

INJONCTION N° XX-2
portant sur les recherches impliquant la personne humaine
menées au sein de l'Institut hospitalo-universitaire-Méditerranée
Infection situé à Marseille (13) par des investigateurs de l'Assistance
publique - Hôpitaux de Marseille

Prise en application de l'article L. 5312-4-3 du code de la santé publique

Dans le cadre des recherches impliquant la personne humaine (RIPH) menées au sein de l'Institut hospitalo-universitaire-Méditerranée Infection (IHU-MI) de Marseille, l'inspection réalisée du 22 au 26/11/2021 dans les locaux de l'IHU-MI et de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille (AP-HM) situés à Marseille (13) au 80 rue Brochier et précédée d'une réunion d'ouverture le 18/11/2021, a mis en évidence de graves manquements et non-conformités au regard des textes en vigueur en matière de RIPH, telles que visées au titre II du Livre I^{er} de la Première partie du code de la santé publique, relevés dans le rapport préliminaire et dans le rapport final d'inspection transmis à l'AP-HM respectivement les 20 janvier et le 27 avril 2022, après évaluation des commentaires reçus de l'IHU-MI le 02/02/2022 et de l'AP-HM le 03/02/2022.

Ces non-conformités et manquements ont été notifiés à l'établissement dans une lettre préalable à injonction du XX. L'AP-HM a fait valoir ses observations le xx 2022.

Les manquements et non-conformités résultent du non-respect des obligations réglementaires en matière de RIPH (écart E4 du rapport d'inspection), qui peut être mise en relation avec de nombreuses anomalies identifiées lors de l'inspection (articles L. 1121-1, L. 1121-2, L. 1121-3, L. 1121-4 du code de la santé publique).

A cet égard, la réponse fournie par l'AP-HM en réponse au rapport d'inspection n'est pas pleinement satisfaisante dans la mesure où celle-ci prévoit de « proposer » au personnel « une formation aux obligations réglementaires en matière de Recherche Clinique » alors que cette formation doit revêtir un caractère obligatoire pour tout investigateur porteur d'un projet de recherche.

Par conséquent, un plan d'actions correctives et préventives doit être mis en place, dans les conditions définies ci-dessous.

Au vu de ce qui précède, et dans la mesure où les actions correctives et évolutions proposées pour l'AP-HM en réponse au rapport préliminaire d'inspection sont cohérentes mais restent à mettre en œuvre, l'ANSM enjoint à l'Assistance publique - Hôpitaux de Marseille de :

1. établir, dans un délai maximal de 2 mois à compter de la date de la présente injonction, pour les investigateurs de l'AP-HM exerçant au sein de l'IHU-MI, et en lien avec l'IHU-MI, un programme de formation à la réglementation des RIPH des porteurs de projet exerçant au sein de l'IHU-MI susceptibles d'intervenir dans le cadre d'une RIPH, par un intervenant externe compétent dans ce domaine. Ce programme devra être dispensé par un organisme extérieur à l'IHU-MI et à l'AP-HM, et comprendre, a minima, une présentation de la réglementation des RIPH (notamment les RIPH interventionnelles et non interventionnelles mentionnées à l'article L. 1121-1 du code de la santé publique), les conditions de mise en œuvre des recherches au regard des missions des comités de protection des personnes et de l'ANSM, le régime des modifications de celles-ci, la vigilance, les responsabilités du promoteur, les modalités d'information des participants et de recueil de leurs consentements ainsi qu'une présentation exhaustive des Bonnes Pratiques Cliniques. Cette formation devra donner lieu à une attestation

de formation délivrée par l'organisme de formation ;

2. justifier auprès de l'ANSM de la complète mise en œuvre de ce programme de formation (dispensation de la formation à l'ensemble du personnel concerné), au plus tard d'ici la fin de l'année 2022.

La présente injonction est notifiée aux intéressés et publiée sur le site Internet de l'ANSM jusqu'à régularisation dûment justifiée de la situation, validée par l'ANSM.

Fait à Saint-Denis, le

PROJET

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

Saint-Denis, le 6 mai 2022

Réf. : 2021-GCP-027
N°OTES : 2022042900210

[REDACTED]
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 avec demande d'avis de réception : [REDACTED]

LETTRE PREALABLE A INJONCTION

Monsieur le Directeur général,

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a fait procéder 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 été précédée d'une réunion d'ouverture le 18/11/2021.

Le rapport final de cette inspection vous a été transmis le 27 avril 2022.

Dans le courrier de transmission, je vous annonçais les suites administratives envisagées, au titre desquelles figure la possibilité de prendre une mesure d'injonction.

1. Suite administrative : projet d'injonction

Les non-conformités et manquements graves constatés me conduisent à envisager une décision d'injonction conformément aux dispositions de l'article L. 5312-4-3 du code de la santé publique (CSP). Vous trouverez ci-joint le projet d'injonction.

J'attire votre attention sur le fait que seules des actions jugées appropriées et des éléments de démonstration de leur mise en œuvre déjà effective pourraient me permettre de ne pas prendre tout ou partie de cette injonction.

Pour toutes les actions restant requises, seul un calendrier raisonnable et justifié pourrait me permettre de modifier les délais prévus dans le projet d'injonction.

Je vous précise enfin que toute injonction est publiée sur le site internet de l'ANSM jusqu'à la vérification par celle-ci que la situation a été régularisée sur la totalité des actions demandées.

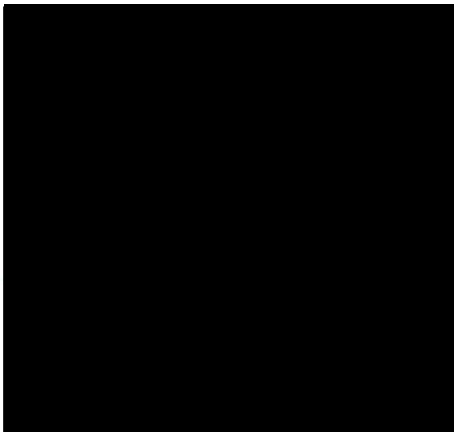
2. Délai de réponse

Je vous prie de bien vouloir me communiquer, dans un délai de 8 jours à réception du présent courrier, vos observations sur le projet d'injonction, conformément à l'article L. 5312-4-3 du CSP.

Vous avez la possibilité, dans le même délai, de demander à être entendu et avez la possibilité de vous faire assister d'un conseil.

Passé ce délai, la procédure sera réputée contradictoire et la mesure d'injonction projetée sera prise.

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



DIRECTION GENERALE
Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille

M. François CREMIEUX
Directeur Général

Mme Christelle RATIGNIER-CARBONNIEL
Directrice générale de l'ANSM
143 Boulevard Anatole France,
93200 Saint-Denis

Vos réf. : 2021-GCP-027
Nos réf. : 2022 EGP / ANSM LPI FMI/APHM

Marseille, le 16 Mai 2022

Madame la Directrice générale,

Vous avez transmis dans votre envoi en date du 6 mai 2022, la lettre préalable à injonction portant sur les recherches impliquant la personne humaine menées au sein de l'Institut hospitalo-universitaire Méditerranée correspondant aux suites administratives envisagées après l'inspection du 22 au 26/11/2021 dans les locaux de l'IHU-Méditerranée Infection ainsi que dans ceux de la Direction de la Recherche de l'APHM. Vos services nous ont accordé un délai de réponse à ce jour et nous vous en remercions.

Suite à la mise en évidence de graves manquements et non-conformités au regard des textes en vigueur en matière de RIPH, telles que visées au titre II du Livre Ier de la première partie du code de la santé publique, nous avons décidé d'organiser une formation obligatoire pour l'ensemble des praticiens concernés par l'écart E4 du rapport d'inspection sus nommée.

Cette prestation sera réalisée par un intervenant externe, [REDACTED] Les compétences de cette structure sont reconnues par l'ensemble des établissements de santé hospitalo-universitaires tant sur le plan des connaissances transmises qu'au regard des outils pédagogiques utilisés.

Le programme de la session de formation « Recherche clinique et Bonnes Pratiques Cliniques » est prévoit notamment :

- un rappel des fondements et des principes éthiques, une description des types de recherches, du rôle des acteurs de la recherche, des coûts de la recherche et des modalités de financement ;
- une description du cadre réglementaire en vigueur, du rôle des autorités et instances, des droits des personnes et sécurité qui se prêtent à des recherche, des obligations du promoteur et des investigateurs, et une présentation des Bonnes Pratiques Cliniques ;

- une description détaillée de la mise en œuvre de la recherche : de l'étape de conception d'un protocole répondant aux objectifs, aux aspects logistiques permettant la mise en place, du suivi et de la clôture de l'essai ;
- une présentation des modalités de recueil des données propre à l'étude, en particulier celles saisies dans le cahier d'observation et des modalités de traitement de ces dernières ;
- un descriptif de la vigilance dans les essais cliniques : terminologie encadrant la vigilance des essais cliniques, circuit des notifications et/ou des déclarations, rôles et responsabilités des investigateurs et des promoteurs.

Contacté par nos soins, [REDACTED] nous a certifié que la formation dispensée recouvre :

- une présentation de la réglementation des RIPH,
- les conditions de mise œuvre des recherches au regard des missions des comités de protection des personnes et de l'ANSM,
- le régime de modification des recherches auprès des autorités,
- la vigilance,
- les responsabilités du promoteur,
- les modalités d'information des participants et de recueil de leurs consentements et
- une présentation exhaustive des Bonnes Pratiques Cliniques.

Nous nous engageons à ce que l'ensemble des investigateurs du pôle Maladies Infectieuses soit détenteur de l'attestation de formation sus indiquée avant le 30 septembre pour poursuivre ou démarrer des travaux de recherche impliquant la personne humaine.

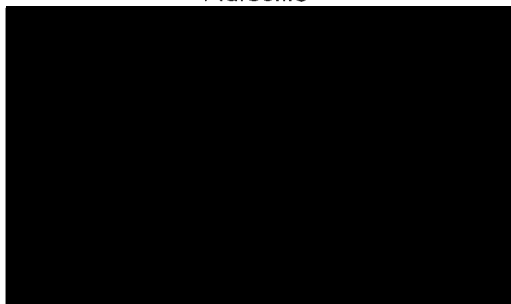
En parallèle, la Direction de la Recherche en collaboration avec la Direction des Affaires Médicales réalisera un audit des attestations BPC auprès de l'ensemble des investigateurs de l'établissement et construira un plan de formation ad hoc afin de s'assurer que l'établissement mène son activité de recherche en conformité avec la réglementation.

L'Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille (APHM) souhaite avoir mis en place les mesures suffisantes au regard des manquements constatés par vos équipes et se tient à votre disposition pour tout complément d'information que vous jugerez utile.

Nous vous prions d'agréer, Madame la Directrice générale, l'assurance de nos salutations distinguées.

Le Président de la Commission
Médicale d'Établissement

Assistance Publique-Hôpitaux de
Marseille



Le Directeur Général

Assistance Publique-Hôpitaux
de Marseille



Copie :

 Chef du Pôle Maladies Infectieuses

 Présidente de la Fondation Méditerranée Infection

Direction de l'inspection
Pôle inspection des essais et des vigilancesSaint-Denis, le **07 JUIN 2022**Réf. : 2021-GCP-027
N°OTES : 2022053100221[REDACTED]
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 avec demande d'avis de réception :* [REDACTED]**LETTRE D'INJONCTION**

Monsieur le Directeur général,

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a fait procéder 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 été précédée d'une réunion d'ouverture le 18/11/2021.

Le rapport final de cette inspection vous a été transmis le 27 avril 2022.

1. Suite administrative : injonction

Lors de cette inspection, des manquements et non-conformités d'une importance particulière ont été relevés au regard des textes en vigueur. Ceux-ci vous ont déjà été notifiés dans la lettre préalable à injonction en date du 6 mai 2022 accompagnant un projet d'injonction.

Après examen de vos observations et de vos réponses apportées par votre courrier en date du 16 mai 2022 et en application de l'article L. 5312-4-3 du CSP, vous trouverez ci-joint l'injonction dont votre établissement fait l'objet.

Cette injonction constate que selon vos indications :

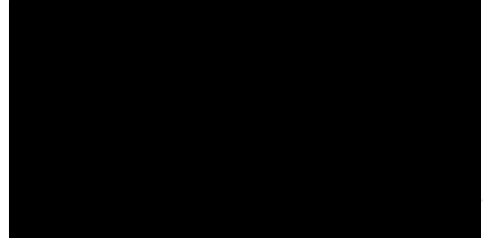
- le point 1 du projet d'injonction (établissement d'un programme de formation à la réglementation des RIPH) est régularisé ;
- le point 2 du projet d'injonction (mise en œuvre du programme de formation d'ici à la fin de l'année 2022) fait l'objet de propositions adaptées mais qui restent à mettre en œuvre.

Je vous rappelle qu'en application de l'article L. 5312-4-3 du CSP susmentionné, l'injonction ci-jointe est publiée sur le site internet de l'ANSM jusqu'à ce que la situation ait été régularisée sur la totalité des actions demandées, et vérifiée par l'ANSM.

2. Délai et voie de recours

L'injonction prise peut faire l'objet d'un recours auprès de la juridiction administrative compétente dans un délai de deux mois à compter de sa notification.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Directeur général, l'assurance de mes salutations distinguées.



Directrice générale de l'ANSM

INJONCTION N° 2021-GCP-027-2
portant sur les recherches impliquant la personne humaine
menées au sein de l'Institut hospitalo-universitaire - Méditerranée
Infection situé à Marseille (13) par des investigateurs de l'Assistance
publique - Hôpitaux de Marseille

Prise en application de l'article L. 5312-4-3 du code de la santé publique

Dans le cadre des recherches impliquant la personne humaine (RIPH) menées au sein de l'Institut hospitalo-universitaire - Méditerranée Infection (IHU-MI) de Marseille, l'inspection réalisée du 22 au 26 novembre 2021 dans les locaux de l'IHU-MI et de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille (AP-HM) situés à Marseille (13) au 80 rue Brochier et précédée d'une réunion d'ouverture le 18 novembre 2021, a mis en évidence de graves manquements et non-conformités au regard des textes en vigueur en matière de RIPH, telles que visées au titre II du Livre I^{er} de la Première partie du code de la santé publique, relevés dans le rapport préliminaire et dans le rapport final d'inspection transmis à l'AP-HM respectivement les 20 janvier et le 27 avril 2022, après évaluation des commentaires reçus de l'IHU-MI le 02 février 2022 et de l'AP-HM le 03 février 2022.

Les manquements et non-conformités résultent du non-respect des obligations réglementaires en matière de RIPH (écart E4 du rapport d'inspection), qui peut être mise en relation avec de nombreuses anomalies identifiées lors de l'inspection (articles L. 1121-1, L. 1121-2, L. 1121-3, L. 1121-4 du code de la santé publique).

A cet égard, la réponse fournie par l'AP-HM en réponse au rapport d'inspection n'est pas pleinement satisfaisante dans la mesure où celle-ci prévoit de « proposer » au personnel « une formation aux obligations réglementaires en matière de Recherche Clinique » alors que cette formation doit revêtir un caractère obligatoire pour tout investigateur porteur d'un projet de recherche.

Ces non-conformités et manquements ont été notifiés à l'établissement dans une lettre préalable à injonction du 6 mai 2022. L'AP-HM a fait valoir ses observations le 16 mai 2022.

Par conséquent, un plan d'actions correctives et préventives doit être mis en place, dans les conditions définies ci-dessous.

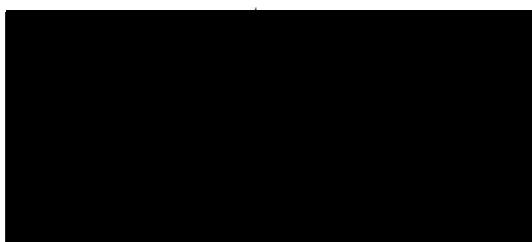
Au vu de ce qui précède, et dans la mesure où les actions correctives et évolutions proposées par l'AP-HM en réponse au rapport préliminaire d'inspection sont cohérentes mais restent à mettre en œuvre, l'ANSM enjoint à l'Assistance publique - Hôpitaux de Marseille de :

justifier auprès de l'ANSM, au plus tard d'ici la fin de l'année 2022, de la complète mise en œuvre, à savoir la dispensation à l'ensemble des porteurs de projet exerçant au sein de l'IHU-MI susceptibles d'intervenir dans le cadre d'une RIPH, d'un programme de formation à la réglementation des RIPH réalisé par un intervenant externe compétent dans ce domaine, en lien avec l'IHU-MI. Ce programme devra être dispensé par un organisme extérieur à l'IHU-MI et à l'AP-HM, et comprendre, a minima, une présentation de la réglementation des RIPH (notamment les RIPH interventionnelles et non interventionnelles mentionnées à l'article L. 1121-1 du code de la santé publique), les conditions de mise en œuvre des recherches au regard des missions des comités de protection des personnes et de l'ANSM, le régime des modifications de celles-ci, la vigilance, les responsabilités du promoteur, les modalités d'information des participants et de recueil de leurs consentements ainsi qu'une présentation exhaustive des Bonnes Pratiques

Cliniques. Cette formation devra donner lieu à une attestation de formation délivrée par l'organisme de formation.

La présente injonction est notifiée aux intéressés et publiée sur le site Internet de l'ANSM jusqu'à régularisation dûment justifiée de la situation, validée par l'ANSM.

Fait à Saint-Denis, le **07 JUIN 2022**



Directrice générale de l'ANSM