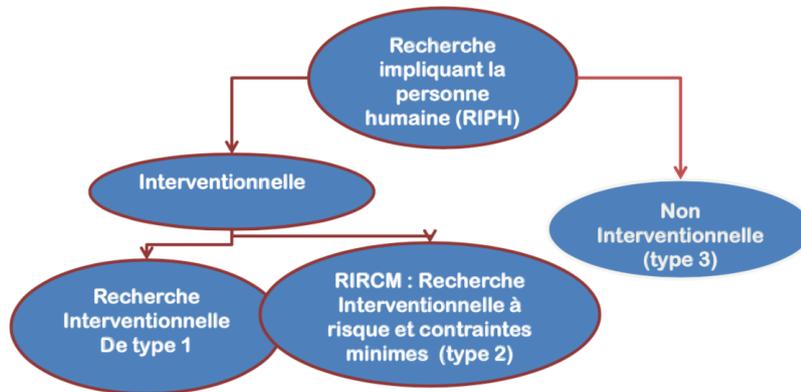


D'après la loi Jardé, les RIPH sont elles mêmes composées de différentes types de recherches :

-> Recherche interventionnelle de type 1 (anciennement recherche biomédicale)

-> Recherche interventionnelle à risques et contraintes minimales (type 2)

-> Recherche non interventionnelle (type 3)



II. Encadrement actuel de la recherche clinique

Principes généraux

La loi Jardé prévoit un seul cadre pour toute la recherche « impliquant la personne ».

Avec un socle réglementaire commun :

l'obligation du CPP (comité de protection des personnes)

la désignation d'un promoteur

Définition intervention : liée à la recherche et non au soin, modifie la prise en charge habituelle des patients quelle qu'elle soit majeure ou mineure : randomisation, questionnaires, examens non invasifs (ECG par exemple).

Recherche non interventionnelle : recherches dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance ;... »

Intervention à risque et contraintes minimales : ce sont celles qui comportent l'ajout par rapport à la pratique courante d'une ou plusieurs interventions mentionnées sur une liste en annexe.

Le caractère minime des risques et contraintes liés à réalisation de la ou des interventions mentionnées s'apprécie au regard de :

- l'âge
- la condition physique
- la pathologie éventuelle de la personne se prêtant à la recherche
- la fréquence, durée, combinaison éventuelle des interventions

La liste des interventions :

- randomisation (Tirage au sort d'acte, de stratégies diagnostiques, ou médicales ou d'intervention à une personne ou un groupe de personne)
- administration de produits lorsque les conditions de leur utilisation sont conformes à leur destination et leur condition d'utilisation courante
- réalisation d'actes qui dans le cadre de la recherche sont pratiquées de manière habituelle
- prélèvement de sang justifié spécifiquement par la recherche (avec volume maximal cumulé (soin et recherche) défini en fonction du poids et de l'âge)
- prélèvement et collectes d'échantillons biologiques, autre que le sang, spécifiquement pour les besoins de la recherche , par ex : urine, expectoration provoquée, prélèvements de tissus ou biopsies
- recueil des données au moyens de capteurs ou méthodes d'imagerie
- soins infirmiers
- techniques de psychothérapie et de thérapie cognito-comportementale
- recherches portant sur des changements de pratique induits (mise en oeuvre recommandations, programme éducation , nutrition , nouvelle organisation ou standardisation de soins
- entretiens et questionnaires dont les résultats peuvent modifier la prise en charge ou la sécurité des personnes

Recherche interventionnelle de type 1

Il en existe différentes catégories :

Sur un médicament (type 1)

Etude de l'ADME

Mesure des effets cliniques pharmacologiques

Essai clinique de l'efficacité

Mise en évidence des effets indésirables

Sur un dispositif

Essai ou investigation clinique du rapport bénéfice/risque

Confirmation des performances

Détection des effets indésirables

Le promoteur : personne physique ou morale qui prend l'initiative de la recherche, en assure la gestion et vérifié que le financement soit prévu pour tous les surcouts liés à la recherche.

Le promoteur finance la recherche et les produits de la recherche.

Pour les recherches à finalité non commerciales :

médicament avec une AMM dans les indications de l'AMM : Sécurité Sociale prend en charge le médicament

avec AMM mais hors indication : avis de l'UNCAM et de la HAS

Pour les recherches avec finalité commerciale :

Contrat unique avec la convention entre promoteur et « représentant légal des structures destinataires des contreparties versées par le promoteur ». Convention transmise au Conseil de l'Ordre.

L'investigateur : personne physique qui dirige et surveille la réalisation de la recherche à laquelle le promoteur confie la réalisation de la recherche.

Si plusieurs investigateurs :

-> Désignation d'un **investigateur coordonnateur** : personne physique qui dirige et surveille la réalisation de la recherche à laquelle le promoteur confie la réalisation de la recherche si elle est menée sur plusieurs lieux en France

-> Désignation d'un **investigateur principal** : Personne physique qui dirige et surveille la réalisation de la recherche et responsable de l'équipe, si sur un lieu, la recherche est réalisée par une équipe

	Recherches interventionnelles	Recherches interventionnelles à risques minimes	Recherches non interventionnelles
Exigence pour être Investigateur : cadre général	Médecin justifiant d'une expérience appropriée	Médecin justifiant d'une expérience appropriée	Personne reconnue comme qualifiée par le CPP
Sciences du comportement humain	Conjointement avec l'investigateur une personne qualifiée		Personne reconnue comme qualifiée par le CPP
Odontologie		Chirurgien-dentiste ou médecin justifiant d'une expérience appropriée	Personne reconnue comme qualifiée par le CPP
Maïeutique		Sage-femme ou médecin justifiant d'une expérience appropriée	Personne reconnue comme qualifiée par le CPP
Soins infirmiers	Médecin justifiant d'une expérience appropriée	Médecin ou infirmier	Personne reconnue comme qualifiée par le CPP
Aucune influence sur la prise en charge médicale	∅	Personne qualifiée	Personne reconnue comme qualifiée par le CPP
Le CPP s'assure de l'adéquation entre la qualification de l'investigateur et les caractéristiques de la recherche			

Dispositions générales des recherches intentionnelles :

Nécessité d'études préalables

Objectif d'étendre la connaissance scientifique et les moyens pour améliorer la condition de l'homme

La recherche est interdite si le risque prévisible est hors de proportion avec le bénéfice escompté.

Primauté de l'intérêt des personnes sur les intérêts de la science et de la société

Réduction au minimum de la douleur, des désagréments, de la peur et de tout inconvénient prévisible lié à la maladie ou à la recherche lors de la conception du protocole

La direction et la surveillance doivent être faite par un médecin justifiant d'une expérience appropriée.

Dans des conditions matérielles et techniques compatibles avec les impératifs de rigueur scientifique et de sécurité des personnes

Dans le respect des Bonnes pratiques Cliniques

Les personnes chargées du contrôle de qualité de la recherche, mandatées par le promoteur, ont accès, sous réserve de l'accord des personnes concernées, aux données nécessaires pour le contrôle. Elles sont soumises au secret professionnel.

Une recherche ne peut débuter qu'après avoir obtenu : avis favorable du CPP et autorisation de l'AC pour les recherches de type 1 mais non requise pour type 2 et 3.

Assurance pour la recherche interventionnelle de type 1 et de type 2

L'assurance est contractée par le promoteur, indemnités des dommages liés à la recherche sauf preuve à la charge du promoteur que le dommage n'est pas imputable à sa faute ou à celle de tout intervenant -> dans ce cas, indemnisation possible par l'Office National d'Indemnisation.

(1^e réclamation avant 1 à ans après fin de la recherche)

12. Indemnités pour la recherche interventionnelle de type 1 et 2 :

pas de contrepartie financière pour les participants sauf remboursement des frais exposés. Le cas échéant, l'indemnité de compensation des contraintes subies versée par le promoteur avec un montant annuel maximum de 4.500€

Indemnités interdites pour les mineurs, majeurs hors d'état d'exprimer leur consentement, prisonniers et personnes avec mesure de protection légale ou hospitalisées d'office.

Type 1 :

13. Examen médical obligatoire, adapté à la recherche et résultats communiqués au participant.

14. Nécessité d'une affiliation à la Sécurité sociale sauf en cas de dérogation par le CPP

15. La sécurité sociale demande au promoteur le remboursement des éventuelles prestations versées ou fournies

16. Période d'exclusion : le dossier soumis au CPP et à l'AC détermine si nécessaire une interdiction de participer à 2 recherches simultanées, interdiction pendant une période d'exclusion de participer à une autre recherche après la fin d'un protocole.

17. Lieux de recherche (= disposant de moyens humains, matériels et techniques adaptés à la recherche)

Ils nécessitent une **autorisation de l'ARS** de lieu si

c'est un lieu en dehors des lieux de soins

c'est une recherche nécessitant des actes autres que ceux usuellement pratiqués dans un service hospitalier

c'est une recherche réalisée sur des personnes en condition clinique distincte de celle correspondant à la compétence du service

18. **Base de données nationales** par l'ANSM comprend :

les infos transmises à la base européenne

la publication de répertoires des recherches autorisées, sauf opposition du promoteur pour motifs légitimes

communication des protocoles sur demande aux associations de malades et d'usagers du système de santé, sauf opposition du promoteur ou demandes abusives des associations

19. **Fichier national** : sujets volontaires sains ou patients volontaires pour une recherche sans rapport avec l'état pathologique, fixe le montant des indemnités sur 12 mois et la durée de période d'exclusion

-> Un CPP peut demander l'inscription au fichier des participants à une recherche en raison des risques et des contraintes du protocole.

20. **Populations particulières** :

- femmes enceintes, parturientes et mères qui allaitent

- personnes privées de liberté, personnes hospitalisées sans consentement ou d'office, personnes admises dans un établissement sanitaire ou social à d'autres fins que celles de la recherche

- mineurs

- personnes majeures faisant l'objet d'une mesure de protection légale ou hors d'état d'exprimer leur consentement

Pour ces personnes, la recherche est possible si l'importance du bénéfice escompté pour ces personnes est de nature à justifier le risque prévisible encouru, si ces recherches se justifient au regard du bénéfice escompté pour d'autres personnes se trouvant dans la même situation, si pour les femmes et les personnes privées de liberté, des recherches d'une efficacité comparable ne peuvent être effectuées sur une autre catégorie de la population et si les risques prévisibles et les contraintes de la recherche présentent un caractère minimal.

Information et consentement

Les informations sont données par l'investigateur ou un médecin qui le représente.

L'information du participant concerne :

- objectif, méthodologie et durée de la recherche

- bénéfices attendus de la recherche

- contraintes et risques prévisibles, y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme

- éventuelles alternatives médicales

prise en charge médicale en fin de recherche, si nécessaire ou en cas d'arrêt prématuré
Avis du CPP et autorisation AC

Les droits du participants :

- Refus de participer
- Possibilité de retrait du consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité ni aucun préjudice
- Communication des informations concernant sa santé au cours ou à l'issue de la recherche
- Information des résultats globaux de la recherche à la fin de l'essai, selon les modalités précisées dans le document d'infos.

-> Infos résumées dans un document écrit remis à la personne dont le consentement est sollicité

-> A titre exceptionnel, lorsque dans l'intérêt du malade, le diagnostic de la maladie n'a pu lui être révélé, l'investigateur peut, dans le respect de sa confiance, réserver certaines informations liées à ce diagnostic. Dans ce cas, le protocole de la recherche doit mentionner cette éventualité.

=> Aucune recherche interventionnelle ne peut être pratiquée sur une personne sans son consentement libre et éclairé, recueilli après que lui a été délivrée l'information

Recherche interventionnelle type 1	Recherche interventionnelle type 2	Recherche non interventionnelle de type 3
Obligation d'information individuelle de la personne	Obligation d'information individuelle de la personne	Obligation d'information individuelle de la personne ou en groupe
Consentement libre, éclairé et recueilli par écrit	Consentement libre, éclairé et exprès (= oral ou écrit)	Droit d'opposition

Exception des recherches individuelles en épidémiologie

Si « les exigences méthodologiques ne sont pas compatibles avec le recueil du consentement » : pas de consentement individuel, information collective et possibilité d'opposition

Le cas des situations d'urgences

Dans ces situations qui ne permettent pas le recueil de consentement, le protocole prévoit que :

- le consentement de la personne n'est pas recherché
- le consentement de la famille ou de la personne de confiance s'ils sont présent est recherché
- l'intéressé est informé dès que possible et son consentement est demandé pour la poursuite éventuelle de la recherche

- l'intéressé peut s'opposer à l'utilisation des données le concernant dans le cadre de la recherche

Loi Jardé :

Si la famille n'est pas présente sur le lieu, la recherche peut débuter sans consentement préalable :

-> Loi Huriet : le consentement de poursuite n'est requis que du patient, pas sa famille

-> Loi Jardé : survenue secondaire de la famille : demander le consentement de poursuite

Urgence vitale immédiate : dérogation au consentement de la famille, même si elle est présente (non prévue par le règlement européen).

Consentement pour mineurs, majeurs protégés ou majeurs hors d'état d'exprimer :

Nécessité d'adaptation de l'info à leur capacité de compréhension

Sont consultés dans la mesure où leur état le permet

Leur adhésion personnelle en vue de leur participation à la recherche est recherchée

Il ne peut être passé outre à leur refus ou à la révocation de leur acceptation

Pour les mineurs : l'autorisation doit être donnée par les 2 parents.

Elle peut être donnée que par 1 parent à condition que les risques et contraintes soient minimales, l'autre parent ne peut donner son autorisation dans des délais compatibles avec les exigences méthodologiques de la recherche au regard de ses finalités et que le mineur non volontaire soit sain.

Si le mineur devient majeur pendant la recherche : il lui donne les infos et de confirmer son consentement, il devient destinataire des infos relatives à la recherche communiquées par le promoteur ou l'investigateur.

Majeurs hors d'état d'exprimer leur consentement et ne faisant pas l'objet de mesures de protection juridique :

Autorisation donnée par la personne de confiance

A défaut, par la famille

A défaut, par une personne entretenant avec l'intéressé des liens étroits et stables

Si le CPP considère qu'il existe un risque sérieux, l'autorisation est donnée par le juge des tutelles.

Les lois du consentement :

-> **Retrait du consentement**

Article 1122-1-1 : « Dans le cas où la personne se prêtant à une recherche a retiré son consentement, ce retrait n'a pas d'incidence sur les activités menées et sur l'utilisation

des données obtenues sur la base du consentement éclairé exprimé avant que celui-ci n'ait été retiré. »

-> Consentement global

Article L1122-1-2 : « Le promoteur peut demander à la personne se prêtant à une recherche au moment où celle-ci donne son consentement éclairé lorsqu'il est requis d'accepter que ses données soient utilisées lors de recherches ultérieures exclusivement à des fins scientifiques.

La personne peut retirer son consentement à cette utilisation ultérieure ou exercer sa faculté d'opposition à tout moment. »

Comité de protection des personnes (CPP) et autorité compétente (AC)

1. CPP

Il y a 39 CPP en France, c'est une structure agréée pour une durée de 6 ans. Ce comité a une compétence sur l'ensemble du territoire -> leur avis a une valeur nationale

Leurs membres sont nommés par l'ARS pour une durée de 3 ans renouvelable. Ils sont soumis à une déclaration d'intérêt et au secret **professionnel** (et pas médical).

Indemnités des membres du comité

Leur fonction est exercée à titre gracieux, indemnité compensatrice (montant et conditions fixés par arrêté ministériel) pour les membres, experts, spécialistes et rapporteurs qui subissent une perte de revenu du fait de leur participation aux séances et indemnités pour frais de déplacement et de séjour.

Composition :

14 membres en 2 collèges (+ 14 suppléants)

1er collège	2e collège
<ul style="list-style-type: none">- 4 personnes qualifiées en recherche biomédicale dont au moins 2 médecins et 1 biostatisticien ou épidémiologiste- 1 médecin généraliste- 1 pharmacien hospitalier- 1 infirmier	<ul style="list-style-type: none">- 1 personne qualifiée en matière d'éthique- 1 psychologue- 1 travailleur social- 2 personnes qualifiées en matières juridiques- 2 représentants d'associations de malades ou d'usagers du système de santé

Le CPP peut demander l'avis d'un ou plusieurs experts sans voix délibérative, tenus aux mêmes obligations de déclaration d'intérêts que ses membres

En cas d'absence en son sein, le CPP doit s'associer des spécialistes participants aux délibérations en cas de recherche :

- Mineurs de <16 ans : recours au pédiatre obligatoire
- Personnes majeures hors d'état d'exprimer leur consentement : recours à une personne qualifiée au regard de la spécificité de la maladie et de la population

concernée

- Produit émettant des rayonnements ionisants: recours obligatoire à une personne qualifiée en radioprotection
- 1ère administration à l'homme d'un produit de santé : recours obligatoire à un expert en la matière

Parmi les membres , un membre qualifié en protection des données (pas de membre supplémentaire)

- Ne peut être membre du CPP, une personne ayant une « fonction exécutive » au sein d'un organisme promoteur
- L'agrément d'un comité est délivré pour une durée de 6 ans par le ministre chargé de la santé sur proposition du directeur général de l'agence régionale de santé de la région concernée.

Pas de limitation de durée des mandats des membres des CPP

- Projet de recherche soumis par le promoteur
- Après d'un CPP tiré au sort, par le secrétariat de la commission nationale créé par la loi Jardé
- Un seul avis demandé pour chaque projet

Le premier avis dans un délai de 45 jours :

- Soit d'emblée favorable
- Soit demande d'informations complémentaires (le plus fréquent) Promoteur doit répondre dans le temps qu'il souhaite,
- > L'avis définitif dans un délai de 60 jours

Si avis défavorable : promoteur peut demander, dans le mois suivant l'avis défavorable, un second examen par un autre CPP.

Tous les avis défavorables sont transmis à l'ensemble des CPP.

L'avis favorable du CPP est valable 2 ans, si pas de démarrage (inclusion de personne participant) : nécessité de demander une prolongation de l'avis en le justifiant

Le CPP doit être informé de la date d'inclusion de la première personne participant à la recherche, des EIG et revoir l'info des sujets si nécessaire et de la fin de l'essai.

- Le CPP émet un avis sur les amendements substantiels (modification de protocole, nouveaux investigateurs, nouveau centre,..)
- Demande de modification du protocole : le promoteur en informe l'Autorité Compétente
- Avis motivé du CPP dans un délai fixé par décret

- En cas de faute du CPP dans l'exercice de sa mission, la responsabilité de l'Etat est engagée.

2. Les missions de la commission nationale des recherches impliquant la personne humaine

1. Assure la coordination et l'harmonisation du fonctionnement des CPP, notamment par des recommandations qu'elle élabore
2. Réunit les CPP au moins une fois par an
3. Transmet aux CPP les demandes d'avis du ministre sur tout projet d'organisation susceptible d'impacter leur fonctionnement
4. Donne son avis sur toute question relative à l'interprétation des textes relevant de la compétence exclusive CPP
5. Elabore une synthèse des rapports annuels d'activité des CPP
6. Diffuse à l'ensemble des CPP pour information les avis défavorables et les analyse en vue d'élaborer des recommandations
7. Elabore le référentiel d'évaluation des CPP et organise leur évaluation
8. Elabore un programme de formation des membres des CPP

3. L'autorité compétente

L'autorité compétente (AC) doit délivrer une autorisation préalable pour chaque recherche interventionnelle (de type 1)

L'AC se prononce au regard de la sécurité des personnes et de la qualité des produits utilisés et de la méthode de la recherche

L'AC est ANSM pour les recherches biomédicales portant sur :

- médicaments
- biomatériaux et dispositifs médicaux
- produits de thérapie génique et cellulaire
- dispositifs médicaux de diagnostic in vitro
- tissus, cellules et produits d'origine humaine ou animale
- produits cosmétiques
- aliments diététiques destinés à des fins médicales

Décision de l'AC transmise au CPP par le Promoteur

L'autorisation de l'AC n'est plus valable si la recherche ne débute pas dans les 12 mois suivants (sauf justification du promoteur)

L'AC et le CPP sont informés par le Promoteur de la date de début de la recherche = date de signature du consentement de la 1ère personne incluse en France

En cas d'objections de l'AC sur un projet de recherche:

- communiquées au promoteur par lettre motivée
- le promoteur peut modifier et re-soumettre le projet à l'AC une seule fois
- autorisation refusée si pas de modification du projet
- Le CPP est informé des motifs du protocole demandées par l'AC

En cours de recherche interventionnelle :

- Amendements : toute modification substantielle du protocole, doit obtenir un avis favorable du CPP et une autorisation de l'AC.
- Si nécessaire le CPP s'assure qu'un nouveau consentement des personnes est recueilli

-> L'AC peut demander à tout moment :

- Des informations complémentaires au promoteur
- Des modifications à apporter au protocole
- La suspension ou l'interdiction de la recherche si :

Risque pour la santé publique

Modifications des conditions de demande d'autorisation

Non respect de la loi

-> Avant modification du protocole ou décision de suspension ou d'interdiction par l'AC, le promoteur doit pouvoir présenter ses observations.

Sanctions, vigilance

<u>Concernant l'investigateur :</u>	
○ Pas d'avis favorable du CPP et/ou d'autorisation de l'AC	1 an de prison
○ Non-respect de la période d'exclusion	15 000 € d'amende
○ Essai effectué malgré l'interdiction de l'AC	
○ Réalisation d'une recherche dans un lieu non autorisé	3 ans de prison
○ Non-respect du consentement libre et éclairé ou non-respect du retrait du consentement	45 000 € d'amende
	Sanctions sur les droits civiques et sur l'activité professionnelle
<u>Concernant le promoteur :</u>	
○ Défaut d'assurance	1 an de prison
	15 000 € d'amende

Investigateur : doit notifier par écrit et sans délai au Promoteur tout EIG (événement indésirable grave) sauf si l'EIG est recensé dans le protocole ou la brochure investigateur comme ne nécessitant pas de notification immédiate.

Promoteur : EIG inattendu ou fait nouveau : communication sans délai au CPP, AC, directeur de l'ARS. Autre EIG : communication inférieure à 15 jours au CPP et AC.

Essais portant sur 1^e administration ou volontaire sain Communication sans délai pour tout EIG

Définition du « fait nouveau » : « Toute nouvelle donnée pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche ou du produit objet de la recherche, à des modifications dans l'utilisation de ce produit, dans la conduite de la recherche, ou des documents relatifs à la recherche, ou à suspendre ou interrompre ou modifier le protocole de la recherche ou des recherches similaires.

Pour les essais portant sur la première administration ou utilisation d'un produit de santé chez des personnes qui ne présentent aucune affection : tout effet indésirable grave. »

« Lorsqu'un effet indésirable grave inattendu ou un fait nouveau intéressant la recherche ou le produit faisant l'objet de la recherche sont susceptibles de porter atteinte à la sécurité des personnes qui s'y prêtent, le promoteur et l'investigateur prennent les mesures de sécurité urgentes appropriées. »

Directeur de l'hôpital, pharmacien hospitalier, dispositions financières

Directeur de l'hôpital :

Le promoteur informe préalablement le directeur de l'hôpital public ou privé lorsqu'une recherche interventionnelle doit s'y dérouler.

- Titre de la recherche
- Identité des investigateurs
- Lieu de la recherche
- Date de début et durée prévue
- Protocole et informations concernant la prise en charge des produits expérimentés

Pharmacien hospitalier :

- Le pharmacien de l'Etablissement hospitalier doit être préalablement informé par le promoteur des recherches biomédicales envisagées sur des médicaments ou des dispositifs médicaux stériles ou des préparations hospitalières
- Ces produits sont détenus et dispensés par le pharmacien de l'Etablissement

Dispositions financières

Sont pris en charge gratuitement par le promoteur :

- objets ou matériels
- médicaments ou produits soumis à l'essai
- médicaments de référence ou placebo

- tous les frais supplémentaires liés à d'éventuels fournitures ou examens spécifiquement requis par le protocole de l'essai

-> Convention établie entre promoteur et établissement de santé

Promoteur à la fin de la recherche

Informe le CPP et l'AC dans les 90 jours suivant la fin de participation de la dernière personne

Si l'arrêt est anticipé, cette information est envoyée dans les 15 jours avec un exposé des motifs

Transmet à l'AC dans l'année qui suit la fin de la recherche un résumé du rapport final établi et signé par le promoteur et tous les investigateurs, ou à défaut par l'investigateur coordonnateur

Les documents et données relatives à la recherche sont conservés par le promoteur et l'investigateur pendant une période fixée par arrêté ministériel