

INJONCTION N° XX-1
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 de l'article L. 5312-4-3 du code de la santé publique

L'inspection réalisée dans les locaux de l'Institut hospitalo-universitaire -Méditerranée Infection (IHU-MI) situés à Marseille (13) au 19-21 Boulevard Jean Moulin du 22 au 26/11/2021 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 recherches impliquant la personne humaine (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'IHU-MI respectivement les 20 janvier et 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.

Ces non conformités et manquements ont été notifiés à l'établissement dans une lettre préalable à injonction du XX. La Fondation Méditerranée Infection / Institut Hospitalo-Universitaire - Méditerranée Infection a fait valoir ses observations le xx 2022.

Ces 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 au rapport préliminaire d'inspection fournie par l'IHU-MI n'est pas satisfaisante dans la mesure où la « cellule recherche » mise en place dans le Pôle des Maladies Infectieuses et Tropicales qui y est évoquée ne comporte aucune personne disposant d'une compétence dans le domaine réglementaire. Or, le nombre d'anomalies majeures ou critiques relevées lors de l'inspection, dont plusieurs relèvent de sanctions pénales, met en évidence le fait que les investigateurs prenant en charge les recherches ne disposent pas des connaissances réglementaires essentielles concernant la mise en œuvre de RIPH.

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 ces manquements et non-conformités n'ont pas fait l'objet de réponses satisfaisantes au regard de l'importance de ceux-ci, l'ANSM enjoint à la Fondation Méditerranée Infection/Institut Hospitalo Universitaire Méditerranée Infection de :

- 1- établir, dans un délai maximal de 2 mois à compter de la date de la présente injonction, en lien le cas échéant avec l'Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille pour les investigateurs et porteurs de projet de recherches dépendant de cet établissement, 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 ;

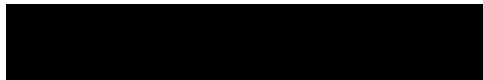
- 2- justifier auprès de l'ANSM de la complète mise en œuvre de ce programme de formation (dispensation de la formation à l'ensemble du personnel concerné), au plus tard d'ici la fin de l'année 2022 ;
- 3- mettre en place immédiatement, pour tout nouveau projet de recherche devant être mené au sein, sous l'égide ou avec la participation de l'IHU-MI, toute mesure permettant d'assurer 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 soient dûment effectuées avant sa mise en œuvre ;
5. informer systématiquement le directeur général de l'AP-HM avant qu'une recherche promue par la Fondation Méditerranée Infection / IHU-MI soit mise en œuvre dans les locaux de l'AP-HM, conformément à l'article L. 1123-13 du code de la santé publique ;
6. transmettre à l'ANSM, dans un délai d'1 mois à compter de la date de la présente injonction, un 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), comportant :
 - a. la qualification retenue,
 - b. la justification de cette qualification, comportant une analyse critique tenant compte des rappels à la réglementation de l'ANSM ;
7. transmettre à l'ANSM, au plus tard le 28 mai 2022, un 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), comportant :
 - a. la qualification retenue lors de la conduite de l'étude et mentionnée dans la publication,
 - b. la justification de la qualification initiale,
 - c. une analyse critique tenant compte des rappels à la réglementation de l'ANSM.

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

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

Saint-Denis, le 6 mai 2022

Réf. : 2021-GCP-027
N°OTES : 2022042900207
FMI / IHU – Méditerranée Infection
19-21 Boulevard Jean Moulin
13005 Marseille*Lettre recommandée avec demande d'avis de réception**Envoi par courriers électroniques avec demande d'avis de réception :***LETTRE PREALABLE A INJONCTION**

Madame la Présidente, Monsieur le Professeur,

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 mesure 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.

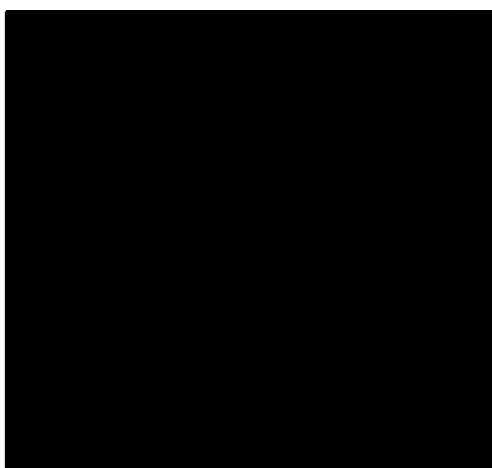
2. Délai de réponse

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, Madame la Présidente, Monsieur le Professeur, en mes salutations distinguées.



PJ : Projet d'injonction.

Yolande OBADIA, Présidente
Didier RAOULT, Directeur

Membres Fondateurs :

AIX-MARSEILLE Université
AP-HM
Établissement Français du Sang
Institut MERIEUX – Fondation
Mérieux
Institut de Recherche pour le
Développement
Service Santé des Armées

Partenaires :

CHU de NICE
CHU NIMES
Université de MONTPELLIER



A l'attention Mme RATIGNIER-CARBONNEIL
Directrice générale de l'ANSM
143/147, boulevard Anatole France
93285 SAINT-DENIS CEDEX

Marseille, le 13 Mai 2022

Par lettre recommandée avec demande d'avis de réception
Réf. ANSM : 2021-GCP-027

Madame la Directrice Générale,

Vous nous avez adressé, au [REDACTED], le 6 Mai 2022 une lettre préalable à injonction ainsi qu'un contradictoire de police sanitaire suite au rapport final de l'ANSM du 27 Avril 2022.

Tout d'abord je tiens à préciser que malgré ma sollicitation (annexe 1), je n'ai pas été entendue par la mission d'inspection ANSM lors de sa venue la semaine du 22 novembre et plus généralement seul le Directeur de la Fondation a eu un entretien avec la mission. Je suis ainsi surprise d'être sollicitée comme Présidente du Conseil d'Administration de la Fondation Méditerranée Infection (FMI) pour un contradictoire sur les conclusions d'un rapport d'enquête durant laquelle je n'ai pas été entendue.

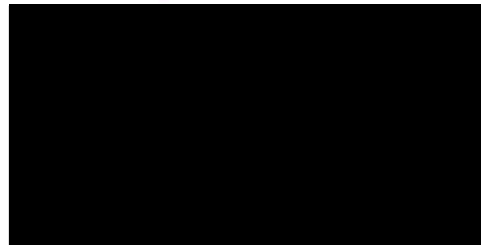
J'ai noté qu'un effort a été fait pour essayer de comprendre ce qui relevait de la responsabilité de la FMI, du pôle MIT (dépendant de l'AP-HM et abrité au sein du bâtiment de l'IHU) et de la Direction Générale de l'AP-HM. Néanmoins il reste une certaine confusion dans le projet d'injonction. **En effet, la Fondation Méditerranée Infection a joué un rôle uniquement de subsidiarité autour de la recherche menée au sein de l'IHU.** Le personnel qui mène la recherche clinique au sein du bâtiment financé par la FMI dépend exclusivement de l'AP-HM ; ainsi leur formation en termes de réglementation RIPH incombe à cette dernière. Le rôle de promoteur de la Fondation Méditerranée Infection est venu tardivement après plusieurs années d'échec entre le pôle Maladies Infectieuses et Tropicales et la Direction de la Recherche de l'AP-HM pour mettre en place un suivi régulier et efficace de l'avancement des dossiers.

Ainsi ce sont le Directeur de la Fondation Méditerranée Infection et le chef de pôle des Maladies infectieuses qui vous apporteront la réponse détaillée point par point à la lettre préalable à injonction que vous nous avez adressée.

Concernant l'étude BMRSTUD, votre demande de contradictoire n'appelle pas de commentaire spécifique dans la mesure où la Fondation Méditerranée Infection n'est pas promoteur.

Je ne doute néanmoins pas que la mission ait fait prendre conscience à l'ensemble des parties (Direction AP-HM, pôle MIT dépendant de l'AP-HM, Fondation Méditerranée Infection) de la nécessité de trouver un mode de fonctionnement serein et collaboratif autour de la recherche clinique, mission qui est au fondement même du projet IHU Méditerranée Infection. Cette nécessité a bien entendu été évoquée lors de notre dernier Conseil d'Administration le 9 Mai 2022. L'arrivée d'une nouvelle direction générale à l'AP-HM, d'une nouvelle direction de la recherche clinique et la perspective de mise en place d'un contrat de pôle entre le pôle MIT et la direction générale de l'AP-HM devrait grandement contribuer à simplifier la mise en place d'un accord cadre entre la Fondation Méditerranée Infection et l'AP-HM autour de la gestion de la recherche. En attendant cet accord, la Fondation Méditerranée Infection s'engage à coopérer ou, à tout le moins, à informer la direction générale de l'AP-HM spécifiquement pour chaque nouvelle étude interventionnelle promue par la FMI dont le nombre risque néanmoins de diminuer considérablement au regard des difficultés rencontrées.

Je vous prie de croire, Madame la Directrice Générale, en mes salutations distinguées,



Présidente
Fondation Méditerranée Infection

Fondation de Coopération Scientifique
IHU
MÉDITERRANÉE INFECTION
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

**Annexe 1 : Demande de rendez-vous entre [REDACTED]
[REDACTED] et la mission d'inspection ANSM**

Sujet : Rép. : RDV présidente Fondation Méditerranée Infection

De : [redacted]

Date : 19/11/2021, 18:06

Pour : [redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Bonsoir Madame,

Je ne suis pas en mesure de vous confirmer cet entretien à ce stade, nous reviendrons vers vous le cas échéant en cours d'inspection.

Cordialement,

[redacted]

Confidentialité

Cette transmission est à l'attention exclusive du(des) destinataire(s) ci-dessus mentionné(s) et peut contenir des informations privilégiées et/ou confidentielles. Si vous n'êtes pas le destinataire voulu ou une personne mandatée pour recevoir cet e-mail, vous l'avez reçu par erreur et toute utilisation, révélation, copie ou communication de son contenu est interdite. Si vous avez reçu ce mail par erreur, veuillez nous en informer par téléphone immédiatement et nous retourner le message original par courrier. Merci.

Avant d'imprimer, pensez à l'environnement.

>>> [redacted] 19/11/2021 17:58 >>>

Bonjour [redacted]

La présidente de la Fondation Méditerranée Infection [redacted], est présente Lundi. Je vous propose de fixer un RDV avec elle lundi vers midi ou a 14h.

Merci pour votre confirmation, bien cordialement,

[redacted]

Envoyé de mon iPhone

Membres Fondateurs :

AIX-MARSEILLE Université
AP-HM
Établissement Français du
Sang
Institut MERIEUX – Fondation
Mérieux
Institut de Recherche pour le
Développement
Service Santé des Armées

Partenaires :

CHU de NICE
CHU NIMES
Université de MONTPELLIER

Marseille, le 13 mai 2022

ANSM

Direction de l'inspection

Pôle inspection des essais et des vigilances
143/147 Boulevard Anatole France
F-93285 Saint-Denis Cedex

Par lettre recommandée avec demande d'avis de réception
Réf. ANSM : 2021-GCP-027

A l'attention de Madame RATIGNIER-CARBONNEIL, Directrice générale de l'ANSM

OBJET : OBSERVATIONS DE LA FMI CONCERNANT LE PROJET D'INJONCTION

Madame la Directrice Générale,

Vous nous avez adressé, par courrier en date du 6 mai 2022, une lettre préalable à injonction à la suite du Rapport final de l'ANSM en date du 27 avril 2022, ainsi que le projet d'injonction envisagée. Nous vous en remercions et souhaitons vous faire part des observations de la Fondation Méditerranée Infection (ci-après la « FMI ») conjointement avec le Pôle Maladies Infectieuses et Tropicales (ci-après le « Pôle MIT ») à ce sujet.

Sur les entités concernées – A titre liminaire, et afin de dissiper toute confusion qui pourrait éventuellement persister quant aux entités concernées par l'inspection de l'ANSM, nous souhaitons préciser que la Fondation Méditerranée Infection (« FMI ») et l'Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée Infection (« IHU ») renvoient à **une seule et même structure**. En effet, ces deux acronymes (IHU et FMI) désignent la même entité, étant précisé que la personnalité juridique est portée par la FMI, constituée sous la forme d'une Fondation de coopération scientifique. Pour être tout à fait complet, il est précisé que le bâtiment de l'IHU est détenu et administré par la FMI qui loue une partie de ces locaux à l'AP-HM (plus précisément au Pôle MIT de l'AP-HM) pour le diagnostic et la prise en charge des patients de l'Assistance Publique ayant une maladie infectieuse.

La recherche clinique est quant à elle exclusivement réalisée par des praticiens hospitaliers employés par l'AP-HM et, pour certains d'entre eux, par l'Université d'Aix-Marseille (AMU). La recherche clinique est d'ailleurs faite à l'intérieur du pôle MIT et une partie de cette recherche repose sur un malentendu ou sur une évolution des intérêts de l'Assistance Publique. En effet l'Assistance Publique avant même la création de l'IHU nous avait poussé à transformer un certain nombre d'études observationnelles en études interventionnelles eu égard au fait que ceci permettait la création de SIGREC dont les montants étaient particulièrement peu développés à l'AP-HM. Cette volonté a disparu au fur et à mesure du temps sans que nous ayons pris la mesure des difficultés qu'entraînerait la poursuite d'une stratégie qui ne faisait l'objet d'une priorité de l'AP-HM. Il est clair que dans cette situation une partie

assez importante de la recherche clinique en particulier la recherche interventionnelle sera probablement abandonnée dans les années à venir sauf à clarifier cela avec l'AP-HM afin de ne pas mettre en danger les praticiens qui font de la recherche dans ce pôle. Il n'y a pas d'investigation clinique faite par du personnel de la FMI.

Le rôle de la Fondation Méditerranée Infection depuis le départ est d'être une structure **subsidaire** et non pas une structure de remplacement, qu'il s'agisse de l'enseignement, de la communication ou de la recherche. C'est seulement lorsque les structures institutionnelles ne peuvent faire face à un problème particulier que la Fondation joue un rôle, par exemple pour la promotion de la recherche clinique. L'impasse dans laquelle se trouvaient les demandes de promotion adressées à l'AP-HM pour les projets portés par le pôle MIT a amené la FMI à proposer dans un cadre tout à fait légal de promouvoir elle-même des projets de recherche.

Ces précisions étant faites, la FMI entend émettre les observations suivantes sur le projet d'injonction de l'ANSM transmis le 6 mai 2022.

* * *

Injonction n°1 – Etablir, dans un délai maximal de 2 mois à compter de la date de la présente injonction, en lien le cas échéant avec l'Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille pour les investigateurs et porteurs de projet de recherches dépendant de cet établissement, 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.

Injonction n°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.

→ **Observations**– Dans la mesure où, comme il est rappelé ci-dessus, la FMI ne dispose pas de personnel médical de recherche qui lui serait propre, la formation des praticiens du Pôle MIT, rattaché à l'AP-HM, relève donc nécessairement de la responsabilité de l'AP-HM sous l'autorité de laquelle ces personnels sont placés.

Cela étant dit, la FMI est consciente de l'importance qu'une formation adéquate soit dispensée aux personnels en charge de projets de recherches afin de leur permettre de maîtriser la réglementation applicable à la recherche clinique (notamment RIPH 1, 2 et 3).

Nous sommes convaincus que la formation des praticiens hospitaliers de l'Assistance Publique aux conditions légales de la recherche en pratique clinique est effectivement insuffisante. Nous sommes également, comme vous, convaincus qu'il faut que l'Assistance Publique prenne en mains la formation de ses personnels dans le domaine de la recherche. Il est même surprenant qu'un établissement de près de 15.000 employés tel que l'AP-HM n'ait pas décidé plus tôt d'intégrer au sein de son organigramme un expert en droit de la santé.

A titre d'illustration, nous sommes [REDACTED] et [REDACTED]), allés voir en décembre 2019 le Directeur Général de l'AP-HM avec la Directrice de la recherche, ainsi qu'en compagnie de [REDACTED] qui était à l'époque secrétaire général de la FMI, afin d'expliquer très précisément ce que nous souhaitions faire en termes de promotion dans le cadre de la loi Jardé. Nous avons eu la surprise d'entendre le Directeur Général de l'AP-HM demander ce qu'était la loi Jardé dont il n'avait jamais entendu parler et nous n'avons dès lors pas pu mener une discussion utile avec lui. Nous vous joignons à nouveau la copie des courriers échangés en amont et en aval de ce rendez-vous (annexe 1).

De son côté, la FMI est particulièrement bien dotée en compétences et expertises sur la réglementation RIPH dès lors qu'elle a notamment nommé en 2020, après appel d'offres, un *Data Protection Officer*, Maître [REDACTED].

En outre, la FMI a depuis maintenant un an une avocate, maître de conférences en droit de la santé, Maître [REDACTED] qui travaille plus particulièrement sur ce sujet. Cette dernière a d'ailleurs fait une évaluation des éléments de la recherche clinique (annexe 2) et nous accompagne dans cette réflexion.

Également, le Président du Comité de Protection des Personnes Sud Méditerranée I, le [REDACTED] [REDACTED] est un collaborateur de l'IHU, chef de service au sein du pôle MIT, qui participe activement aux évaluations des projets de recherche clinique notamment lors de nos réunions hebdomadaires du jeudi matin à laquelle nous inviterons à nouveau la Direction Générale de l'AP-HM et la Direction de la Recherche.

Enfin, nous sommes accompagnés par le cabinet d'avocats [REDACTED] [REDACTED], et plus particulièrement par Maître [REDACTED] et Maître [REDACTED], pour toutes les questions liées à la réglementation en matière de recherche clinique et à la collaboration scientifique.

C'est dans un tel contexte que la **FMI a dû se substituer à l'Assistance Publique** en différentes occasions sur cette nécessaire formation à la réglementation RIPH.

Les formations dispensées à la demande de la FMI sont réalisées par des personnes compétentes dans le domaine. Il ne s'agit pas uniquement de « *présentations diffusées via « Youtube »* » comme cela a pu être indiqué par l'ANSM dans son Rapport final d'inspection¹ mais bien de sessions de formation en présentiel organisées par la FMI à destination des personnels du Pôle MIT, rattaché à l'AP-HM. Certaines de ces formations sont en outre disponibles sur la chaîne Youtube de la FMI. C'est dans ce cadre que notre *Data Protection Officer* a également organisé et animé un séminaire ouvert à toutes les personnes pratiquant la recherche clinique et en particulier ceux qui travaillent dans le bâtiment de l'IHU. Cette présentation est disponible sur Internet (<https://youtu.be/KtWPGB7lp4k>)². Vous constaterez que la réglementation RIPH y est particulièrement bien expliquée notamment en fin de présentation au travers d'une slide de synthèse (annexe 3). Bien entendu cette vidéo de formation est à la disposition de l'AP-HM si celle-ci en a besoin pour former ses praticiens hospitaliers.

En tout état de cause, la FMI et le pôle MIT prennent acte des écarts relevés par l'ANSM et souhaitent renforcer leur démarche pédagogique afin de s'assurer du respect de la réglementation applicable en matière de recherche clinique.

¹ Rapport final de l'ANSM du 27 avril 2022 (page 2 sur 8)

² Voir la rediffusion de l'intervention de Maître [REDACTED] [REDACTED] à la FMI : <https://www.youtube.com/watch?v=KtWPGB7lp4k> (notamment à partir de la minute 54).

Pour ce faire, la FMI et le pôle MIT ont mis au point un Livret de formation sur la réglementation applicable aux RIPH (« Guide de la recherche clinique ») (annexe 4), l'objectif étant la formation des porteurs de projets, en coordination avec l'AP-HM si nécessaire, et la mise à disposition de documentation sur le cadre réglementaire applicable aux recherches. Ce Guide de la recherche clinique rappelle les pratiques essentielles mises en place au sein de l'IHU et les interlocuteurs et points de contacts dédiés au sein de la FMI et/ou de l'AP-HM. Le Guide sera systématiquement communiqué aux nouveaux arrivants et a également été communiqué aux étudiants et investigateurs du Pôle MIT de l'AP-HM.

De même, afin d'assurer le respect de la réglementation applicable en matière de recherche clinique, la FMI possède en son sein plusieurs instances dédiées à la recherche :

- **Comité d'éthique** : Le Comité d'éthique de la FMI, dont la composition actuelle a été communiquée à l'ANSM
- **Cellule recherche – Réunions hebdomadaires dédiées à la gestion des projets de recherches** : sont organisées à l'IHU depuis plusieurs années des réunions dédiées à l'étude des projets de recherches en cours et/ou à venir, chaque jeudi matin à 8h. La liste des participants à ces réunions est jointe à la présente en Annexe 5.

La FMI souhaite vivement que la DRCI de l'AP-HM se joigne à ces réunions L'AP-HM est parfaitement au courant de la tenue de ces réunions et n'y a jamais participé. La tenue de réunions hebdomadaires, en présence d'un représentant de l'AP-HM, serait de nature à assurer une totale transparence et une bonne coordination sur les projets de recherches menés au sein du bâtiment de l'IHU, sous promotion AP-HM ou FMI.

Afin de documenter le contenu de ces réunions hebdomadaires et d'assurer la parfaite information de l'AP-HM, la FMI adressera désormais systématiquement un compte-rendu de chaque réunion à la DRCI de l'AP-HM.

Enfin, la FMI a pris note de la décision de l'AP-HM de proposer un cycle de formation aux praticiens du Pôle MIT sur les obligations réglementaires en matière de recherche clinique (RIPH n°1, 2 et 3). La FMI se félicite de cette décision et se tient à la disposition de l'AP-HM pour aider à la mise en place de ce programme de formation, notamment d'un point de vue opérationnel (mise à disposition de salles dans le bâtiment de l'IHU, sélection d'intervenants, communication auprès des personnels intéressés, etc.).

Ainsi, nous vous confirmons notre intention de nous rapprocher dans les délais indiqués par l'ANSM de la Direction de l'AP-HM afin d'être en appui à l'élaboration par l'AP-HM d'un programme de formation à la réglementation relative aux RIPH sur l'ensemble de l'année 2022. Ce programme vous sera communiqué et un suivi des personnes ayant reçu cette formation sera effectué, en coordination avec l'AP-HM. Nous nous engageons aussi à solliciter de nouveau la Direction de l'AP-HM afin qu'un représentant de l'AP-HM se joigne à la réunion hebdomadaire de suivi des projets de recherches organisée par la FMI.

Injonction n°3 – Mettre en place immédiatement, pour tout nouveau projet de recherche devant être mené au sein, sous l'égide ou avec la participation de l'IHU-FMI, toute mesure permettant d'assurer 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 soient dûment effectuées avant sa mise en œuvre.

→ **Observations** – Un suivi minutieux des demandes d'autorisation et/ou avis préalables au lancement des projets de recherches est en place au sein de la FMI lorsque la promotion est

faite par celle-ci. De façon immédiate et pour apporter une réponse opérationnelle aux demandes de l'ANSM, la FMI a mis en place un processus clair pour le traitement des nouveaux projets de recherches qui seront effectués au sein du bâtiment de l'IHU, par du personnel de l'AP-HM, sur des patients de l'AP-HM, sous promotion de l'AP-HM ou de la FMI. Ce processus fera l'objet d'une validation avec l'Assistance Publique dans le cadre de la reprise des discussions sur le contrat cadre.

Ce processus se déroule comme suit (cf. tableau de synthèse figurant en Annexe 6) :

- *Cas 1* : Si recherche observationnelle, consultation du Comité d'éthique de l'IHU afin de confirmer la qualification de la recherche envisagée au regard de la réglementation applicable et réalisation des démarches d'enregistrement RGPD.
- *Cas 2* : Si recherche interventionnelle non thérapeutique
 - *Etape 1* : Information de la DRCI de l'AP-HM concernant le projet de recherche envisagé et formulation d'une demande de promotion auprès de la DRCI de l'AP-HM pour que l'AP-HM exprime sa volonté de se porter ou non promoteur de l'étude envisagée. Cette démarche sera réalisée par lettre recommandée avec accusé de réception électronique.
 - *Etape 2*: En l'absence de réponse de l'AP-HM sur sa volonté de se porter promoteur de la recherche envisagée et dans la mesure où par le passé, les retards et dysfonctionnements de la DRCI ont fortement perturbé le lancement de divers projets de recherches, la FMI souhaite qu'un délai soit déterminé pour considérer que l'AP-HM refuse de se porter promoteur. Ainsi, à défaut de réponse dans un délai d'un mois à compter de l'envoi de la lettre recommandée avec accusé de réception, il sera considéré que l'AP-HM ne souhaite pas se porter promoteur de l'étude concernée.
 - *Etape 3* : Si l'investigateur se retourne vers la FMI pour se porter promoteur de la recherche envisagée en substitution de l'AP-HM, la FMI en informera systématiquement le Directeur de l'AP-HM par lettre recommandée avec accusé de réception électronique afin d'assurer une parfaite information de l'AP-HM. En tant que promoteur, la FMI se chargera également d'effectuer et de suivre la réalisation de toutes les demandes et autorisations nécessaires (CPP notamment) lorsque cela est requis ; ce qui est déjà le cas actuellement.
- *Cas 3* : Recherche interventionnelle thérapeutique, la promotion se fait par l'AP-HM

Il est toutefois utile de préciser que la FMI n'a pas vocation à continuer à promouvoir des RIPH en substitut de l'AP-HM dont les défaillances ont déjà été rappelées à plusieurs reprises, notamment si la Direction de l'AP-HM s'engage à accompagner efficacement les équipes du Pôle MIT en matière de recherche clinique et démontre sa capacité à le faire et sa volonté de le faire.

Un nouveau contrat de pôle est en cours de discussions entre la Direction de l'AP-HM et le Pôle MIT. Selon les engagements pris par la Direction de l'AP-HM et le Pôle MIT, il n'est pas certain que la FMI conserve un rôle de promoteur.

Toutefois et dans l'attente de la signature définitive d'un accord à ce sujet et de sa mise en place opérationnelle, la FMI s'engage à suivre le processus décrit plus haut.

Par ailleurs, la FMI a pris connaissance de la réponse apportée par l'AP-HM à la suite du Rapport préliminaire d'inspection de l'ANSM dans laquelle Monsieur le Directeur de l'AP-HM mentionne qu'un tableau de suivi des échanges avec la FMI comportant les dates de réception de demandes de promotion, les dates et les demandes de compléments d'information ainsi que les réponses apportées à la FMI, est tenu par les services de l'AP-HM. A l'avenir, il pourrait être utile que ce tableau soit partagé avec la FMI qui se tient à la disposition de l'AP-HM pour prévoir qu'une revue régulière de ce tableau soit mise à l'ordre du jour des réunions du jeudi matin organisées par la FMI, avec la participation espérée de l'AP-HM.

De même, dans la réponse apportée par l'AP-HM à la suite du Rapport préliminaire d'inspection de l'ANSM, Monsieur le Directeur de l'AP-HM constate « *un manque de coordination avec la FMI sur la conduite de projets de recherches* ». La FMI ne peut que s'associer à ce constat de dysfonctionnements dans les relations avec les services de l'AP-HM en charge de la gestion des projets de recherches.

La FMI partage donc la volonté de l'AP-HM de mettre en place un cadre clair et opérationnel permettant la réalisation des projets de recherches de façon efficace et dans le respect de la réglementation applicable.

La FMI est tout à fait favorable à la clarification des rôles entre les deux institutions, afin que chacune puisse endosser ses responsabilités. Ainsi, comme le rappelle le Rapport d'inspection de l'ANSM, un processus de discussions a été mis en œuvre dans le courant de l'année 2020 dans l'objectif de prendre en compte les intérêts de chacune des parties (FMI / AP-HM) et de parvenir à un mode de fonctionnement satisfaisant pour chaque partie¹.

Pour mémoire, à l'origine, un premier appel d'offres a été lancé conjointement par l'AP-HM et la FMI pour solliciter un accompagnement juridique dans la définition du cadre applicable aux projets de recherches menés par la FMI et l'AP-HM et d'une stratégie commune de valorisation et de partage des résultats de recherches.

Le cabinet [REDACTED] a alors été retenu (mai 2020). Cependant, au cours de l'été 2020, au regard de la grande confusion ressortant des travaux rendus par le cabinet [REDACTED]. La FMI a souhaité se doter de son propre conseil afin de s'assurer de l'équilibre des discussions avec l'AP-HM. Ainsi, depuis le mois de septembre 2020, la FMI a recours à son propre cabinet d'avocats, le cabinet [REDACTED], mais toujours dans l'objectif de rechercher un accord global avec l'AP-HM. Les discussions avec l'AP-HM au sujet de l'encadrement des projets de recherches se sont donc poursuivies pendant plusieurs mois et n'ont nullement été interrompues par [REDACTED] comme l'indique le courrier de l'AP-HM adressé à l'ANSM le 27 janvier 2022.

La FMI est bien entendu tout à fait favorable à la reprise de cette démarche qu'elle a soutenue et encouragée, avec un objectif fixé au 1^{er} semestre 2023 pour la finalisation de la convention cadre avec l'AP-HM sur les aspects recherches.

Ainsi, nous avons déjà informé la Direction de l'AP-HM lors du dernier Conseil d'Administration de la volonté de la FMI de reprendre les discussions sur une convention cadre concernant l'organisation de la recherche clinique.

¹ cf. Rapport d'inspection de l'ANSM (page 8 sur 28)

Injonction n°5 – Informer systématiquement le directeur général de l'AP-HM avant qu'une recherche promue par la Fondation Méditerranée Infection / IHU-FMI soit mise en œuvre dans les locaux de l'AP-HM, conformément à l'article L. 1123-13 du code de la santé publique.

→ **Observations** – Concernant l'information de l'AP-HM sur les études promues par la FMI, notamment pour le COVID-19, un système d'évaluation rapide avait été mis en place, comme vous le savez certainement, par le Ministère de la Santé et l'INSERM, et nous avons été sollicités directement par la Direction Générale de la Santé pour adresser les projets aussi rapidement que possible.

Pour les autres études, il n'y a effectivement pas eu de courrier formel avec lettre recommandée, dans la mesure où nous pensions légitimement que nos emails transmis à la Direction de la Recherche étaient lus. Une étude avait par ailleurs fait l'objet d'une communication que faisait de manière hebdomadaire le Pôle MIT à la DRCI, une autre a fait l'objet d'une tentative de signature de convention qui a abouti avec le CHU de Nice mais pas avec l'AP-HM. Nous vous joignons à cet égard un tableau (annexe 7) qui résume ce que nous vous avons répondu lors du rapport préliminaire.

Comme cela a été indiqué ci-dessus, une lettre recommandée avec accusé de réception électronique sera systématiquement envoyée par la FMI au Directeur de l'AP-HM avant qu'une recherche promue par la FMI soit mise en œuvre. Nous considérons effectivement que le fait de confirmer par une lettre recommandée permettra d'être certain que l'AP-HM a bien été informée que la FMI allait se porter promoteur pour certains projets, dans des cas de figure mis en évidence dans le schéma joint (annexe 6).

De plus, la FMI rappelle une nouvelle fois qu'elle organise des réunions tous les jeudis matin sur les projets de recherches envisagés et en cours. La FMI souhaite vivement que l'AP-HM, au travers par exemple d'un représentant de la DRCI, soit présente à ces réunions. Lorsqu'un représentant de l'AP-HM sera désigné, la FMI convoquera systématiquement cette personne à ces réunions par un mécanisme de convocation à définir.

Enfin, comme cela a déjà été indiqué, la FMI établit une synthèse de ces réunions sous forme de procès-verbal dont une copie sera systématiquement transmise à la DRCI de l'AP-HM afin d'assurer la complète information de l'AP-HM.

Injonction n°6 – Transmettre à l'ANSM, dans un délai d'1 mois à compter de la date de la présente injonction, un 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), comportant :

a. la qualification retenue,

b. la justification de cette qualification, comportant une analyse critique tenant compte des rappels à la réglementation de l'ANSM.

→ **Observations**– Nous avons bien noté la demande d'accès à une liste exhaustive des 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) dans un délai d'un mois à compter de la date de l'injonction envisagée. Nous comprenons cette demande comme allant au-delà des études promues par la FMI. Ainsi il vous sera adressé deux tableaux, un pour les études promues par la FMI et un autre pour les études promues par l'AP-HM ou hors promotion

Injonction n°7 – Transmettre à l'ANSM, au plus tard le 28 mai 2022, un 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), comportant :

- a. la qualification retenue lors de la conduite de l'étude et mentionnée dans la publication,
- b. la justification de la qualification initiale,
- c. une analyse critique tenant compte des rappels à la réglementation de l'ANSM.


→ **Observations** – Nous avons bien noté la demande d'accès à un 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) au plus tard le 28 mai 2022. Nous comprenons cette demande comme allant au-delà des publications issues des études promues par la FMI. Le pôle MIT et l'AP-HM pourront vous répondre exhaustivement.

* * *

En conclusion, aussi bien la FMI que le chef de Pôle MIT sont tout à fait disposés à reprendre des discussions positives et ouvertes avec l'AP-HM. Nous avons déjà rencontré la nouvelle secrétaire générale, nous savons qu'une nouvelle Directrice de la Recherche va être affectée à l'AP-HM et ceci paraît une occasion de reprendre en confiance les discussions pour éviter les malentendus qui dans la presse et auprès des ministres éclaboussent les médecins et l'institution dans laquelle ils travaillent.

Nous vous tenons à votre disposition pour toute information complémentaire que vous souhaiteriez obtenir.

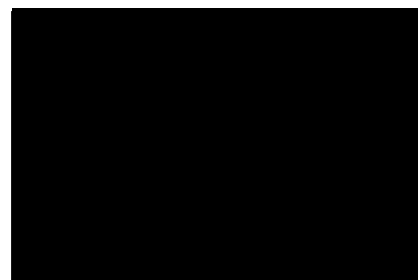
Je vous prie de croire, Madame la Directrice Générale, en l'expression de nos salutations distinguées,

 Fondation de Coopération Scientifique
IHU

Directeur Fondation Méditerranéenne de l'INFECTION

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

Chef de Pôle Maladies Infectieuses et Tropicales



Liste des annexes

Annexe 1 : Copie des courriers échangés en amont et en aval du rendez-vous entre [REDACTED] avec le Directeur Général de l'AP-HM en décembre 2019

Annexe 2 : Travaux d'évaluation des éléments de la recherche clinique par Maître [REDACTED]

Annexe 3 : Slide de synthèse du séminaire animé par notre DPO

Annexe 4 : Guide de la recherche clinique

Annexe 5 : Liste des participants aux réunions de la cellule recherche du jeudi matin

Annexe 6 : Schéma synthétique de promotion des études au sein de la FMI et de l'AP-HM

Annexe 7 : Information études

Annexe 8 : Tableau résumant les réponses de la FMI au projet d'injonction

Annexe 1 : Copie des courriers échangés en amont et en aval du rendez-vous entre [REDACTED] [REDACTED] et [REDACTED] avec le Directeur Général de l'AP-HM en décembre 2019



[REDACTED]

Courrier [REDACTED] - Loi Jardé

1 message

3 décembre 2019 à 11:59

A : [REDACTED]

Monsieur le Directeur Général




Je vous prie de bien vouloir trouver ci joint un courrier de la part [REDACTED].

Très cordialement

P/O [REDACTED]
Le secrétariat

--
[REDACTED]
Directeur de l'IHU Méditerranée-Infection
19-21 Boulevard Jean Moulin
13005 Marseille
[REDACTED]

3 pièces jointes

-  **Courrier [REDACTED].pdf**
575K
-  **Catégorie Loi Jardé.pdf**
170K
-  **Diapo.pdf**
251K

Yolande UBADIA, Présidente
Didier RAOULT, Directeur

Membres Fondateurs :

AIX-MARSEILLE Université
AP-HM
Établissement Français du Sang
Institut MERIEUX – Fondation
Mérieux
Institut de Recherche pour le
Développement
Service Santé des Armées

Partenaires :

CHU de NICE
CHU NIMES
Université de MONTPELLIER



**Directeur Général
de l'Assistance Publique de Marseille**

**80 rue Brochier
13005 Marseille**

Monsieur le Directeur Général,

Je vous transmets, d'une manière qui soit plus compréhensible sur le plan administratif, la stratégie que nous souhaitons adopter à l'IHU pour pouvoir mener la recherche clinique d'une façon fonctionnelle. Ce dispositif proposé est adapté à la dernière loi de bioéthique dite Loi Jardé.

En premier lieu, un certain nombre de catégories de recherches seront gérées exclusivement par l'IHU de façon à pouvoir ne pas perdre de temps d'une manière déraisonnable. En effet, nous estimons, et tous les marqueurs internationaux ou en France le confirment, que nous sommes la meilleure équipe au monde en terme de maladies infectieuses et dans ces conditions nous acceptons mal que nos projets portant sur les maladies infectieuses soient évalués par des gens moins compétents que nous. Par ailleurs, nous estimons que notre recherche clinique rapporte en SIGAP et en SIGREC plusieurs millions d'euros à l'Assistance Publique, et que de ce fait, notre pôle est le plus bénéficiaire de tous. Dès lors, nous ne souhaitons pas non plus que soit évalué le coût supposé de notre recherche et enfin nous n'avons pas besoin des méthodologistes ou des administratifs de l'Assistance Publique pour rédiger nos projets ni pour les évaluer.

En pratique, nous n'avons besoin que de l'avis du Comité de Protection des Personnes, car il faut qu'il y ait une dissociation totale entre le projet scientifique et l'évaluation de son caractère éthique, pour les projets qui peuvent être directement gérés par l'IHU. Ceux-ci étant de 3 catégories :

1- les projets qui sont en dehors du cadre de la loi Jardé et en dehors du RGPD et qui correspondent à la mise en place de techniques diagnostiques ou de traitements validés par la littérature pour lesquels nous n'avons pas d'avis à demander.

2- Pour la catégorie zéro qui fait appel au RGPD mais ne relève pas de la loi Jardé, il s'agit de recherches portant sur des données rétrospectives et d'échantillons prélevés à l'occasion d'interventions programmées sauf le sang du cordon et le sang placentaire. Celles-ci ne relèvent pas non plus de l'avis du CPP pas plus que de l'avis de qui que ce soit.

3- Pour la catégorie 3 de l'article L1121-1 du code de Santé Publique qui rentre dans le cadre de la Loi Jardé, il s'agit de recherches qui se résument à de l'observation, qui ne sont pas interventionnelles, ne présentent aucun risque ni contrainte et qui correspondent à des actes et des produits utilisés de manière habituelle. Ceci inclus le recueil supplémentaire à risque minime sans volume limité d'urines, selles, salives, glaires, écouvillonnages superficiels de la peau, du nez, de la cavité buccales, de l'orifice anal. Pour ce type d'étude, nous n'avons pas besoin d'analyse du conseil scientifique, ni d'évaluation financière mais d'un avis favorable d'un CPP. L'autorisation de l'ANSM n'est pas nécessaire et l'avis du CPP sera demandé directement par l'IHU.

Concernant les avis qui transitent obligatoirement par l'APHM, il s'agit de la catégorie 1 de l'article L.11121-1 du code de Santé Publique, qui sont des recherches qui comportent une intervention sur des personnes non dénuées de risque pour celles-ci qui concernent les médicaments et autres produits de santé.

En pratique, nous ne réalisons pas de recherches de ce domaine, et si c'était le cas bien sûr, les projets transiteraient par l'Assistance Publique et l'ANSM, avec une assurance qui serait ou pas contractée par l'Assistance Publique et passeraient par l'avis favorable d'un CPP.

La troisième partie qui reste à négocier entre l'IHU et l'APHM est la catégorie 2 du même article où il y a des risques et des contraintes minimales avec des actes peu invasifs tels que les prélèvements veineux sanguins ou l'imagerie non invasive pour lesquels il faut avoir un avis favorable du CPP mais l'autorisation de l'ANSM n'est pas requise. Il faut aussi une assurance qui peut être prise par l'IHU ou l'Assistance Publique. Là deux hypothèses :

Ou bien l'IHU prend lui-même une assurance mais de fait, ces études ne vous seront plus comptabilisées dans les SIGRECS et vous perdrez de l'argent,

Ou bien vous souhaitez que le circuit passe par le CHU via la DRCI et ceci ne sera acceptable que s'il y a un délai de réponse inférieur à 15 jours au moment où le projet sera envoyé, la date du projet faisant foi.

Je vous envoie le tableau de synthèse global de cette répartition ainsi qu'un document qui récapitule les délais de la DRCI pour la mise en place des différents projets correspondants sur la période 2016/2019. Vous constaterez que l'on finit par atteindre, en cumulé, un total de 17 ans de retard. Autant de temps perdu qui aboutit à une perte significative de financement et qui nous oblige à changer radicalement de stratégie compte tenu que les engagements de respect des délais n'ont jamais été tenus jusqu'à ce jour.

Je vous prie de croire, Monsieur le Directeur Général, en l'expression de mes meilleurs sentiments.



Catégories

Gestion IHU

Hors loi Jardé et hors RGPD

Mise en place de techniques diagnostiques ou de traitements validés dans la littérature

Catégorie 0 RGPD hors loi Jardé

Les recherches portant sur des données rétrospectives

Echantillons prélevés à l'occasion d'interventions chirurgicales programmées sauf sang de cordon et sang placentaire

Catégorie 3° de l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique :

-« recherches observationnelles » ou « non interventionnelles »

-aucun risque ni contrainte → actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle.

-Recueil supplémentaire à risque minimales : sang volume limité urines, selles, salives, glaires, écouvillonnage superficielle peau, nez, conduit auditif, cavité buccale, orifice anal et stomie

-avis favorable d'un CPP demandé par IHU et autorisation de l'ANSM non requise

IHU ou APMH

Catégorie 2° de l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique :

-à risques et contraintes minimales

-actes peu invasifs (prélèvement veineux sanguins, imagerie non invasive...).

-avis favorable d'un CPP demandé par DRCI/IHU et autorisation de l'ANSM non requise

APMH

Catégorie 1° de l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique :

Ce sont les recherches qui comportent une intervention sur les personnes non dénuées de risques pour celles-ci.

-médicaments et autres produits de santé (mentionnés à l'article L. 5311-1)

avis favorable d'un CPP et de l'ANSM / demandé par DRCI

Fwd: lettre DRS contrat Recherche IHU

Sujet : Fwd: lettre DRS contrat Recherche IHU

De : [REDACTED]

Date : 19/11/2021, 10:22

Pour : [REDACTED]

----- Forwarded message -----

De : [REDACTED]

Date: mar. 14 janv. 2020 à 12:35

Subject: lettre DRS contrat Recherche IHU

To: [REDACTED]
[REDACTED]

Cc: [REDACTED]
[REDACTED]

Madame la directrice,

Cher Ami,

Suite au courrier de Mr le Directeur Général , veuillez trouver ci joint un courrier qui servira de base au contrat avenir sur la prise en charge de la recherche clinique du pole MIT par la Fondation Méditerranée Infection.

Bien cordialement

[REDACTED]

Votre message est prêt à être envoyé avec les fichiers ou liens joints suivants :

lettre DRS contrat Recherche IHU

Message de sécurité

--
[REDACTED] Directeur Médical/Chef de pole IHU Méditerranée Infection, AP-HM
MEPHI équipe 9 UMR D-258, CNRS FRE 2013, Microbes, Evolution, Phylogénie et Infection (MEPHI)
Aix-Marseille Université (AMU), Institut de Recherche pour le Développement (IRD) 19-21
Boulevard Jean Moulin , Marseille 13005 France 27 bd Jean MOULIN Marseille 13005 France
[REDACTED]

--
[REDACTED]
Directeur de l'IHU Méditerranée-Infection
19-21 Boulevard Jean Moulin
13005 Marseille

Fwd: lettre DRS contrat Recherche IHU



— Pièces jointes :

lettre DRS contrat Recherche IHU.docx

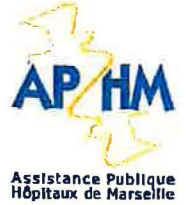
189 Ko

INSTITUT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE MÉDITERRANÉE INFECTION

Professeur Didier RAOULT – Directeur



ASSISTANCE PUBLIQUE – HÔPITAUX DE MARSEILLE
PÔLE DE MALADIES INFECTIEUSES



CHEF DE PÔLE

Pr Philippe BROUQUI

☎ : +33 4 13 73 23 01

✉ : +33 4 13 73 23 07

philippe.brouqui@ap-hm.fr

CHEF DE PÔLE SUPPLÉANT

Pr Didier RAOULT

☎ : +33 4 13 73 24 01

didier.raoult@gmail.com

DIRECTEUR DÉLÉGUÉ AU PÔLE

Mr Alain PARIS-ZUCCONI

☎ : +33 4 91 38 46 47

Alain.PARIS-ZUCCONI@ap-hm.fr

CADRE SUPÉRIEUR DE PÔLE

Mme Véronique FILOSA

☎ : +33 4 13 73 20 71

veronique.filosa@ap-hm.fr

ADJOINTE SOINS AU CADRE DE PÔLE

Mme Marion BECHET

☎ : +33 4 13 73 20 10

✉ : +33 4 13 73 20 35

marion.bechet@ap-hm.fr

CADRE ADMINISTRATIF

Mme Laure GAMBARELLI

☎ : +33 4 13 73 24 01

laure.gambarelli@ap-hm.fr

MALADIES INFECTIEUSES

Unité de Soins 1^{er} étage

Pr Andreas STEIN

☎ : +33 4 13 73 21 01

✉ : +33 4 13 73 21 07

andreas.stein@ap-hm.fr

MALADIES INFECTIEUSES AIGUËS

Unité de Soins 2^{ème} étage

Pr Philippe PAROLA

☎ : +33 4 13 73 22 01

✉ : +33 4 13 73 22 07

philippe.parola@ap-hm.fr

MALADIES INFECTIEUSES

ET TROPICALES

Unité de Soins 3^{ème} étage

Pr Jean-Christophe LAGIER

☎ : +33 4 13 73 23 01

✉ : +33 4 13 73 23 07

jean-christophe.lagier@ap-hm.fr

FÉDÉRATION DE BACTÉRIOLOGIE

HYGIÈNE VIROLOGIE

Pr Michel DRANCOURT

Pr Bernard LA SCOLA

☎ : +33 4 13 73 20 01

michel.drancourt@ap-hm.fr

bernard.la-scola@univ-amu.fr

Madame la directrice,
Monsieur le président de la DRS

Suite au courrier qui vous a été remis par M. le directeur général [REDACTED], je vous remercie d'avoir accepté de nous rencontrer afin que nous puissions mettre en place ce contrat.

Conformément à la demande qui a été faite à M. le directeur général je souhaiterais vous préciser les bases de ce contrat.

Sur la base de ce qui a déjà été contractualisé dans le domaine de la valorisation entre l'APHM et l'IHU, l'IHU aura l'opportunité concernant la classification des études dans le cadre de la loi Jardé et leur justification scientifique.

La plupart des études de recherche clinique effectuée par le pôle maladie infectieuse dans l'IHU sont des études observationnelles ou à risque faible entrant dans le cadre des études RIPH de type 2 et 3. Pour toutes ces études nous prendrons la décision d'opportunité et nous soumettrons les dossiers directement au CPP, via la plate-forme nationale. Nous nous porterons donc promoteur (Fondation Méditerranée Infection), et nous prendrons en charge l'assurance correspondant à nos études.

Le surcoût, s'il en était, de cette recherche sera couvert par la production scientifique du pôle en SIGAPS.

Si l'Assistance Publique souhaitait récupérer les SIGRECS correspondants au nombre d'étude et d'inclusion réalisée, il conviendrait en contrepartie qu'elle rembourse à la fondation le montant des assurances de ces études.

Concernant les essais thérapeutiques à risque avec ou sans financement qui nécessite une autorisation de l'ANSM, et qui correspondent aux études RIPH de type 1, il est évident que seule l'APHM peut se porter promoteur, et ces projets passeront par la filière habituelle de la direction de la recherche santé.

Bien cordialement

[REDACTED]

19-21, boulevard Jean Moulin - 13005 Marseille - France

+33 4 13 73 20 01

www.mediterranee-infection.com

F.I.N.E.S.S. 13078604-9

Annexe 2 : Travaux d'évaluation des éléments de la recherche clinique par Maître [REDACTED]

Projet de requalification du statut juridique de certains éléments du corps humain afin de permettre la poursuite des recherches les concernant

I. Cadre législatif

1- Les 3 catégories définies par la loi Jardé Article L1121-1 CSP

La catégorie 1 contient les recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle, dite anciennement « recherche biomédicale ». Ce sont donc toutes les recherches qui nécessitent l'administration d'un médicament expérimental, la réalisation d'actes expérimentaux etc.

La catégorie 2 est relative aux recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales. La liste des interventions concernées est fixée par arrêté. Les recherches interventionnelles incluses dans cette catégorie sont non médicamenteuses et ne comportent que des risques et des contraintes minimales pour les participants.

La catégorie 3 concerne les recherches non interventionnelles prospectives. Dans le cadre de ces recherches, tous les actes pratiqués ainsi que les produits utilisés, le sont dans le cadre habituel pour le patient. L'intervention ne modifie pas la prise en charge des participants à l'étude. La liste des interventions concernées est fixée par arrêté.

2- Recherche n'impliquant pas la personne humaine : La méthodologie de référence MR-004 encadre les traitements de données à caractère personnel à des fins d'étude, évaluation ou recherche n'impliquant pas la personne humaine. Il s'agit des études ne répondant pas à la définition d'une recherche impliquant la personne humaine, en particulier les études portant sur la réutilisation de données.

Les traitements de données à caractère personnel visés par la méthodologie MR-004 ont pour objet la réalisation de recherches, études et évaluations dans le domaine de la santé ne répondant pas à la définition des recherches impliquant la personne humaine qui peuvent inclure deux types de recherches :

- Les recherches sur les données déjà collectées, lors du soin ou de recherches antérieures ou des données collectées dans le cadre de la prise en charge médicale, au fil de l'eau
- Les recherches dans lesquelles la personne participe et pour lesquelles des données spécifiques liées à la recherche sont collectées sans répondre à la définition juridique de « recherche impliquant la personne humaine » et notamment à la finalité précisée dans le CSP

II. Problèmes juridiques

Malgré un encadrement législatif qui se veut adapté à ce type de recherches, il n'en demeure pas moins qu'une partie importante des prélèvements effectués sont voués à l'oubli et à la destruction alors même qu'il eut été opportun et nécessaire de pouvoir les conserver de manière légale afin de permettre la continuité d'une recherche scientifique.

La question juridique principale qu'il nous est permis de relever ici est de savoir comment les produits et éléments du corps humain prélevés pourraient être conservés afin de continuer à être utilisés par la science ?

Plus précisément, ce questionnement juridique amène quatre interrogations majeures :

1- Tant que les organes, tissus, cellules sont incorporés dans le corps, ils demeurent composants de celui-ci et sont composants de la personne. En revanche, comment doivent-ils être considérés lorsqu'ils sont détachés du corps ? Qu'en est-il de l'ADN humain ?

2- Après usage, quelle qualification juridique les prélèvements peuvent-ils revêtir pour pouvoir être utilisés sans tomber sous le coup de la loi Jardé ?

3- A la fin d'un protocole de recherche, le reste des prélèvements peuvent-ils être considérés comme des déchets ? Puisqu'ils sont anonymisés, est-ce possible de remonter à l'identité de la personne ? et de ce fait le consentement est-il nécessaire ?

4- Comment différencier les recherches de catégorie 3, dites observationnelles, des recherches n'impliquant pas la personne humaine, définies à l'article R1121-1 du Code de Santé Publique ?

III. Solutions apportées

Afin de répondre à ce vide juridique la notion de chose va retenir notre attention et animer notre développement.

1- La logique juridique conduit à les traiter comme des choses.

La notion de recherche impliquant la personne humaine est inapplicable.

En effet, le microbiome humain séparé de leur hôte est considéré comme une chose qu'il ait été prélevé en vue d'une utilisation autologue ou à d'autres fins car, une fois séparé, tout lien fonctionnel entre le corps de la personne et les micro organismes prend fin.

Spécifiquement concernant une étude réalisée au sein de l'IHU Méditerranée Infection concernant l'analyse métagénomique des selles au cours de l'entérocolite nécrosante du nouveau-né, la cellule éthique du Département Sciences du vivant du CNRS¹ a estimé que la recherche de microorganismes dans les selles d'êtres humains ne relève pas de l'application des lois de bioéthique dans la mesure où les ADN extraits à partir des selles sont uniquement les ADN des bactéries contenues dans ces selles. Par conséquent, il ne s'agit pas de recherche

biomédicale et les échantillons recueillis ne rentrent pas dans la catégorie des éléments du corps humain.

2- Les prélèvements et produits du corps humain prélevés ou recueillis à l'occasion d'une intervention chirurgicale peuvent aussi ne pas être destinés à une utilisation thérapeutique ou scientifique ultérieure, ni en conséquence être conservés à cette fin. Dans ce cas, ils sont hors du champ d'application de la loi, et notamment des principes régissant le don et l'utilisation des éléments et produits du corps humain. (Ils ont alors vocation à être éliminés comme déchets d'activités de soins ou comme pièces anatomiques)

Certains éléments ou produits corporels détachés sont traités comme des choses. Nombre de ces matières ou produits sont voués à disparaître après leur séparation du corps, d'autres sont récupérés et utilisés à des fins diverses. Les diverses lois de bioéthique ne qualifient jamais explicitement de choses les éléments ou produits du corps humain dont elles organisent le don ou l'utilisation mais ne contredisent pas pour autant la qualification réelle des produits et éléments du corps humain. D'ailleurs, le CSP dans son article L.1211-8 exclut du champ d'application des principes régissant le don et l'utilisation des éléments et produits du corps humain les produits du corps humain pour lesquels il est d'usage de ne pas appliquer ces principes, les produits et éléments prélevés à des fins thérapeutiques autologues ainsi que les selles collectées pour des fins thérapeutiques. Sont également exclus de ces principes, les éléments et produits du corps humain prélevés et utilisés à des fins thérapeutiques autologues dans le cadre d'une seule et même intervention médicale, sans être conservés ou préparés au sein d'un organisme ou d'un établissement autorisé.

Ces éléments corporels détachés sont considérés par certains comme des choses abandonnées². Ceci rendrait alors inutile le consentement de la personne sur laquelle, lors de l'intervention, ces éléments corporels ont pu être prélevés³.

3- L'utilisation du reste de prélèvement est possible dans la mesure où ils entrent dans la catégorie des déchets opératoires ou déchets de soins (suivant leur mode de prélèvement) entrant eux-mêmes dans la catégorie des choses.

Le processus d'anonymisation vise à éliminer toute possibilité de ré-identification et ouvre la possibilité de réutiliser des données. Il permet également aux acteurs d'exploiter et de partager ces données sans porter atteinte à la vie privée des personnes et de les conserver au-delà de leur durée de conservation initiale. Dans ce cas, la législation relative à la protection des données ne s'applique plus, car la diffusion ou la réutilisation des données anonymisées n'a pas d'impact sur la vie privée des personnes concernées. Nous pouvons considérer également qu'une fois les parties détachées, elles sont anonymisées de manière irréversible, et rendant impossible le rattachement à la personne.

4- Explication de la différence entre la Catégorie 3 et les études hors loi Jardé :

Catégorie 3 : Données prospectives : données récupérées pour l'étude en plus de celles récupérées habituellement dans le cadre du soin dans les limites des interventions listées dans l'arrêté⁴.

Hors loi Jardé : Données rétrospectives : données récupérées dans la pratique qui sont déjà disponibles ou qui vont l'être.

Données et/ou échantillons déjà collectés dans le cadre du soin, ne nécessite pas de revenir au patient⁵.

Réutilisation secondaire de données (et/ou collections) déjà acquises ou d'un registre agréé, ou de dossiers médicaux sans que de nouvelles infos soient collectées auprès des participants, pas de nécessité de revenir au participant⁶.

Les recherches portant sur des données rétrospectives sont exclues de ce cadre car elles ne portent pas sur des personnes mais sur des données. Elles relèvent du seul avis de la CNIL, qui repose sur un avis préalable du CEREES (comité d'expertise pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé)⁷. Les recherches prospectives portant sur des échantillons biologiques déjà collectés ou des données déjà existantes de façon encadrée et avec consentement du patient (thèses sur dossiers médicaux, exploitation de bases de données déclarées...) sont exclues de ce cadre⁸ et donc ne rentrent pas dans le champ de la loi Jardé.

En conclusion et dans le prolongement des solutions apportées, la protection de la personne humaine est garantie au regard de l'esprit de la loi Jardé dont le but initial était la prévention des dérives dans le cadre de recherches impliquant la personne humaine.

Une protection de la personne, allant des recherches entrant dans le champ de la loi Jardé jusqu'aux recherches que nous proposons de pouvoir continuer à être menées serait indéniablement assurée.

En effet, cette étendue de la protection garantirait d'une part, une absence de dérives scientifiques, commerciales et d'autre part ces éléments voués à être détruits sont considérés comme des déchets et donc comme des choses.

Par conséquent cela permettrait que ces déchets soient mis à la disposition de la science, sans impact pour la personne prélevée, dans le cadre de la valorisation scientifique des déchets.

Ne peut-on pas imaginer également la notion de consentement présumé lorsque la personne venant apporter une justification supplémentaire à une prolongation de la conservation dans la perspective d'une continuité de la recherche ?

De ce fait, une protection de la personne, allant des recherches entrant dans le champ de la loi Jardé jusqu'aux recherches que nous proposons de pouvoir continuer à être menées serait indéniablement assurée.

Ainsi les droits de la personne sont respectés dans leur intégralité conformément à la déclaration d'Helsinki.

En résumé :

1) Si, par nature, il ne s'agit pas d'un élément ou produit du corps humain (cf la liste urine, excréments etc... ainsi que les insectes/parasites) alors il s'agit d'une chose

2) Si le prélèvement est issu du cadre du soin

Le prélèvement deviendra, à la fin du processus de soin, un déchet médical et donc également une chose

3) Si le prélèvement est issu d'une recherche impliquant la personne humaine

- le prélèvement de l'élément ou produit du corps humain est autorisé par les autorités compétentes, conformément à la loi Jardé et le participant à l'étude consent librement à ce que le prélèvement soit réalisé et conservé (fiche d'information)

- le prélèvement est ensuite anonymisé et biobanqué ce qui implique qu'il perde son lien avec la personne prélevée. A ce moment il sort de la catégorie des éléments et produits du corps humain pour devenir une donnée réutilisable

- s'agissant d'une donnée il est maintenant possible de réaliser une étude hors loi Jardé au sens de l'article R1121-1 II 3° du CSP

Dans l'ensemble de ces cas, les prélèvements échappent à la législation autour des éléments et produits du corps humain et peuvent être anonymisés puis biobanqués pour devenir des données et être utilisés pour réaliser une étude hors loi Jardé.

Références :

1 Avis de la cellule éthique du Département Sciences du vivant du CNRS du 20 décembre 2007

2 I. Arnoux, Les droits de l'être humain sur son corps, Presses universitaires de Bordeaux, 1994.

3 M.-A Hermitte, Le corps hors du commerce, hors du marché, Archives de philosophie du droit, 1988, p.322.

4 <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/desc/2019/seminaire-avril-2019/jeudi-04-04-2019/recherche-6-jeudi-04-marion-noret.pdf>

5 https://www.recherchecliniquepariscentre.fr/wp-content/uploads/2019/11/DIU-CP-Classification-15-11-2019_CQN.pdf

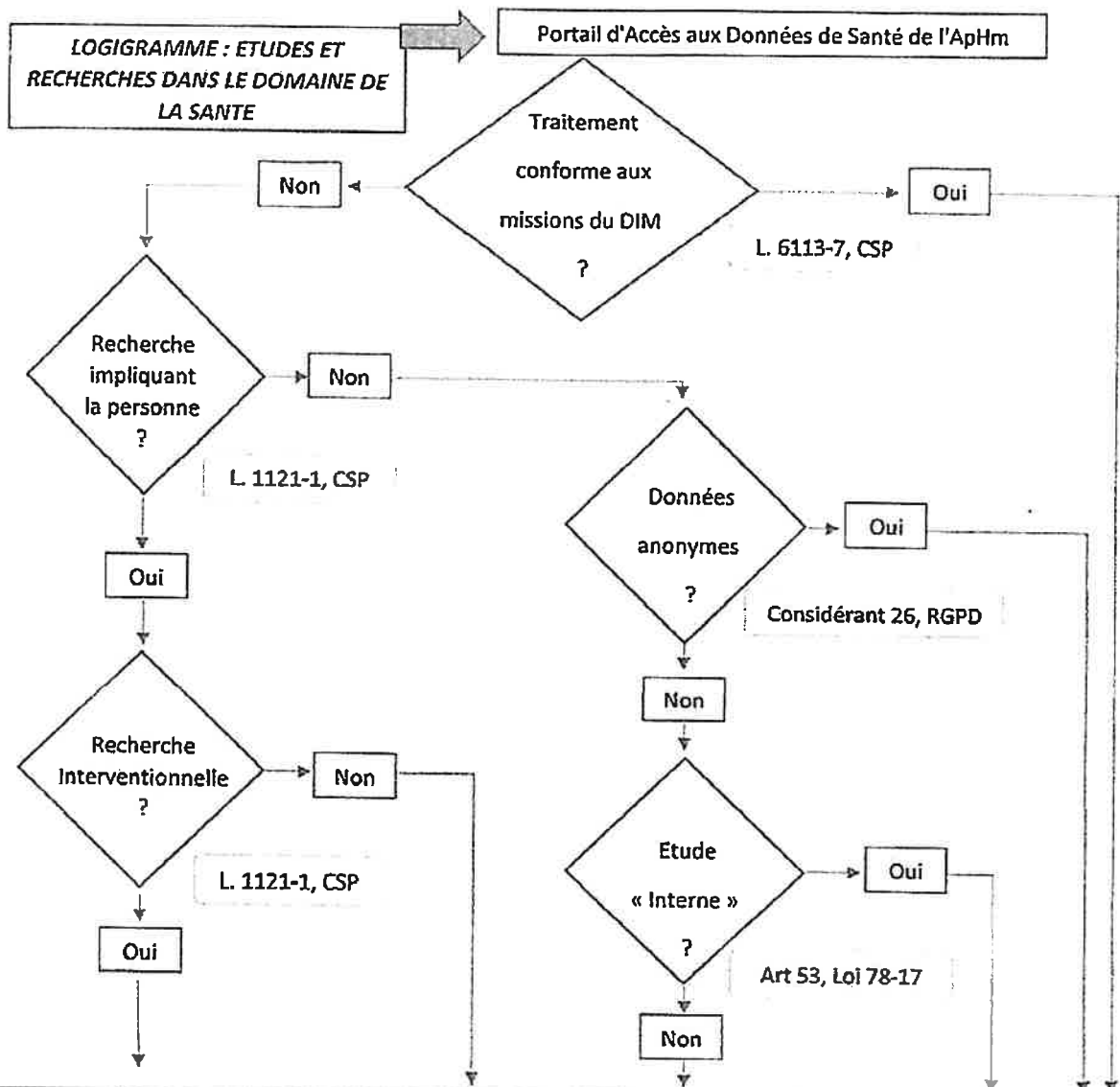
6 https://www.recherchecliniquepariscentre.fr/wp-content/uploads/2019/11/DIU-CP-Classification-15-11-2019_CQN.pdf

7 <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/recherches-impliquant-la-personne-humaine/>

8 <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/ce-que-la-loi-jarde-va-changer-dans-nos-activites-de-recherche>

9 Etude « Statut du corps humain, de ses éléments et produits », et « Tissus, cellules et produits d'origine humaine », Dictionnaire permanent santé, biotéhique et biotechnologies

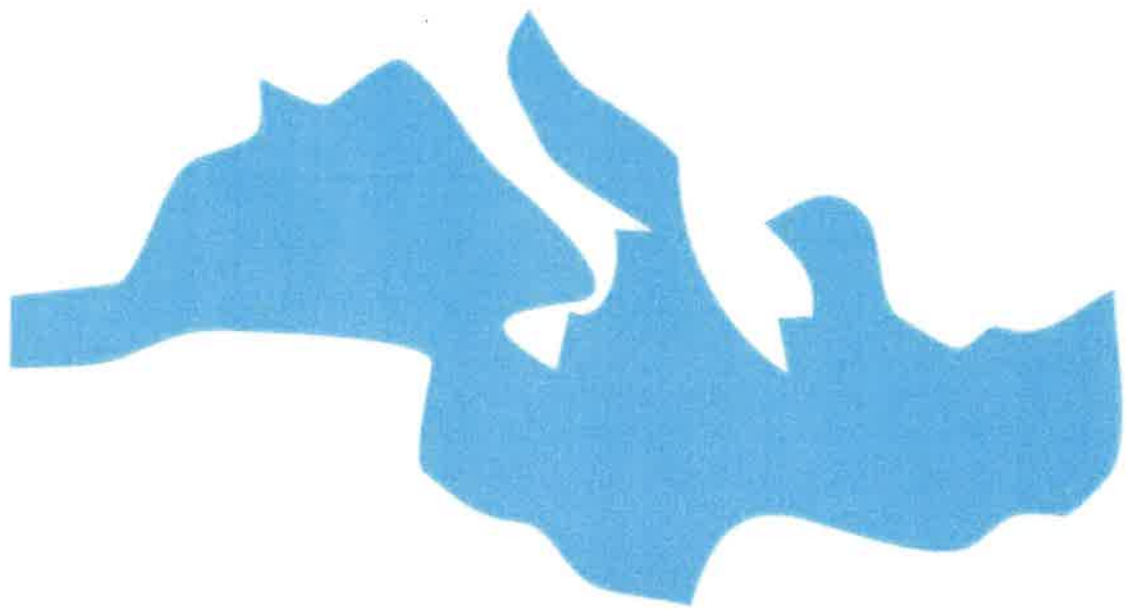
Annexe 3 : Slide de synthèse du séminaire animé par notre DPO



Qualification de l'étude	Impliquant la personne (1° et 2° de l'article L.1121-1)	Impliquant la personne (3° de l'article L. 1121-1)	N'impliquant pas la personne, « multicentrique » ou données accessibles en dehors de l'équipe de soin	N'impliquant pas la personne, « interne » A l'usage exclusif équipe de soins	Autres
Méthodologie ou Autorisation CNIL	MR-001 ou Autorisation-recherche CNIL	MR-003 ou Autorisation-recherche CNIL	MR-004 ou Autorisation- recherche INDS	NA	NA
Personnes : Information ou consentement	Consentement	Info. spécifique et non opposition	Info. spécifique et non opposition	affichage étude et non opposition	Information générale
CPP	OUI	OUI	NON	NON	NON
ASSURANCE	OUI	NON	NON	NON	NON
ANSM	- Autorisation si 1° du L.1121-1 - Résumé si 2° du L.1121-1	Résumé	NON	NON	NON
INDS	NA	NA	Déclaration INDS	NA	NA
Sécurité	Analyse d'Impact (PIA : Privacy Impact Assessment)				NA
RGPD	Enregistrement au registre des activités de traitement RGPD				NA

Annexe 4 : Guide de la recherche clinique

**Guide pour la recherche clinique dans le POLE MIT au
sein de l'IHU Méditerranée Infection**



MÉDITERRANÉE
INFECTION 

Version du jeudi 12 mai 2022

Guide pour la recherche clinique dans le POLE MIT au sein de l'IHU Méditerranée Infection

Objet de ce Guide

La recherche clinique est encadrée par une réglementation qu'il est indispensable de connaître et de respecter. Cette réglementation retentit sur la rapidité de la mise en œuvre de la recherche ce qui est un frein considérable à notre mission.

Le but de ce guide est d'accélérer la mise œuvre de la recherche tout en se conformant scrupuleusement à la réglementation. Pour ce faire la première chose est d'anticiper, et de se conformer à ce guide dès la question de recherche posée. Un délai de 2 mois sera probablement incompressible pour une étude de recherche RIPH (loi Jardé), 1 mois pour une recherche en dehors du champ de la loi.

Définitions

Recherche clinique : On appellera recherche clinique, la recherche qui fait intervenir les patients pris en charge dans le Pôle MIT qu'elle soit effectuée dans le cadre d'un master, d'une thèse ou par un investigateur qu'il soit de l'APHM ou de l'université ou même d'une EPST.

RIPH : recherche impliquant la personne humaine (loi Jardé) elle est séparée en 3 types RIPH 1,2 et 3 (cf Infra)

Réglementation en matière de recherches sur la personne humaine (RIPH)

[Les catégories de recherche](#) (dernier accès 2/2/2022)

La loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (dite loi Jardé), telle que modifiée par l'ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016, distingue 3 catégories de recherches :

► RIPH type 1 : Les recherches mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique sont les recherches qui comportent une intervention sur les personnes non dénuée de risques pour celles-ci. On compte parmi ces recherches, celles portant sur des médicaments, sur les autres produits de santé (mentionnés à l'article L. 5311-1), et aussi sur des recherches ne portant pas sur des produits de santé (par exemple recherches portant sur des denrées alimentaires).

Elles correspondent à ce qui était défini antérieurement comme « recherches biomédicales ». Elles ne peuvent être mises en œuvre qu'après autorisation de l'ANSM et avis favorable d'un CPP (article L. 1121-4 du CSP).

► RIPH type 2 : Sont les recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique : Ce sont des recherches à risques et contraintes minimales, qui sont définies par un arrêté du ministre chargé de la santé. Elles peuvent comporter l'utilisation de produits de santé, mais ceux-ci le sont alors dans les conditions habituelles d'utilisation. Elles peuvent comporter des actes peu invasifs (prélèvement veineux sanguins, imagerie non invasive...). La liste des actes et prélèvements est fixée dans l'arrêté du 17 février 2021. Ainsi, une partie de ces recherches correspond à ce qui était antérieurement désigné comme « recherches visant à évaluer les soins courants ».

Elles ne peuvent être mises en œuvre qu'après avis favorable d'un CPP (article L. 1121-4 du CSP). L'autorisation de l'ANSM n'est pas requise.

L'assurance est dorénavant obligatoire pour les deux premières catégories de recherches, englobant notamment les recherches qui auparavant étaient des études de soins courants.

► RIPH type 3 : sont les recherches mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 du Code de la santé publique : Également désignées par les termes « recherches observationnelles » ou « non interventionnelles », elles entrent nouvellement dans le champ des dispositions législatives et réglementaires encadrant les recherches. Ce sont les recherches qui ne comportent aucun risque ni contrainte dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle. Ce peut être par exemple des observations portant sur l'observance des traitements, la tolérance d'un médicament après sa mise sur le marché, les pratiques d'un centre de soins comparé à un autre.

Ces recherches ne peuvent être mises en œuvre qu'après avis favorable d'un CPP (article L. 1121-4 du CSP). L'autorisation de l'ANSM n'est pas requise.

► Recherches hors champs : Les recherches portant sur des données rétrospectives (thèses sur dossiers médicaux par exemple) sont exclues de ce cadre car elles ne portent pas sur des personnes mais sur des données. Elles relèvent du seul avis de la CNIL.

► Cas particuliers de l'utilisation des **fonds de tubes prélevés** dans le cadre du soin et qu'il est projeté d'utiliser pour la recherche, ne relève pas de la loi Jardé (RIPH) mais d'un régime spécifique à l'utilisation secondaire en recherche d'échantillons biologiques humains prélevés à une autre fin. Cette utilisation nécessite l'information des personnes et leur non-opposition. En vertu de l'article L. 1211-2 du code de la santé publique : **« L'utilisation d'éléments et de produits du corps humain à une fin médicale ou scientifique autre que celle pour laquelle ils ont été prélevés ou collectés est possible, sauf opposition exprimée par la personne sur laquelle a été opéré ce prélèvement ou cette collecte, dûment informée au préalable de cette autre fin. »**

A ce titre et pour se conformer au RGPD une information des patients de leurs droits concernant les données de santé et les échantillons restant de leur prélèvement biologique est affichée dans toutes les chambres de malades dans les salles de

consultation et dans les lieux communs. [Un film d'information tourne en boucle dans le hall d'entrée](#).

Il faut rajouter à cette information le fait que sauf opposition de leur part nous pourrions être amené à les recontacter par téléphone dans le cadre de leur suivi médical

Mise en route d'une recherche clinique

Avant d'initier une recherche sur les patients pris en charge dans le Pôle MIT il faut **impérativement** rédiger un synopsis court (10-20 lignes) résumant la recherche et l'envoyer au Comité éthique de l'IHU [REDACTED] en utilisant le modèle de saisine ci-joint ([Annexe](#)).

Nous recommandons de bien lire ce guide et de vous faire aider dans la rédaction de votre saisine par un senior rompu à la réglementation de la recherche.

Le Comité éthique de l'IHU répondra dans les 48 heures et vous donnera un avis qui s'accompagnera d'une qualification de votre étude en étude hors champs ou étude RIPH.

Dès réception de l'avis du comité éthique de l'IHU

1-Pour les **études hors champs** qui se basent uniquement sur des **données déjà collectés** dans le cadre de la prise en charge et du soin des patients : Dossiers patients, dossiers de consultations, données biologiques issue de l'IHU, ou études dites sur fond de tube dans le cas où des données des patients seront utilisées

Vous devez déclarer votre étude conformément au Règlement Général de Protection des Données (RGPD) au Portail d'Accès aux Données de Santé (PADS) à partir d'un ordinateur de l'APHM à <http://mon-intranet/chartes-et-reglements/rgpd-informatique-et-libertes-et-dpo>

Vous pouvez trouver de l'aide pour faire cette déclaration auprès de la cellule d'évaluation médicale Pr S Gentille mail :

Vous pouvez commencer le recueil des données dès la déclaration reçue au PADS

2-Pour les études qualifiées par le comité éthique de l'IHU comme étude entrant dans le champ de la **recherche sur la personne humaine (RIPH)** ou loi Jardé (RIPH)

[La cellule de la recherche clinique de l'IHU](#) (FMI / Pole MIT APMH), vous aidera :

- Au montage des protocoles relevant de la loi bioéthique (RIPH 3) dans le cadre réglementaire. Un [dossier type](#) pour le montage des RIPH de type 3 est joint en annexe.
- Pour la déclaration au PADS de l'AP-HM

Votre interlocuteur [REDACTED]

Vous ne pouvez pas commencer votre étude avant avis définitif du CPP

Suivi des projets de recherche

La cellule de la recherche clinique se réunit de façon hebdomadaire le jeudi à 8 heures sur le suivi de la recherche clinique réalisé au sein de l'IHU et aura les missions

- Examiner et discuter les nouvelles propositions de recherches
- Evaluer de l'intérêt du projet et sa priorité dans la stratégie du pôle, sur la faisabilité et sur l'éventuelle qualification de l'étude
- Valider le choix du promoteur et la qualification proposée dans l'avis du Comité éthique
- Faire le point sur les inclusions et les consentements des études en cours
- Faire le relevé des oppositions à l'utilisation des données médicales et des fonds de tube

Règles éthiques de publications

Il est rappelé aux investigateurs de vérifier attentivement la **cohérence des numéros et identifiants des comités éthiques** et de la **conformité au traitement des données**, rapporté dans la publication et de façon plus générale relire attentivement le passage sur l'éthique de la recherche de chaque article avant soumission.

Nous rappelons ici que le comité éthique doit être saisi avant de débiter toute recherche

Anonymisation et protection des bases de données

Vous travaillez dans un bâtiment IHU qui comporte une composante hospitalière et universitaire et à ce titre des ordinateurs APHM et d'autres, personnels ou achetés par la FMI ou l'Université et connectés par soit sur le réseau Aix-Marseille Université soit directement par le web. Dans ces conditions la protection des données des patients est sous la vigilance du [REDACTED] DPO de l'APHM et de Maître [REDACTED] DPO de la FMI.

Les bases de données de patients (APHM) doivent faire l'objet d'une déclaration PADS (ci-dessus)

L'ensemble des bases de données de patient doit être anonymisé.

Par dérogation à l'obligation précédente, toute base de données ne pouvant pas être anonymisée doit être chiffrée selon la [procédure jointe](#)

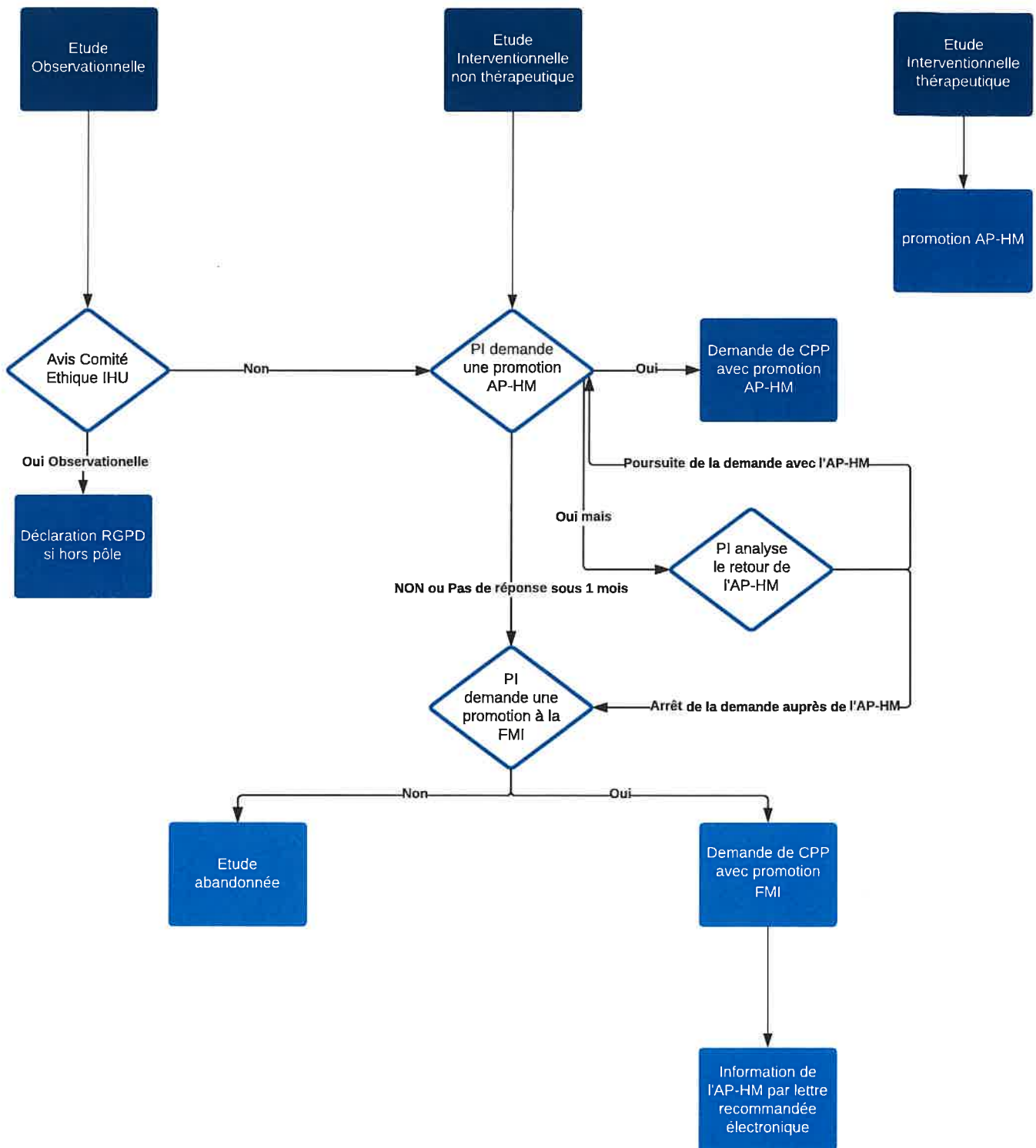
Aucune de base de données non anonymisée ne doit figurer sur un ordinateur portable ou une clé USB.

Un contrôle annuel aléatoire sera fait par la cellule d'évaluation médicale

**Annexe 5 : Liste des participants aux réunions de la cellule
recherche du jeudi matin**

Annexe 6 : Schéma synthétique de promotion des études au sein de la FMI et de l'AP-HM

Schéma promotion études IHU



Annexe 7 : Information études

Num	Promotion FMI - Etude soumise	EudraCT ou IdRCB	Justification communication AP-HM
1	Traitement des infections respiratoires à Coronavirus SARS-Cov2 par l'hydroxychloroquine	EudraCT : 2020-000890-25	Projet concernant le COVID, réalisé dans l'urgence. Il n'est pas difficile de comprendre que nous ne puissions pas attendre plusieurs mois l'évaluation par la Direction de la Recherche de l'Assistance Publique pour des projets concernant une épidémie. Du fait de l'urgence et de l'incapacité de la Direction de la Recherche à répondre dans des temps qui restent dans le cadre de la raison, nous avons été amenés à déposer des projets concernant une épidémie donc nous pensons qu'il était indispensable d'étudier au plus vite la situation. Il est clair que si la Direction de la Recherche avait délégué un personnel pour pouvoir gérer ces dossiers dans l'urgence nous aurions fait avec eux, plutôt que de faire payer par la Fondation des études dont le bénéfice financier ne peut revenir qu'à l'Assistance Publique.
2	Risques de piqûres de moustiques chez les voyageurs Internationaux	IdRCB : 2020-A00108-31	Pour de multiples raisons dont l'épidémie de COVID-19, cette étude n'a pas été débutée et ne le sera jamais
3	Etude des mécanismes de résistance au traitement des infections à Coronavirus SARS-Cov2 par l'hydroxychloroquine associé à l'Azithromycine	IdRCB : 2020-A00864-35	Projet concernant le COVID, réalisé dans l'urgence. Il n'est pas difficile de comprendre que nous ne puissions pas attendre plusieurs mois l'évaluation par la Direction de la Recherche de l'Assistance Publique pour des projets concernant une épidémie. Du fait de l'urgence et de l'incapacité de la Direction de la Recherche à répondre dans des temps qui restent dans le cadre de la raison, nous avons été amenés à déposer des projets concernant une épidémie donc nous pensons qu'il était indispensable d'étudier au plus vite la situation. Il est clair que si la Direction de la Recherche avait délégué un personnel pour pouvoir gérer ces dossiers dans l'urgence nous aurions fait avec eux, plutôt que de faire payer par la Fondation des études dont le bénéfice financier ne peut revenir qu'à l'Assistance Publique.
4	Corrélation entre la température corporelle des patients fébriles relevée par capsule entérique et la température corporelle tympanique et axillaire	IdRCB : 2018-A00147-48	L'assistance publique a été très largement informée puisque nous avons relancé à plusieurs reprises le service de recherche pour pouvoir avoir une évaluation avant de décider d'en assurer la promotion par le biais de la FMI, On ne peut donc pas penser que cette étude est inconnue de l'Assistance Publique.
5	Evaluation du portage de nCov chez les rapatriés Français de la ville de Wuhan région de Hubei Chine	IdRCB : 2020-A00279-30	Il s'agit d'une étude, suscitée par la Direction Générale de la Santé, correspondant au portage des patients revenant de Wuhan qui a été acceptée en 24h.
6	Développement de méthodes de culture « In vitro » de bactéries orales non cultivables associées aux maladies parodontales	IdRCB : 2020-A01234-35	Elle concerne des prélèvements d'un collègue dentiste et ce-ci se faisait sur des déchets prélevés aux détours d'un soin dentaire et la nécessité d'obtenir un CPP sur l'analyse des déchets dentaires est une question qui ne paraît pas évidemment tranchée.
7	Evaluation du rôle protecteur de l'infection à coronavirus saisonnier sur la survenue du COVID-19	IdRCB : 2020-A01546-33	Projet concernant le COVID, réalisé dans l'urgence. Il n'est pas difficile de comprendre que nous ne puissions pas attendre plusieurs mois l'évaluation par la Direction de la Recherche de l'Assistance Publique pour des projets concernant une épidémie. Du fait de l'urgence et de l'incapacité de la Direction de la Recherche à répondre dans des temps qui restent dans le cadre de la raison, nous avons été amenés à déposer des projets concernant une épidémie donc nous pensons qu'il était indispensable d'étudier au plus vite la situation. Il est clair que si la Direction de la Recherche avait délégué un personnel pour pouvoir gérer ces dossiers dans l'urgence nous aurions fait avec eux, plutôt que de faire payer par la Fondation des études dont le bénéfice financier ne peut revenir qu'à l'Assistance Publique.
8	Persistance à long terme des troubles du goût et de l'odorat chez les patients COVID-19	IdRCB : 2021-A01188-33	Projet concernant le COVID, réalisé dans l'urgence. Il n'est pas difficile de comprendre que nous ne puissions pas attendre plusieurs mois l'évaluation par la Direction de la Recherche de l'Assistance Publique pour des projets concernant une épidémie. Du fait de l'urgence et de l'incapacité de la Direction de la Recherche à répondre dans des temps qui restent dans le cadre de la raison, nous avons été amenés à déposer des projets concernant une épidémie donc nous pensons qu'il était indispensable d'étudier au plus vite la situation. Il est clair que si la Direction de la Recherche avait délégué un personnel pour pouvoir gérer ces dossiers dans l'urgence nous aurions fait avec eux, plutôt que de faire payer par la Fondation des études dont le bénéfice financier ne peut revenir qu'à l'Assistance Publique.
9	Expérience patient & parcours pré-hospitalier des patients COVID-19 Analyse des trajectoires des soins, identification des événements majeurs	IdRCB : 2021-A01138-33	Projet concernant le COVID, réalisé dans l'urgence. Il n'est pas difficile de comprendre que nous ne puissions pas attendre plusieurs mois l'évaluation par la Direction de la Recherche de l'Assistance Publique pour des projets concernant une épidémie. Du fait de l'urgence et de l'incapacité de la Direction de la Recherche à répondre dans des temps qui restent dans le cadre de la raison, nous avons été amenés à déposer des projets concernant une épidémie donc nous pensons qu'il était indispensable d'étudier au plus vite la situation. Il est clair que si la Direction de la Recherche avait délégué un personnel pour pouvoir gérer ces dossiers dans l'urgence nous aurions fait avec eux, plutôt que de faire payer par la Fondation des études dont le bénéfice financier ne peut revenir qu'à l'Assistance Publique.
10	Le MALASSEZIOME : Malassezia spp. Chez des patients infectés ou non par le VIH	IdRCB : 2019-A01505-52	
11	Évaluation immunologique des patients infectés par le COVID-19, Étude IMMUNO-COVID	IdRCB : 2020-A00756-33	Cette étude concerne un centre investigateur qui n'est pas l'AP-HM et avec lequel il n'a pas été difficile de signer une convention.
12	Etude de la réponse immunitaire à la greffe de microbote fécal chez les patients atteints d'infection à Clostridium difficile	IdRCB : 2019-A02888-49	Pour de multiples raisons dont l'épidémie de COVID-19, cette étude n'a pas été débutée et ne le sera jamais
13	Etude de la réponse immunitaire chez les patients traités par CEFTRIAXONE	IdRCB : 2019-A02897-50	Pour de multiples raisons dont l'épidémie de COVID-19, cette étude n'a pas été débutée et ne le sera jamais

Annexe 8 : Tableau résumant les réponses de la FMI au projet d'injonction

Annexe 8. TABLEAU RECAPITULATIF EN REPONSE AU PROJET D'INJONCTION

Injonction envisagée ANSM		Échéance attendue
	1. Etablir un plan de formation sur la réglementation RIPH en collaboration avec l'AP-HM avec un organisme externe	15-juil-22
	2. Justifier de la complète mise en œuvre de ce programme de formation	Fin 2022
	Mise en place immédiate pour tout nouveau projet de recherche de toute mesure permettant de s'assurer que les demandes d'autorisation et/ou d'avis soient dûment effectuées	
	3. avant la mise en œuvre	Immédiat
	4.	
	5. Informer systématiquement le directeur général de l'AP-HM avant qu'une recherche promue par la Fondation Méditerranée Infection	Immédiat
	6. Transmettre à l'ANSM dans un délai d'un mois un bilan exhaustif sur les recherches prospectives et rétrospectives actuellement en cours (RIPH et hors RIPH)	15-juin-22
	7. Transmettre à l'ANSM au plus tard au 28 Mai 2022 un bilan exhaustif des publications des 5 dernières années sur les recherches prospectives et rétrospectives (RPIH et hors RIPH)	28-mai-22
Référence injonction ANSM	En place	Echéance
	1 Comité d'Ethique de l'IHU	Réalisé
	1,2 Réunion Hebdomadaire de suivi des projets de recherche	Réalisé
	1 Intervention de Maître [REDACTED] le 05 Juillet 2020	Réalisé
	1,2 Présence et participation active au sein de l'IHU d'un Maître de Conférence en droit de la Santé	Réalisé
	1,2 Présence et participation active au sein de l'IHU d'un Président de Comité de Protection des Personnes	Réalisé
	1,2,3 Distribution du guide sur la recherche clinique à l'ensemble des personnels	Réalisé
	3 Suivi administratif exhaustifs des autorisations et des avis requis pour les études promues par la FMI	Réalisé
Référence injonction ANSM	A mettre en œuvre	Échéance proposée
	1 Mise en place en collaboration avec l'AP-HM (et avec AMU) d'un programme de formation par un organisme externe	15-juil-22
	2 Suivi des participations à la formation à la réglementation RIPH. Objectif 100% à fin 2022	Fin 2022
	3,5 Resolliciter la Direction de l'AP-HM pour participer à la réunion hebdomadaire de suivi des projets de recherche	Immédiat
	3 Contractualisation entre le pôle MIT et l'AP-HM d'un contrat de pôle incluant des objectifs spécifiques autour de la recherche	fin 2022
	5 Accord cadre entre la FMI et l'AP-HM sur la promotion de la recherche en cohérence avec le contrat de pôle (Pôle MIT/DG AP-HM)	1er Trimestre 2023
	5 Information systématique de la Direction Générale de l'AP-HM avant qu'une recherche promue par la Fondation Méditerranée Infection	Immédiat
	6 Mise à disposition de l'ANSM de la liste des recherches prospectives et rétrospectives en cours (RIPH et hors RIPH) avec les précisions attendues	15-juin-22
	7 Mise à disposition de l'ANSM de la liste des publications des 5 dernières années sur les recherches prospectives et rétrospectives (RIPH et hors RIPH) avec les précisions attendues	28-mai-22

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

Réf. : 2021-GCP-027
N°OTES : 2022053100222

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

[REDACTED]
FMI / IHU – Méditerranée Infection
19-21 Boulevard Jean Moulin
13005 Marseille

Lettre recommandée avec demande d'avis de réception

Envoi par courriers électroniques avec demande d'avis de réception :

LETTRE D'INJONCTION

Madame la Présidente, Monsieur le Professeur,

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 vos courriers en date du 13 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 :

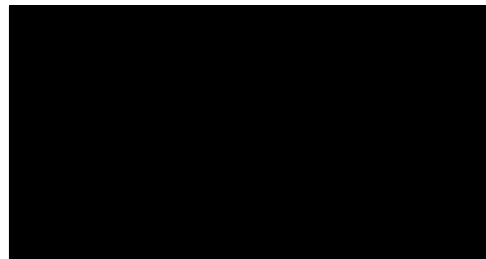
- les points 1 (établissement d'un programme de formation à la réglementation des RIPH) et 5 (information du directeur général de l'AP-HM avant la mise en œuvre de toute RIPH) du projet d'injonction sont régularisés ;
- le point 2 (mise en œuvre du programme de formation d'ici à la fin de l'année 2022) fait l'objet de propositions adaptées mais qui restent à mettre en œuvre ;
- le point 3 (mesures permettant d'assurer l'obtention des demandes d'autorisation et/ou d'avis préalables correspondant à la qualification réglementaire des recherches) fait l'objet de propositions qui n'apportent pas de garanties suffisantes pour considérer le point régularisé ;
- les points 6 (transmission à l'ANSM d'un bilan exhaustif des recherches prospectives et rétrospectives) et 7 (transmission à l'ANSM d'un bilan exhaustif des publications référencées au cours des cinq dernières années sur les recherches prospectives et rétrospectives) ne sont pas régularisés.

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 de croire, Madame la Présidente, Monsieur le Professeur, en mes salutations distinguées.



Directrice générale de l'ANSM



INJONCTION N°2021-GCP-027-1
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 de l'article L. 5312-4-3 du code de la santé publique

L'inspection réalisée dans les locaux de l'Institut hospitalo-universitaire - Méditerranée Infection (IHU-MI) situés à Marseille (13) au 19-21 Boulevard Jean Moulin du 22 au 26 novembre 2021 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 recherches impliquant la personne humaine (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 la Fondation Méditerranée Infection/IHU-MI respectivement les 20 janvier et 27 avril 2022, après évaluation des commentaires reçus de la Fondation Méditerranée Infection/IHU-MI le 02 février 2022, ainsi que ceux de l'Assistance publique-Hôpitaux de Marseille (AP-HM) le 03 février 2022.

Ces 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 au rapport préliminaire d'inspection fournie par l'IHU-MI n'est pas satisfaisante dans la mesure où la « cellule recherche » mise en place dans le Pôle des Maladies Infectieuses et Tropicales qui y est évoquée ne comporte aucune personne disposant d'une compétence dans le domaine réglementaire. Or, le nombre d'anomalies majeures ou critiques relevées lors de l'inspection, dont plusieurs relèvent de sanctions pénales, met en évidence le fait que les investigateurs prenant en charge les recherches ne disposent pas des connaissances réglementaires essentielles concernant la mise en œuvre de RIPH.

Ces non conformités et manquements ont été notifiés à l'établissement dans une lettre préalable à injonction du 6 mai 2022. La Fondation Méditerranée Infection/Institut Hospitalo-Universitaire-Méditerranée Infection a fait valoir ses observations le 13 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 ces manquements et non-conformités n'ont pas fait l'objet de réponses satisfaisantes au regard de l'importance de ceux-ci, l'ANSM enjoint à la Fondation Méditerranée Infection/Institut Hospitalo Universitaire Méditerranée Infection de :

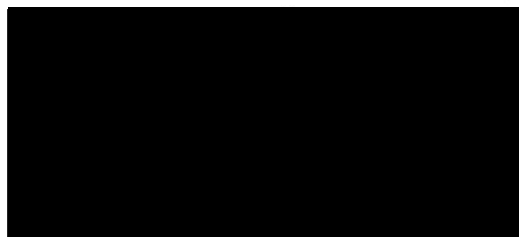
- 1- justifier auprès de l'ANSM, au plus tard d'ici la fin de l'année 2022, de la complète mise en œuvre, à savoir la dispensation à l'ensemble des porteurs de projet exerçant au sein de l'IHU-MI susceptibles d'intervenir dans le cadre d'une RIPH, d'un programme de formation à la réglementation des RIPH réalisé par un intervenant externe compétent dans ce domaine, en lien le cas échéant avec l'Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille pour les investigateurs et porteurs de projet de recherches dépendant de cet établissement. 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- mettre en place immédiatement, pour tout nouveau projet de recherche devant être mené au sein, sous l'égide ou avec la participation de l'IHU-MI, toutes mesures permettant d'assurer 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 soient dûment effectuées avant sa mise en œuvre ;
- 3- transmettre à l'ANSM, dans un délai d'1 mois à compter de la date de la présente injonction, un 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), comportant :
 - a. la qualification retenue,
 - b. la justification de cette qualification, comportant une analyse critique tenant compte des rappels à la réglementation de l'ANSM ;
- 4- transmettre à l'ANSM, dans un délai d'1 mois, un 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), comportant :
 - a. la qualification retenue lors de la conduite de l'étude et mentionnée dans la publication,
 - b. la justification de la qualification initiale,
 - c. une analyse critique tenant compte des rappels à la réglementation de l'ANSM.

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