Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Direction de l'inspection
Pôle inspection des essais et des vigilances

Saint-Denis, le 27 AVR. 2022

Réf. : 2021-GCP-027
N° OTES : **2022042500039**

Monsieur François Crémieux
Directeur Général de l'AP-HM
80, rue Brochier
13354 Marseille cedex 05

Lettre recommandée avec demande d'avis de réception
Envoi par courrier électronique (francois.cremieux@ap-hm.fr) *avec demande d'avis de réception*

ENVOI DU RAPPORT FINAL D'INSPECTION
SUITES ADMINISTRATIVES ENVISAGEES
SUITE PENALE

Monsieur le Directeur Général,

L'Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille (AP-HM) réalise des recherches impliquant la personne humaine (RIPH) (anciennement recherches biomédicales), telles que définies à l'article L. 1121-1 du code de la santé publique (CSP), dont elle assure la promotion pour certaines d'entre elles. Dans ce dernier cas, vous êtes alors responsable de ces RIPH et en assurez la gestion, conformément aux dispositions de ce même article.

Les inspecteurs de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ont procédé à ma demande à une inspection du 22 au 26/11/2021 dans les locaux de l'Institut hospitalo-universitaire (IHU) – Méditerranée Infection ainsi que de la Direction de la Recherche Santé (DRS) de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille (AP-HM), situés à Marseille (13). Cette inspection a fait l'objet d'une réunion d'ouverture commune avec l'IGAS/IGESR le 18/11/2021 dans l'objectif de présenter le cadre des différentes missions d'inspection.

I- Cadre de cette inspection

Cette inspection faisait suite à des alertes reçues par l'ANSM sur le fondement de la loi Sapin 2 faisant état d'incohérences au sein de plusieurs publications scientifiques de l'IHU/FMI.

Les objectifs de cette inspection étaient ainsi de vérifier :

- les mesures prises pour veiller au respect des dispositions législatives et réglementaires relatives à la protection des personnes qui se prêtent à de telles recherches,

- les conditions de mise en œuvre des recherches suivantes « Recherche de tropheryma whipplei comme agent de gastro-entérite chez le jeune enfant » et « Pathologies associées au voyage et acquisition de pathogènes et de bactéries multirésistantes chez les étudiants en médecine effectuant un stage pratique hors de France » (BMRSTUD) au regard de la réglementation applicable,

- des recherches pour lesquelles le comité d'éthique interne de l'IHU a formulé un avis (sur la période octobre 2018 à 2021),

- les informations transmises par la FMI / IHU à l'ANSM en matière de promotion de RIPH,

- des dossiers médicaux de patients traités pour une tuberculose infectieuse par les services d'infectiologie de l'APHM hébergés au sein de l'IHU, en raison de la possible mise en œuvre d'une RIPH de catégorie 1 (recherche interventionnelle comportant une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle) en l'absence d'autorisation de l'ANSM et d'avis favorable d'un CPP.

Conformément à l'article R. 5313-3 du CSP, vous trouverez ci-joint, au format électronique, le rapport final établi à la suite de cette inspection.

Le rapport préliminaire d'inspection ayant fait l'objet de réponses distinctes de la part de l'IHU/pôle maladies infectieuses de l'AP-HM, hébergé au sein de l'IHU, et de l'AP-HM, les conclusions des inspecteurs font l'objet de deux rapports finaux indépendants.

II- Non-conformités et manquements relevés

Constat général :

J'appelle votre attention sur le fait que lors de cette inspection, de graves manquements et non-conformités ont été relevés au regard des textes en vigueur.

En conséquence, compte tenu de la gravité des manquements constatés et de leur récurrence, je vous informe :

- d'une part, de la saisine du Procureur de la République au titre de l'article 40 du code de procédure pénale pour les faits pénalement répréhensibles,
- d'autre part, des suites administratives envisagées au regard des dispositions du code de la santé publique,
- enfin, des demandes complémentaires qui vous seront transmises concernant d'autres recherches pour lesquelles je souhaite poursuivre l'examen de leur régularité au regard de la réglementation des RIPH et la tuberculose infectieuse.

1. Suite pénale

Les constats relevant de dispositions pénales, à savoir la mise en œuvre de recherches biomédicales ou recherches impliquant la personne humaine en l'absence d'avis favorable d'un comité de protection des personnes feront l'objet d'une transmission au Procureur de la République au titre de l'article 40 du code de procédure pénale.

2. Suites administratives envisagées

Conformément aux dispositions de l'article L. 1123-11 du CSP, je vous informe que j'envisage de prendre une mesure de police sanitaire visant à suspendre les inclusions de nouvelles personnes dans les recherches dont il a été établi au cours de l'inspection qu'elles ont été réalisées sans qu'aucun avis d'un comité de protection des personnes n'ait été sollicité préalablement à leur mise en œuvre (écarts E7 et E10, article L.1121-4 du CSP) alors même qu'il s'agit de RIPH au regard des critères de l'article L.1121-1 du CSP.

Dans le cadre d'une procédure contradictoire attachée à ce projet de décision, un courrier vous sera transmis dans les prochains jours sur les recherches concernées.

Par ailleurs, les manquements critiques et majeurs relevés à l'occasion de l'inspection, les commentaires apportés en réponse et les documents transmis durant la procédure contradictoire, combinés aux vérifications initiées par l'ANSM en mai 2021 sur la base des publications scientifiques dont les auteurs exercent au sein de l'IHU Méditerranée Infection, conduisent à s'interroger, voire à remettre en cause la capacité de cette structure à réaliser des RIPH dans le respect de la législation applicable. Ces interrogations portent notamment sur l'identification claire du promoteur, le respect des prérequis éthiques, les bonnes pratiques préalablement au démarrage de toute RIPH (demandes d'avis auprès d'un comité de protection des personnes et, le cas échéant, d'autorisation par l'ANSM).

Les actions correctives et/ou évolutions, que vous avez proposées pour l'AP-HM dans vos observations au rapport préliminaire d'inspection relatives aux erreurs de qualification de catégorisation des recherches promues par l'AP-HM ainsi qu'au processus de gestion des projets de recherches, sont cohérentes. Toutefois, elles restent à mettre en œuvre.

En conséquence, conformément aux dispositions de l'article L.5312-4-3 du CSP, un projet d'injonction vous sera transmis dans les prochains jours dans le cadre d'une procédure contradictoire. Il vise à mettre en place, un plan d'actions correctives et préventives, en lien avec l'IHU-Méditerranée Infection pour les investigateurs de l'AP-HM exerçant au sein de l'IHU-Méditerranée Infection.

3. Demandes complémentaires de poursuite des investigations

Compte tenu des graves manquements constatés lors de l'inspection par mes services, je vous informe que je souhaite poursuivre les investigations.

Ainsi, en lien avec la mission IGAS/IGESR, j'ai demandé à mes services, en application du principe de précaution, de procéder à l'examen de plusieurs études publiées ou promues par la FMI/IHU –Méditerranée et de procéder à leur qualification au regard des dispositions de l'article L.1121-1 du code de la santé publique. En cas de requalification de celles-ci, je vous informe que je serai amenée à suspendre ces recherches.

En outre, s'agissant du traitement de patients atteints de tuberculose infectieuse au sein d'une possible RIPH de catégorie 1 en l'absence d'autorisation de l'ANSM et d'avis favorable d'un CPP, des vérifications documentaires ont été faites par les inspecteurs de l'ANSM sur certains dossiers médicaux. Bien que ces vérifications n'aient pas conduit à identifier d'éléments signant une démarche pouvant caractériser la mise en œuvre d'une RIPH non autorisée par l'ANSM, elles ont mis en évidence certaines prescriptions de combinaisons d'antibiotiques différentes de celles faisant l'objet de recommandations nationales ou internationales. De plus, sur les dossiers étudiés, la fréquence des événements indésirables graves apparaît élevée.

Ces éléments m'apparaissent justifier une analyse exhaustive et approfondie. En application des dispositions du 7° de l'article L.5311-2 du CSP, je vous demande de me transmettre sous un mois un bilan, établi en lien avec l'IHU-Méditerranée Infection, sous la forme d'un listing exhaustif et pseudonymisé des patients traités pour une tuberculose par des associations d'antibiotiques incluant clofozamine + minocycline +/- pyrazinamide +/- sulfadiazine +/- trimethoprime/sulfamethoxazole par les services d'infectiologie de l'APHM hébergés au sein de l'IHU-Méditerranée Infection sur la période 2016-2021. Ce listing devra comporter : le numéro de dossier, l'âge, le sexe, la date de démarrage du traitement anti-tuberculeux, le traitement anti-tuberculeux précis, la date d'arrêt du traitement, les antécédents de traitement antituberculeux antérieur, le cas échéant la technique de confirmation de tuberculose multi-résistante (TB-MR) et le laboratoire ayant confirmé le statut de TB-MR. Il devra indiquer soit la référence à des recommandations nationales ou internationales, soit l'analyse détaillée de la justification du traitement si ce n'est pas le cas, ainsi que les informations détaillées sur la sécurité et l'efficacité.

Enfin, je vous rappelle que les constats effectués lors de cette inspection ne portent que sur les recherches inspectées. En aucun cas, pour les recherches sur lesquelles n'a pas porté l'inspection, l'absence de constat les concernant dans le rapport d'inspection ne peut être interprétée comme validant la conformité de celles-ci à la réglementation applicable en matière de recherches impliquant la personne humaine, ce d'autant que, comme indiqué ci-dessus les mesures de vérification de la conformité de ces autres recherches se poursuivent compte tenu des manquements graves et répétés observés.

Je vous informe que les rapports d'inspection, rapport préliminaire, observations, rapports finaux et courriers d'accompagnement seront publiés sur le site internet de l'ANSM.

Je vous prie de croire, Monsieur le Directeur Général, en mes salutations distinguées.

Dr Christelle RATIGNIER-CARBONNEIL

Directrice générale de l'ANSM

PJ : Rapport final d'inspection