

Direction générale

Réf. 2023-GCP-008
N°OTES : 2023080700125

Saint-Denis

Madame Emmanuelle Prada-Bordenave

Présidente

Pr Pierre-Edouard Fournier

Directeur

IHU – Méditerranée Infection

19-21 Boulevard Jean Moulin

13005 Marseille

Monsieur François Crémieux

Directeur général de l'AP-HM

80, rue Brochier

13354 Marseille cedex 05

ENVOI D'UN RAPPORT FINAL D'INSPECTION
PROJET D'INJONCTION

Envoi par lettre recommandée avec demande d'avis de réception

Envoi par messagerie électronique ([REDACTED]@conseil-etat.fr; [REDACTED]@univ-amu.fr; [REDACTED]@ap-hm.fr)

Madame la Présidente, Monsieur le Professeur, Monsieur le Directeur général,

Vous trouverez ci-joint une copie du rapport final de l'inspection à laquelle j'ai fait procéder du 21 au 22 mars 2023 dans les locaux de l'Institut Hospitalo-Universitaire - Méditerranée Infection (IHU-MI), au sein duquel exercent des services appartenant à l'Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille (AP-HM). L'original est conservé à l'ANSM.

Je vous informe que ce rapport d'inspection (comprenant le rapport préliminaire et ses annexes, vos observations et le rapport final) ainsi que son courrier d'accompagnement seront publiés sur le site Internet de l'ANSM, comme cela avait été le cas pour les précédents rapports.

Cette inspection visait :

- d'une part, à évaluer les actions correctives découlant des injonctions du 7 juin 2022, référencées 2021-GCP-027-1 pour ce qui concerne l'IHU-MI et 2021-GCP-027-2 pour ce qui concerne l'AP-HM ;
- et, d'autre part, à contrôler le respect des dispositions de la décision de police sanitaire (DPS) du 7 juin 2022 portant suspension de la recherche impliquant la personne humaine intitulée « *Pathologies associées au voyage et acquisition de pathogènes et de bactéries multi-résistantes chez des étudiants en médecine effectuant un stage pratique hors de France* ».

S'agissant de la DPS, il a été constaté que l'investigateur a procédé par courriel à l'information des participants de cette RIPH concernant sa suspension, comme prescrit par la décision du 7 juin 2022.

S'agissant des injonctions 2021-GCP-027-1 et 2021-GCP-021-2 susmentionnées, les actions correctives mises en œuvre répondent sur le principe aux points soulevés.

Toutefois, l'action de l'ANSM s'inscrit dans un contexte plus global, ayant notamment conduit à une mission de l'IGAS et de l'IGESR qui recommandait (recommandation 16) de mettre fin aux manquements constatés en matière de recherche clinique et de suspendre toute nouvelle inclusion en attente de la régularisation de la situation. Ainsi, en réponse à mon courrier du 5 septembre 2022 portant sur cette recommandation, des courriers d'engagements respectifs de l'IHU-MI et l'AP-HM ont été reçus le 7 septembre 2022. Il en résulte que les RIPH conduites au sein de l'IHU-MI sont depuis lors suspendues.

A cet égard, il résulte d'éléments nouveaux portés à la connaissance de l'ANSM postérieurement à la conduite de l'inspection que l'ensemble des porteurs de projets de recherche travaillant au sein de l'IHU-MI ne semblent pas pleinement avoir pris la mesure des cadres réglementaires existant en termes de prise en charge des patients.

Ainsi, l'article en prépublication (ou « préprint ») de l'IHU-MI intitulé *“Early Treatment with Hydroxychloroquine and Azithromycin: A ‘Real-Life’ Monocentric Retrospective Cohort Study of 30,423 COVID-19 Patients”* publié le 4 avril 2023 sur la plateforme « medRxiv », portant sur une étude qualifiée, par ses auteurs d'étude rétrospective, correspond en réalité à une recherche impliquant la personne humaine mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique qui aurait dû obtenir, préalablement à sa mise en œuvre, l'autorisation de l'ANSM et l'avis favorable d'un CPP.

Au regard de l'ensemble de ce qui précède, il apparaît que même si les mesures, dont la mise en œuvre avait été demandée par injonctions du 7 juin 2022 susmentionnées, ont été réalisées conformément aux demandes de l'ANSM, il n'en reste pas moins que leur mise application dans le cadre de la pratique professionnelle des porteurs de projets de recherche exerçant au sein de l'IHU-MI n'est pas satisfaisante.

Aussi conviendrait-il d'assortir la levée des injonctions 2021-GCP-027-1 et 2021-GCP-021-2 de conditions que j'envisage de prendre dans le cadre d'une nouvelle mesure d'injonction, conformément aux dispositions de l'article L. 5312-4-3 du CSP. Vous trouverez ci-joint le projet d'injonction.

S'agissant des injonctions visant à transmettre des bilans relatifs aux activités de recherche et aux prescriptions de médicaments en dehors des indications de leurs autorisations de mise sur le marché, ces bilans devraient porter et être réalisés suivant des modalités définies en lien avec les services de l'ANSM.

J'attire votre attention sur le fait que seules des actions jugées appropriées pourraient me permettre de ne pas prendre tout ou partie de cette 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.

Je vous prie de bien vouloir me communiquer vos observations au plus tard le 11 septembre 2023, conformément à l'article L. 5312-4-3 du CSP.

Vous avez la possibilité, dans le même délai, de demander à être entendus 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 recevoir, Madame la Présidente, Monsieur le Professeur, Monsieur le Directeur général, mes salutations distinguées.

PJ :

- Rapport final d'inspection
- Projet d'injonction

CHRISTELLE
RATIGNIER
CARBONNEIL ID

Signature numérique de
CHRISTELLE RATIGNIER
CARBONNEIL ID
Date : 2023.08.08 20:19:40 +02'00'

INJONCTION N° 2023-GCP-008
portant sur les recherches impliquant la personne humaine
menées au sein de la Fondation Méditerranée Infection / Institut Hospitalo
Universitaire - Méditerranée Infection situés à Marseille (13)

Prise en application des articles L. 5311-1, L. 5312-4-3, L. 5313-1 du code de la santé publique

1. L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a fait procéder à une inspection du 21 au 22 mars 2023 dans les locaux de l'Institut Hospitalo-Universitaire - Méditerranée Infection (IHU-MI), au sein duquel exercent des services appartenant à l'Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille (AP-HM).

Cette inspection visait notamment à évaluer les actions correctives découlant des injonctions n° 2021-GCP-027-1 pour ce qui concerne l'IHU-MI et 2021-GCP-027-2 pour ce qui concerne l'AP-HM, en date du 7 juin 2022, prises à la suite des manquements et non-conformités au regard des textes en vigueur en matière de recherche impliquant la personne humaine (RIPH) constatés lors de la mission d'inspection réalisée du 22 au 26 novembre 2021 auprès de l'IHU-MI ainsi que de la Direction de la Recherche Santé (DRS) de l'AP-HM (inspection référence 2021-GCP-027).

A cet égard, les actions correctives demandées dans le cadre de ces injonctions portaient sur :

- la mise en œuvre d'un programme de formation à la réglementation des RIPH auprès de l'ensemble des porteurs de projet exerçant au sein de l'IHU-MI susceptibles d'intervenir dans le cadre d'une RIPH, en lien avec l'AP-HM pour les investigateurs et porteurs de projets de recherches dépendant de cet établissement (point commun aux injonctions n° 2021-GCP-027-1 et 2021-GCP-027-2) ;
- la mise en œuvre de mesures permettant d'assurer, pour tout nouveau projet de recherche devant être mené au sein, sous l'égide ou avec la participation de l'IHU-MI, que les demandes d'autorisation et/ou d'avis préalables correspondant à la qualification de chacune des recherches au regard du code de la santé publique (CSP) soient dûment effectuées avant sa mise en œuvre (point 2 de l'injonction n° 2021-GCP-027-1) ;
- la transmission à l'ANSM du bilan exhaustif sur les recherches prospectives et rétrospectives visant à développer les connaissances biologiques ou médicales, actuellement réalisées au sein, sous l'égide ou avec la participation de l'IHU-MI, sur des personnes saines ou des patients (RIPH et hors RIPH) (point 3 de l'injonction n° 2021-GCP-027-1) et du bilan exhaustif des publications référencées au cours des cinq dernières années sur les recherches prospectives et rétrospectives visant à développer les connaissances biologiques ou médicales et réalisées au sein, sous l'égide ou avec la participation de l'IHU-MI, sur des personnes saines ou des patients (RIPH et hors RIPH) (point 4 de l'injonction n° 2021-GCP-027-1). Ces éléments ont été transmis à l'ANSM le 27 juin 2022.

2. Parallèlement, conformément aux préconisations du rapport conjoint de l'IGAS et de l'IGESR d'août 2022, la Fondation Méditerranée Infection (FMI) et l'AP-HM se sont engagées le 7 septembre 2022 à suspendre immédiatement toute inclusion dans un projet de RIPH dans l'attente de la régularisation de la situation.

3. Aux termes des vérifications opérées lors de l'inspection conduite par l'ANSM du 21 au 22 mars 2023, il apparaît que les actions correctives suivantes ont été mises en œuvre en réponse aux injonctions n° 2021-GCP-027-1 et 2021-GCP-021-2 :

- il a été attesté de la réalisation effective de l'ensemble du programme de formation portant sur la réglementation des RIPH auprès de l'ensemble des porteurs de projet exerçant au sein de l'IHU-MI susceptibles d'intervenir dans le cadre d'une RIPH ;
- un accord-cadre portant sur les recherches cliniques impliquant l'AP-HM et la FMI a été signé entre les deux parties le 14 mars 2023. Le périmètre de cet accord comprend toute recherche clinique, entendue comme RIPH et hors RIPH, portant sur des patients pris en charge dans les services cliniques ou plateaux médicotechniques de l'AP-HM et impliquant du personnel de l'AP-HM exerçant à l'IHU-MI.

Notamment, cet accord cadre prévoit :

- que l'AP-HM est responsable de la catégorisation des projets de recherches cliniques (article 8) ;
- que l'IHU-MI renonce à se porter promoteur des RIPH, au profit de l'AP-HM qui assure la promotion des RIPH dont l'initiative revient à des chercheurs de la FMI / IHU-MI et de l'AP-HM, et assure le respect des dispositions réglementaires y afférentes (lecture combinée des articles 3 et 9) ;
- que les projets de recherche clinique hors RIPH et impliquant des données relatives aux patients pris en charge par l'AP-HM font l'objet d'une validation par la personne responsable du portail d'accès aux données de santé de l'AP-HM (article 7) ;
- la mise en place d'un Comité de la recherche clinique de la FMI, placé sous la responsabilité conjointe du directeur de la FMI et de la direction de la recherche de l'AP-HM, qui définit les projets de recherche prioritaires et supervise la mise en œuvre des projets de recherche (article 14) ;
- la mise en place d'une Cellule opérationnelle de recherche clinique en support de la conduite des recherches (articles 5 et 14) composée de personnels de l'AP-HM, de la FMI ou de l'Institut de recherche pour le développement, sous le contrôle de l'AP-HM ;
- la mise en place d'un Comité scientifique et d'éthique de l'AP-HM chargé de rendre un avis sur les recherches cliniques autres que les RIPH (article 15).

4. Toutefois, postérieurement à la mise en place des actions correctives décrites ci-dessus, et alors même que les porteurs de projets susceptibles d'intervenir dans le cadre d'une RIPH avaient reçu la formation portant sur la réglementation des RIPH, il a été procédé le 4 avril 2023 à la publication sur la plateforme MedRxiv d'un article en prépublication (ou *preprint*) intitulé "*Early Treatment with Hydroxychloroquine and Azithromycin: A 'Real-Life' Monocentric Retrospective Cohort Study of 30,423 COVID-19 Patients*", laquelle publication met en évidence des manquements à la réglementation relative aux RIPH.

Cet article fait état des résultats obtenus chez des patients atteints de Covid-19 ayant été traités à l'IHU-MI (dans le cadre d'une hospitalisation ou en ambulatoire), entre le 2 mars 2020 et le 31 décembre 2021, et ayant reçu différents traitements, parmi lesquels l'association Hydroxychloroquine (HCQ) + Azithromycine (AZ), considérée par les auteurs comme étant le traitement standard, à partir des données issues d'une part, d'une publication chinoise sur les effets *in vitro* de cette association de médicaments et, d'autre part, des données issues d'une RIPH interventionnelle (telle que mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du CSP) en ouvert portant sur cette association de médicaments réalisée à l'IHU-MI et autorisée par l'ANSM.

L'étude objet du preprint a été qualifiée, par ses auteurs, d'étude rétrospective ne relevant pas des dispositions encadrant les RIPH. De surcroît, le directeur de l'IHU-MI a réfuté la qualification de RIPH de l'étude en preprint dans la presse (*Journal du dimanche* du 27 mai 2023, *Le Monde* des 28 mai et 2 juin 2023).

4.1. Or, l'association HCQ + AZ ne peut pas être considérée comme un traitement standard de la Covid-19, ainsi que présenté dans le preprint, et aurait au contraire dû être administrée dans le cadre d'une RIPH interventionnelle préalablement autorisée.

4.2. Les modalités de prise en charge des patients à l'IHU-MI telles que décrites dans le preprint n'étaient pas justifiées au regard des modalités de traitement recommandées dans le cadre de la prise en charge des patients atteints de la Covid-19.

4.3. Dans le cas de l'étude en preprint, l'association HCQ + AZ semble avoir été administrée systématiquement à un ensemble de patients pris en charge au sein de l'IHU-MI, et non pas comme un traitement donné au cas par cas, pour un patient donné, comme l'exige l'article 37 de la Déclaration d'Helsinki de l'Association médicale mondiale relative aux principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains dont les auteurs se revendiquent. Trois fois plus de patients ont été traités par l'association HCQ + AZ (██████) plutôt que par d'autres traitements (██████), ce qui tend à démontrer la systématisation de cette prise en charge au sein de l'IHU-MI.

5. Pour rappel, pour ce qui concerne la prise en charge des patients atteints de Covid-19 :

- l'ANSM a diffusé le 30 mars 2020 un protocole d'utilisation thérapeutique relatif à l'HCQ dans lequel il était indiqué que ce médicament n'avait pas apporté la preuve de son efficacité selon des standards d'évaluation dans le traitement ou la prévention de la Covid-19 et que l'administration de ce traitement devait donc se faire dans le cadre de RIPH ;
- la demande de recommandation temporaire d'utilisation (RTU) concernant l'HCQ prévue par l'article L. 5121- 12-1 du CSP dans sa version alors en vigueur, qui avait été déposée par le Pr ████████, a été rejetée par l'ANSM le 23 octobre 2020 en l'état des données de la science.

Or, dans l'étude en preprint, les patients ont été traités par HCQ jusqu'au 31 décembre 2021.

Au vu notamment du rejet de la RTU, l'IHU-MI ne pouvait pas valablement considérer l'association HCQ + AZ comme un traitement de référence dans la Covid-19.

Aussi peut-on légitimement considérer que les conditions qui doivent être respectées dans le cadre de la liberté de prescription (article R. 4127-8 du CSP) n'étaient ici pas remplies, à savoir :

- le respect des données acquises de la science ;
- la condition tenant à la qualité et à la sécurité des soins ;
- la prescription hors AMM au cas par cas en fonction d'un patient donné (██████ patients ayant selon toute vraisemblance été traités de manière systématique par l'association HCQ + AZ dans l'étude en préprint).

Ainsi l'article R. 4127-8 du CSP ne pouvait trouver à s'appliquer, et l'IHU-MI aurait donc dû mettre en place une RIPH.

6. Vu les observations de l'IHU-MI et de l'AP-HM XXX ;

7. Au vu de l'ensemble de ce qui précède, il apparaît, au termes des constats réalisés lors de l'inspection conduite du 21 au 22 mars 2023, que les conditions apparaissent sur le principe remplies pour que les RIPH menées au sein de l'IHU-MI, et notamment dans des services de l'AP-HM qui y sont situés, répondent dorénavant aux exigences réglementaires applicables en termes d'autorisation préalable par l'ANSM et/ou de recueil d'un avis favorable préalable par un comité de protection des personnes (CPP). Il y a donc lieu de lever les injonctions n° 2021-GCP-027-1 et 2021-GCP-027-2 en ce que les prescriptions qui y étaient formulées ont été mises en place.

Toutefois, le fait de procéder à la publication de l'étude en preprint de laquelle il ressort des manquements à la réglementation des RIPH, alors même qu'un programme de formation à la réglementation des RIPH des porteurs de projet exerçant au sein de l'IHU-MI a été mis en place, est une circonstance qui impose d'assortir la levée des injonctions n° 2021-GCP-027-1 et 2021-GCP-027-2 de conditions visant à mettre en place un suivi des actions correctives prises dans le cadre de celles-ci, cela afin de s'assurer des conditions de réalisation des RIPH menées dans des services de l'AP-HM situés au sein de l'IHU-MI, en vue de garantir les droits et la sécurité des patients.

Aussi, afin de s'assurer de la régularisation pleine et entière de la situation vis-à-vis des RIPH lorsque celles-ci reprendront à l'initiative de la FMI et de l'AP-HM, l'ANSM leur enjoint de lui transmettre trimestriellement pendant un an :

- un bilan de l'activité des structures mises en place par la FMI et l'AP-HM dans le cadre des actions correctives portant sur :
 - les projets de RIPH soumis au Comité de recherche clinique de la FMI ainsi que, suivant les cas, la confirmation par l'AP-HM qu'elle se porte promoteur ou le nom du promoteur externe ;
 - les projets hors RIPH nécessitant l'accès au portail des données de santé, et confirmation de leur validation par la personne responsable du portail d'accès aux données de santé de l'AP-HM ;
 - les recherches ne nécessitant pas l'avis d'un CPP soumises au Comité scientifique et d'éthique de l'AP-HM ;
- un bilan quantitatif et une analyse qualitative des prescriptions de médicaments en dehors des indications de leurs autorisations de mise sur le marché des services de l'AP-HM situés au sein de l'IHU-MI, en hospitalisation, comprenant les hospitalisations de jour, et en prescriptions de sortie.

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

**Agence Nationale de Sécurité du
Médicament et des Produits de Santé**
143-147 Boulevard Anatole France
93285 ST DENIS Cedex

A l'attention de Madame la Directrice
générale

Marseille, le 08 septembre 2023

Objet : Réponse au projet d'injonction suite à la visite d'inspection ANSM du 21 et 22 mars 2023

Direction générale AP-HM
Monsieur François
CREMIEUX
Directeur général
Secrétariat : 04 91 38 20 09

Madame la Directrice générale,

Le projet d'injonction n° 2023-GCP-008 que vous nous avez transmis a retenu toute notre attention.

Il appelle de notre part les observations suivantes :

- nous prenons note du fait que les actions correctives mises en place par la FMI et l'AP-HM, suite aux injonctions n° 2021-GCP-027-1 pour ce qui concerne l'IHU-MI, et 2021-GCP-027-2 pour ce qui concerne l'AP-HM, et qui ont fait l'objet d'une visite d'inspection le 21 et 22 mars 2023, ont été considérées comme répondant aux différents points soulevés.
- nous prenons également note du fait que cette inspection a permis de constater l'effectivité de l'application de la décision de police sanitaire (DPS) du 7 juin 2022 portant suspension de la recherche impliquant la personne humaine intitulée « Pathologies associées au voyage et acquisition de pathogènes et de bactéries multi-résistantes chez des étudiants en médecine effectuant un stage pratique hors de France ».

Nous tenons à souligner que ces différentes actions, et particulièrement les actions correctives entreprises par la nouvelle gouvernance de la FMI et l'AP-HM, s'inscrivaient dans une feuille de route globale visant à mettre fin à l'ensemble des manquements constatés dans la gestion de l'IHU, et à permettre à l'Institut de reprendre une activité de recherche de haut niveau, dans le respect de la réglementation des principes d'intégrité scientifique.

La qualité des échanges entre nos deux structures a permis ce travail et permet d'être confiants pour l'avenir.

Nous continuerons à maintenir nos efforts de sensibilisation et de formation des chercheurs aux Bonnes Pratiques Cliniques, nous leur apporterons l'appui nécessaire pour que, dès leur initiation, leurs projets soient construits dans le strict respect de la réglementation, et nous exercerons la plus grande vigilance pour stopper tout projet qui viendrait à méconnaître ces règles.

A ce titre, les transmissions d'informations qui sont envisagées dans le cadre du projet d'injonction nous semblent parfaitement appropriées.

Concernant les dispositions relatives à la recherche nous nous engageons à vous fournir trimestriellement le bilan demandé. Celui-ci sera visé par la responsable du Portail d'Accès aux Données de Santé de l'AP-HM pour les recherches la concernant, et signé par le Directeur général de la FMI et la Directrice de la recherche.

Concernant les dispositions relatives aux prescriptions hors AMM, les équipes de l'AP-HM ont commencé à travailler sur les modalités de ce suivi afin de pouvoir utilement transmettre également les informations demandées. Comme vous le proposez dans le courrier d'accompagnement, nous souhaitons pouvoir échanger avec vos services pour définir précisément les modalités souhaitées et nous nous tenons à la disposition de vos équipes pour ce faire.

Nous nous tenons à votre disposition, et celle de vos équipes, pour tout complément d'information.

Nous vous prions de recevoir, Madame la Directrice générale, nos salutations distinguées.

Présidente de la Fondation Méditerranée Infection
Fondation de Coopération Scientifique

Madame Emmanuelle Rada-Boudjave
19-21 bd Jean Moulin
13005 Marseille - France
N° Siret : 501 980 882 00028
TVA - FR 04 501 980 882
Tél. : 04 13 73 22 11

Directeur de la Fondation Méditerranée Infection

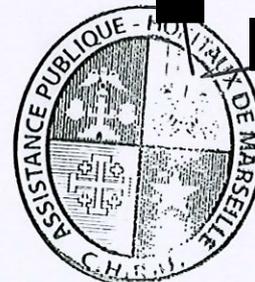
Monsieur Pierre-Edouard FOURNIER

Professeur Pierre-Edouard FOURNIER
Directeur

IHU Méditerranée Infection
19-21, Boulevard Jean-Moulin
13385 MARSEILLE CEDEX 05
☎ : 04 13 73 24 01
Fax : 04 13 73 24 02
FINISS : 13078604-9

Directeur général de l'AP-HM

Monsieur François CREMIEUX



De : Christelle RATIGNIER-CARBONNEIL

À : pierre-edouard.fournier

Date 11/09/2023 20:17

Objet Rép. : Re: IHU MI - RAPPORT FINAL D'INSPECTION C3 et PROJET D'INJONCTION - Inspection du 21 au 22 mars 2023 / Réf. 2023-GCP-008

Merci pour ce retour et clarifications.

Bien cordialement

Dr Christelle RATIGNIER-CARBONNEIL

Directrice générale de l'ANSM

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

143/147 Bd Anatole France

93285 Saint-Denis

www.ansm.sante.fr

>>> FOURNIER Pierre-edouard 11/09/2023 17:13 >>>

Madame la Directrice Générale de l'ANSM,

Madame la Directrice Adjointe de l'Inspection,

Pour donner suite au courrier que nous vous avons adressé ce jour en réponse au projet d'injonction n° 2023-GCP-008, je souhaitais corriger une erreur me concernant en page 2. Il est mentionné que "le directeur de l'IHU-MI a réfuté la qualification de RIPH de l'étude en preprint dans la presse (*Journal du dimanche* du 27 mai 2023, *Le Monde* des 28 mai et 2 juin 2023)." Je n'ai été interviewé que les 27 et 28 mai, pas le 3 juin. Je souhaite également remettre dans leur contexte les propos que j'ai pu tenir: n'étant ni coauteur de l'étude ni prescripteur d'hydroxychloroquine, et n'ayant pas eu connaissance du rejet de la demande de RTU concernant l'utilisation d'hydroxychloroquine, je ne disposais pas des éléments qui auraient dû me conduire à considérer l'étude "Early treatment with hydroxychloroquine and azithromycin: a real-life monocentric retrospective cohort study of 30,423 COVID-19 patients" comme une étude RIPH. Ayant pris connaissance de ces éléments, j'ai immédiatement contribué à faire retirer le preprint de cet article.

Veuillez recevoir, Madame la Directrice Générale de l'ANSM, Madame la Directrice Adjointe de l'Inspection, l'expression de mes salutations distinguées.

--

Pr Pierre-Edouard Fournier

IHU - Méditerranée Infection

19-21 Bd Jean Moulin

13005 Marseille

France

Le 11/09/2023 à 14:02, _DIRECTION GENERALE a écrit :

Madame la Directrice générale, Madame la Directrice générale adjointe,

Vous trouverez ci-joint le courrier de réponse à votre courrier du 9 août 2023.

Nous restons à votre disposition pour toute question complémentaire,

Nous vous prions de bien vouloir agréer, Mesdames, l'expression de nos salutations distinguées.

François CREMIEUX Emmanuelle PRADA-BORDENAVE Pierre-Edouard FOURNIER

Directeur général Présidente Directeur général

AP-HM Fondation Méditerranée Infection Fondation Méditerranée Infection

De: insevi <insevi@ansm.sante.fr>

Date: 9 août 2023 à 13:03:01 UTC+1

À: CREMIEUX Francois

Objet: IHU MI - RAPPORT FINAL D'INSPECTION C3 et PROJET D'INJONCTION - Inspection du 21 au 22 mars 2023 / Réf. 2023-GCP-008

Madame la Présidente, Monsieur le Professeur, Monsieur le Directeur

général,

Veillez trouver en pièces jointes, au format électronique, le rapport final de l'inspection référencée en objet, son courrier d'accompagnement ainsi qu'un projet d'injonction.

Je vous remercie d'accuser réception de ce mail.

Cordialement.

Dominique LABBE

Directrice adjointe de la direction de l'inspection



Direction générale

Réf. 2023-GCP-008

N°OTES : 2023101600043

Saint-Denis,

Madame Emmanuelle Prada-Bordenave

Présidente

Pr Pierre-Edouard Fournier

Directeur

IHU – Méditerranée Infection

19-21 Boulevard Jean Moulin

13005 Marseille

Monsieur François Crémieux

Directeur général de l'AP-HM

80, rue Brochier

13354 Marseille cedex 05

LETTRE D'INJONCTION

Envoi par lettre recommandée avec demande d'avis de réception

Envoi par messagerie électronique [REDACTED]@conseil-etat.fr; [REDACTED]@univ-amu.fr;
[REDACTED]@ap-hm.fr)

Madame la Présidente, Monsieur le Professeur, Monsieur le Directeur général,

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a fait procéder à une inspection du 21 au 22 mars 2023 dans les locaux de l'Institut Hospitalo-Universitaire - Méditerranée Infection (IHU-MI), au sein duquel exercent des services appartenant à l'Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille (AP-HM).

Le rapport final de cette inspection (comprenant le rapport préliminaire et ses annexes, vos observations et le rapport final) ainsi que son courrier d'accompagnement, qui vous ont été adressés par voie postale et par courriel du 9 août 2023 seront publiés sur le site Internet de l'ANSM, comme cela avait été le cas pour les précédents rapports.

Cette inspection visait :

- d'une part, à évaluer les actions correctives découlant des injonctions du 7 juin 2022, référencées 2021-GCP-027-1 pour ce qui concerne l'IHU-MI et 2021-GCP-027-2 pour ce qui concerne l'AP-HM ;
- et, d'autre part, à contrôler le respect des dispositions de la décision de police sanitaire (DPS) du 7 juin 2022 portant suspension de la recherche impliquant la personne humaine (RIPH) intitulée « *Pathologies associées au voyage et acquisition de pathogènes et de bactéries multi-résistantes chez des étudiants en médecine effectuant un stage pratique hors de France* ».

S'agissant de la DPS, il a été constaté que l'investigateur a procédé par courriel à l'information des participants de cette RIPH concernant sa suspension, comme prescrit par la décision du 7 juin 2022.

S'agissant des injonctions 2021-GCP-027-1 et 2021-GCP-021-2 susmentionnées, les actions correctives mises en œuvre répondent sur le principe aux points soulevés. Je vous informe donc être en mesure de lever ces injonctions. Il en résulte que ces dernières seront retirées de la rubrique « injonctions » du site de l'ANSM.

Toutefois, comme rappelé dans le courrier d'accompagnement du rapport final, l'action de l'ANSM s'inscrit dans un contexte plus global, ayant notamment conduit à une mission de l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS) et de l'Inspection générale de l'éducation, du sport et de la recherche (IGESR) qui recommandait (recommandation 16) de mettre fin aux manquements constatés en matière de recherche clinique et de suspendre toute nouvelle inclusion en attente de la régularisation de la situation. Ainsi, en réponse à mon courrier du 5 septembre 2022 portant sur cette recommandation, des courriers d'engagements respectifs de l'IHU-MI et l'AP-HM ont été reçus le 7 septembre 2022. Il en résulte que les RIPH conduites au sein de l'IHU-MI sont depuis lors suspendues.

A cet égard, il résulte d'éléments nouveaux portés à la connaissance de l'ANSM postérieurement à la conduite de l'inspection que l'ensemble des porteurs de projets de recherche travaillant au sein de l'IHU-MI ne semblent pas pleinement avoir pris la mesure de la réglementation relative à la prise en charge des patients.

Ainsi, l'article en prépublication (ou « préprint ») de l'IHU-MI intitulé *"Early Treatment with Hydroxychloroquine and Azithromycin: A 'Real-Life' Monocentric Retrospective Cohort Study of 30,423 COVID-19 Patients"* publié le 4 avril 2023 sur la plateforme « medRxiv », portant sur une étude qualifiée, par ses auteurs d'étude rétrospective, correspond en réalité à une RIPH mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique (CSP) qui aurait dû obtenir, préalablement à sa mise en œuvre, l'autorisation de l'ANSM et l'avis favorable d'un CPP.

Au regard de l'ensemble de ce qui précède, il apparaît que même si les mesures, dont la mise en œuvre avait été demandée par injonctions du 7 juin 2022 susmentionnées, ont été réalisées conformément aux demandes de l'ANSM, leur mise application dans le cadre de la pratique professionnelle des porteurs de projets de recherche exerçant au sein de l'IHU-MI n'est pas satisfaisante.

Aussi, comme indiqué dans la lettre préalable à injonction du 8 août 2023, la levée des injonctions 2021-GCP-027-1 et 2021-GCP-021-2 est assortie de conditions signifiées dans une nouvelle injonction, conformément aux dispositions de l'article L. 5312-4-3 du CSP. Vous trouverez ci-joint l'injonction 2023-GCP-008.

S'agissant des injonctions visant à transmettre des bilans relatifs aux activités de recherche et aux prescriptions de médicaments en dehors des indications de leurs autorisations de mise sur le marché, ces bilans devront porter et être réalisés suivant des modalités définies en lien avec les services de l'ANSM.

Je vous précise 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.

Enfin, je vous indique que l'injonction prise ci-jointe peut faire l'objet d'un recours contentieux auprès de la juridiction administrative compétente dans un délai de deux mois à compter de la date de sa notification.

Je vous prie de recevoir, Madame la Présidente, Monsieur le Professeur, Monsieur le Directeur général, mes salutations distinguées.

CHRISTELLE
RATIGNIER
CARBONNEIL ID

Signature numérique de
CHRISTELLE RATIGNIER
CARBONNEIL ID
Date : 2023.10.26 06:48:37
+02'00'

PJ : injonction

INJONCTION N° 2023-GCP-008
portant sur les recherches impliquant la personne humaine
menées au sein de la Fondation Méditerranée Infection / Institut Hospitalo
Universitaire - Méditerranée Infection situés à Marseille (13)

Prise en application des articles L. 5311-1, L. 5312-4-3, L. 5313-1 du code de la santé publique

1. L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a fait procéder à une inspection du 21 au 22 mars 2023 dans les locaux de l'Institut Hospitalo-Universitaire - Méditerranée Infection (IHU-MI), au sein duquel exercent des services appartenant à l'Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille (AP-HM).

Cette inspection visait notamment à évaluer les actions correctives découlant des injonctions n° 2021-GCP-027-1 pour ce qui concerne l'IHU-MI et 2021-GCP-027-2 pour ce qui concerne l'AP-HM, en date du 7 juin 2022, prises à la suite des manquements et non-conformités au regard des textes en vigueur en matière de recherche impliquant la personne humaine (RIPH) constatés lors de la mission d'inspection réalisée du 22 au 26 novembre 2021 auprès de l'IHU-MI ainsi que de la Direction de la Recherche Santé (DRS) de l'AP-HM (inspection référence 2021-GCP-027).

A cet égard, les actions correctives demandées dans le cadre de ces injonctions portaient sur :

- la mise en œuvre d'un programme de formation à la réglementation des RIPH auprès de l'ensemble des porteurs de projet exerçant au sein de l'IHU-MI susceptibles d'intervenir dans le cadre d'une RIPH, en lien avec l'AP-HM pour les investigateurs et porteurs de projets de recherches dépendant de cet établissement (point commun aux injonctions n° 2021-GCP-027-1 et 2021-GCP-027-2) ;
- la mise en œuvre de mesures permettant d'assurer, pour tout nouveau projet de recherche devant être mené au sein, sous l'égide ou avec la participation de l'IHU-MI, que les demandes d'autorisation et/ou d'avis préalables correspondant à la qualification de chacune des recherches au regard du code de la santé publique (CSP) soient dûment effectuées avant sa mise en œuvre (point 2 de l'injonction n° 2021-GCP-027-1) ;
- la transmission à l'ANSM du bilan exhaustif sur les recherches prospectives et rétrospectives visant à développer les connaissances biologiques ou médicales, actuellement réalisées au sein, sous l'égide ou avec la participation de l'IHU-MI, sur des personnes saines ou des patients (RIPH et hors RIPH) (point 3 de l'injonction n° 2021-GCP-027-1) et du bilan exhaustif des publications référencées au cours des cinq dernières années sur les recherches prospectives et rétrospectives visant à développer les connaissances biologiques ou médicales et réalisées au sein, sous l'égide ou avec la participation de l'IHU-MI, sur des personnes saines ou des patients (RIPH et hors RIPH) (point 4 de l'injonction n° 2021-GCP-027-1). Ces éléments ont été transmis à l'ANSM le 27 juin 2022.

2. Parallèlement, conformément aux préconisations du rapport conjoint de l'IGAS et de l'IGESR d'août 2022, la Fondation Méditerranée Infection (FMI) et l'AP-HM se sont engagées le 7 septembre 2022 à suspendre immédiatement toute inclusion dans un projet de RIPH dans l'attente de la régularisation de la situation.

3. Aux termes des vérifications opérées lors de l'inspection conduite par l'ANSM du 21 au 22 mars 2023, il apparaît que les actions correctives suivantes ont été mises en œuvre en réponse aux injonctions n° 2021-GCP-027-1 et 2021-GCP-021-2 :

- il a été attesté de la réalisation effective de l'ensemble du programme de formation portant sur la réglementation des RIPH auprès de l'ensemble des porteurs de projet exerçant au sein de l'IHU-MI susceptibles d'intervenir dans le cadre d'une RIPH ;
- un accord-cadre portant sur les recherches cliniques impliquant l'AP-HM et la FMI a été signé entre les deux parties le 14 mars 2023. Le périmètre de cet accord comprend toute recherche clinique, entendue comme RIPH et hors RIPH, portant sur des patients pris en charge dans les services cliniques ou plateaux médicotechniques de l'AP-HM et impliquant du personnel de l'AP-HM exerçant à l'IHU-MI.

Notamment, cet accord cadre prévoit :

- que l'AP-HM est responsable de la catégorisation des projets de recherches cliniques (article 8) ;
- que l'IHU-MI renonce à se porter promoteur des RIPH, au profit de l'AP-HM qui assure la promotion des RIPH dont l'initiative revient à des chercheurs de la FMI / IHU-MI et de l'AP-HM, et assure le respect des dispositions réglementaires y afférentes (lecture combinée des articles 3 et 9) ;
- que les projets de recherche clinique hors RIPH et impliquant des données relatives aux patients pris en charge par l'AP-HM font l'objet d'une validation par la personne responsable du portail d'accès aux données de santé de l'AP-HM (article 7) ;
- la mise en place d'un Comité de la recherche clinique de la FMI, placé sous la responsabilité conjointe du directeur de la FMI et de la direction de la recherche de l'AP-HM, qui définit les projets de recherche prioritaires et supervise la mise en œuvre des projets de recherche (article 14) ;
- la mise en place d'une Cellule opérationnelle de recherche clinique en support de la conduite des recherches (articles 5 et 14) composée de personnels de l'AP-HM, de la FMI ou de l'Institut de recherche pour le développement, sous le contrôle de l'AP-HM ;
- la mise en place d'un Comité scientifique et d'éthique de l'AP-HM chargé de rendre un avis sur les recherches cliniques autres que les RIPH (article 15).

4. Toutefois, postérieurement à la mise en place des actions correctives décrites ci-dessus, et alors même que les porteurs de projets susceptibles d'intervenir dans le cadre d'une RIPH avaient reçu la formation portant sur la réglementation des RIPH, il a été procédé le 4 avril 2023 à la publication sur la plateforme MedRxiv d'un article en prépublication (ou *preprint*) intitulé "*Early Treatment with Hydroxychloroquine and Azithromycin: A 'Real-Life' Monocentric Retrospective Cohort Study of 30,423 COVID-19 Patients*", laquelle publication met en évidence des manquements à la réglementation relative aux RIPH.

Cet article fait état des résultats obtenus chez des patients atteints de Covid-19 ayant été traités à l'IHU-MI (dans le cadre d'une hospitalisation ou en ambulatoire), entre le 2 mars 2020 et le 31 décembre 2021, et ayant reçu différents traitements, parmi lesquels l'association Hydroxychloroquine (HCQ) + Azithromycine (AZ), considérée par les auteurs comme étant le traitement standard, à partir des données issues d'une part, d'une publication chinoise sur les effets *in vitro* de cette association de médicaments et, d'autre part, des données issues d'une RIPH interventionnelle (telle que mentionnée au 1° de l'article L. 1121-1 du CSP) en ouvert portant sur cette association de médicaments réalisée à l'IHU-MI et autorisée par l'ANSM.

L'étude objet du *preprint* a été qualifiée, par ses auteurs, d'étude rétrospective ne relevant pas des dispositions encadrant les RIPH.

4.1. Or, l'association HCQ + AZ ne peut pas être considérée comme un traitement standard de la Covid-19, ainsi que présenté dans le *preprint*, et aurait au contraire dû être administrée dans le cadre d'une RIPH interventionnelle préalablement autorisée.

4.2. Les modalités de prise en charge des patients à l'IHU-MI telles que décrites dans le preprint n'étaient pas justifiées au regard des modalités de traitement recommandées dans le cadre de la prise en charge des patients atteints de la Covid-19.

4.3. Dans le cas de l'étude en preprint, l'association HCQ + AZ semble avoir été administrée systématiquement à un ensemble de patients pris en charge au sein de l'IHU-MI, et non pas comme un traitement donné au cas par cas, pour un patient donné, comme l'exige l'article 37 de la Déclaration d'Helsinki de l'Association médicale mondiale relative aux principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains dont les auteurs se revendiquent. Trois fois plus de patients ont été traités par l'association HCQ + AZ (████████) plutôt que par d'autres traitements (████████), ce qui tend à démontrer la systématisation de cette prise en charge au sein de l'IHU-MI.

5. Pour rappel, pour ce qui concerne la prise en charge des patients atteints de Covid-19 :

- l'ANSM a diffusé le 30 mars 2020 un protocole d'utilisation thérapeutique relatif à l'HCQ dans lequel il était indiqué que ce médicament n'avait pas apporté la preuve de son efficacité selon des standards d'évaluation dans le traitement ou la prévention de la Covid-19 et que l'administration de ce traitement devait donc se faire dans le cadre de RIPH ;
- la demande de recommandation temporaire d'utilisation (RTU) concernant l'HCQ prévue par l'article L. 5121- 12-1 du CSP dans sa version alors en vigueur, qui avait été déposée par le Pr ██████████, a été rejetée par l'ANSM le 23 octobre 2020 en l'état des données de la science.

Or, dans l'étude en preprint, les patients ont été traités par HCQ jusqu'au 31 décembre 2021.

Au vu notamment du rejet de la RTU, l'IHU-MI ne pouvait pas valablement considérer l'association HCQ + AZ comme un traitement de référence dans la Covid-19.

Aussi peut-on légitimement considérer que les conditions qui doivent être respectées dans le cadre de la liberté de prescription (article R. 4127-8 du CSP) n'étaient ici pas remplies, à savoir :

- le respect des données acquises de la science ;
- la condition tenant à la qualité et à la sécurité des soins ;
- la prescription hors AMM au cas par cas en fonction de l'état de santé du patient concerné (████████ patients ayant selon toute vraisemblance été traités de manière systématique par l'association HCQ + AZ dans l'étude en préprint) avec une information de celui-ci et une mention dans chaque dossier médical de la prescription hors AMM justifiée au regard de l'état de santé du patient.

Ainsi l'article R. 4127-8 du CSP ne pouvait trouver à s'appliquer, et l'IHU-MI aurait donc dû mettre en place une RIPH.

6. Par courrier conjoint en date 11 septembre 2023 l'IHU-MI et l'AP-HM ont fait valoir leurs observations relatives au rapport final d'inspection et au projet d'injonction transmis par l'ANSM le 09 août 2023. Ces observations ont été complétées, à la même date, par un courriel du directeur de l'IHU-MI dans lequel il indique avoir contribué à faire retirer le preprint de cet article dès lors qu'il a eu connaissance du rejet de la demande de RTU.

7. Au vu de l'ensemble de ce qui précède, il apparaît, au termes des constats réalisés lors de l'inspection conduite du 21 au 22 mars 2023, que les conditions apparaissent sur le principe remplies pour que les RIPH menées au sein de l'IHU-MI, et notamment dans des services de l'AP-HM qui y sont situés, répondent dorénavant aux exigences réglementaires applicables en termes d'autorisation préalable par l'ANSM et/ou de recueil d'un avis favorable préalable par un comité de protection des personnes (CPP). Il y a donc lieu de lever les injonctions n° 2021-GCP-027-1 et 2021-GCP-027-2 en ce que les prescriptions qui y étaient formulées ont été mises en place.

Toutefois, le fait de procéder à la publication de l'étude en preprint de laquelle il ressort des manquements à la réglementation des RIPH, alors même qu'un programme de formation à la réglementation des RIPH des porteurs de projet exerçant au sein de l'IHU-MI a été mis en place, est une circonstance qui impose d'assortir la levée des injonctions n° 2021-GCP-027-1 et 2021-GCP-027-2 de conditions visant à mettre en place un suivi des actions correctives prises dans le cadre de celles-ci, cela afin de s'assurer des conditions de réalisation des RIPH menées dans des services de l'AP-HM situés au sein de l'IHU-MI, en vue de garantir les droits et la sécurité des patients.

Aussi, afin de s'assurer de la régularisation pleine et entière de la situation vis-à-vis des RIPH lorsque celles-ci reprendront à l'initiative de la FMI et de l'AP-HM, l'ANSM leur enjoint de lui transmettre trimestriellement pendant un an :

- un bilan de l'activité des structures mises en place par la FMI et l'AP-HM dans le cadre des actions correctives portant sur :
 - les projets de RIPH soumis au Comité de recherche clinique de la FMI ainsi que, suivant les cas, la confirmation par l'AP-HM qu'elle se porte promoteur ou le nom du promoteur externe ;
 - les projets hors RIPH nécessitant l'accès au portail des données de santé, et confirmation de leur validation par la personne responsable du portail d'accès aux données de santé de l'AP-HM ;
 - les recherches ne nécessitant pas l'avis d'un CPP soumises au Comité scientifique et d'éthique de l'AP-HM ;
- un bilan quantitatif et une analyse qualitative des prescriptions de médicaments en dehors des indications de leurs autorisations de mise sur le marché des services de l'AP-HM situés au sein de l'IHU-MI, en hospitalisation, comprenant les hospitalisations de jour, et en prescriptions de sortie.

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,

CHRISTELLE
RATIGNIER
CARBONNEIL ID

Signature numérique de
CHRISTELLE RATIGNIER
CARBONNEIL ID
Date : 2023.10.26 06:47:18 +02'00'