

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 medicotechniques 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 (XXXX) plutôt que par d'autres traitements (XXXX), 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 XXXX, 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(XXXX 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 préprint 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 préprint 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 26/10/2023

Christelle RATIGNIER-CARBONNEIL
Directrice générale de l'ANSM

● En lien avec cette information



PUBLIÉ LE 27/10/2023

L'ANSM prend acte des améliorations et continue de surveiller les activités de l'IHU de façon renforcée en matière de recherches et de prescriptions hors AMM

SURVEILLANCE
PHARMACOVIGILANCE