QuaRES
Association pour la Qualité
en Recherche et Enseignement Supérieur

Bénéfices d'une certification ISO 9001 d'une cohorte mulicentrique : retour d'expérience de CRYOSTEM

Claire FONTENILLE, Chef de projet CRYOSTEM

CRYOSTEM

Cohorte nationale dédiée aux complications de l'allogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH)

15ème Ecole Qualité INTER-ORGANISME

Vendredi 8 septembre 2017

Golf de Massane/Montpellier

Claire Fontenille

Retour d'expérience de CRYOSTEM

Sommaire

1. Contexte et enjeux
2. Organisation du Système Management de la Qualité
3. CRYOSTEM aujourd'hui
4. Conclusion

01.

Contexte et enjeux

CRYOSTEM

Issu de l'appel à projets « Cohortes » de 2010 « Investissements d'Avenir »

- Cohortes financées à hauteur de 200m€ sur 9 ans par le Grand emprunt National

1- CDK-REIN : Maladie Rénale Chronique – Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie

2- OFSEP : Observatoire Français de la Sclérose en Plaques

3- RADICO : Cohorte Nationale Maladies Rares

4- CANTO : Etude des toxicités chroniques des traitements anticancéreux chez les patientes porteuses d'un cancer du sein localisé

5- i-SHARE : Etude de cohorte sur la santé des étudiants

6- E4N : Etude Epidémiologique des Enfants de femmes de l'Education Nationale (suite d'E3N)

7- COBLAnce : Cohorte prospective pour une étude intégrée des cancers de vessie

8- CRYOSTEM : Collection de prélèvements biologiques post-allogreffes de Cellules Souches Hématopoïétiques pour étude de la GvHD

9- HOPE=EPI : Cohorte nationale sur les cancers de l'enfant

10- PSY-COH : FondaMental-Cohortes

CRYOSTEM

Contexte

- Initié dès 2010 par la Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC)
- Subventionné sur une période de 9 ans par le Grand Emprunt National via l'ANR, soutenu par des associations de patients (Laurette Fugain, Cent pour cent la vie !, Vaincre la Leucémie, l'IRGHET) et des Instituts nationaux (INCa et IReSP)
- Cohorte centrée initialement sur l'étude de la **Maladie du greffon contre l'Hôte** (Graft versus Host disease – GvHD) = complication majeure de **l'allogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques** (CSH)

→ ouverture de la thématique en 2016 à **toutes les complications de l'allogreffe de CSH**

- Pourquoi les complications de l'allogreffe de CSH ?

- **L'allogreffe de CSH** = ultime recours des patients atteints de maladies du sang (cancers, déficits immunitaires, …) en impasse thérapeutique
- Les **complications** touchent **~ 60% des patients** → considérées **sévères dans 20 à 30% des cas**
- Complications **précoces / tardives**, **très variables** d'une personne à une autre
- **Très peu de progrès** thérapeutiques ces dernières années

Etudes peu significatives car **faible nombre de cas par centre**

Besoin de la Communauté scientifique
=
Collection homogène d'échantillons biologiques pour des projets de recherche à grande échelle

CRYOSTEM

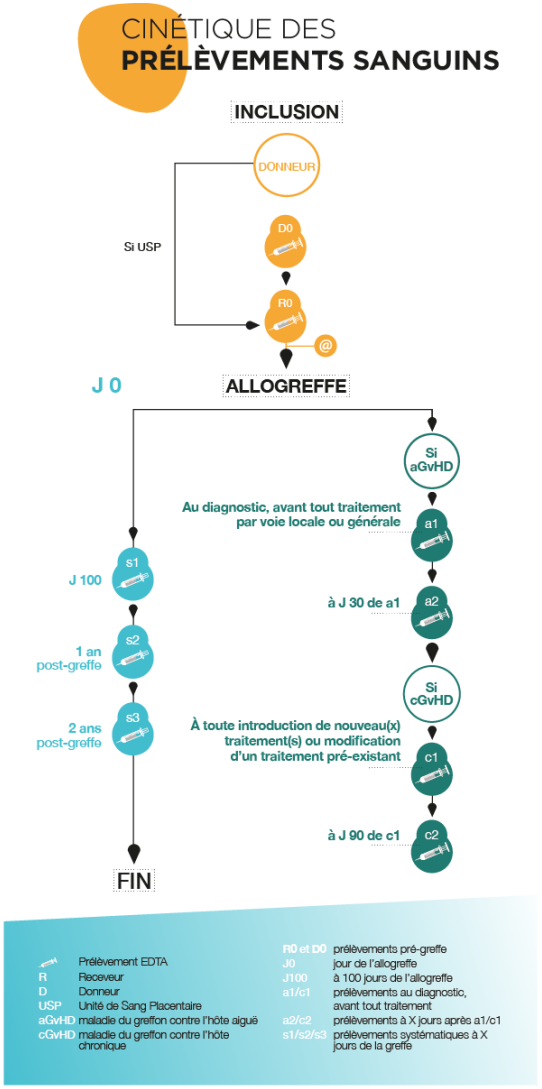
Objectifs

1. **Constitution d'une collection homogène d'échantillons** de **qualité** issus de couples donneur/receveur **pré- et post-allogreffe** de cellules souches hématopoïétiques selon une cinétique définie

   → Embargo de 2 ans fixé afin d'atteindre une masse critique d'échantillons

2. **Mise à la disposition des chercheurs** académiques et industriels, nationaux et internationaux, pour des **projets de recherche à grande échelle** afin de mieux **comprendre, prévenir et traiter les complications de l'allogreffe de CSH**

   → Effective avec la levée de l'embargo le 15/04/2015



CRYOSTEM

Le réseau

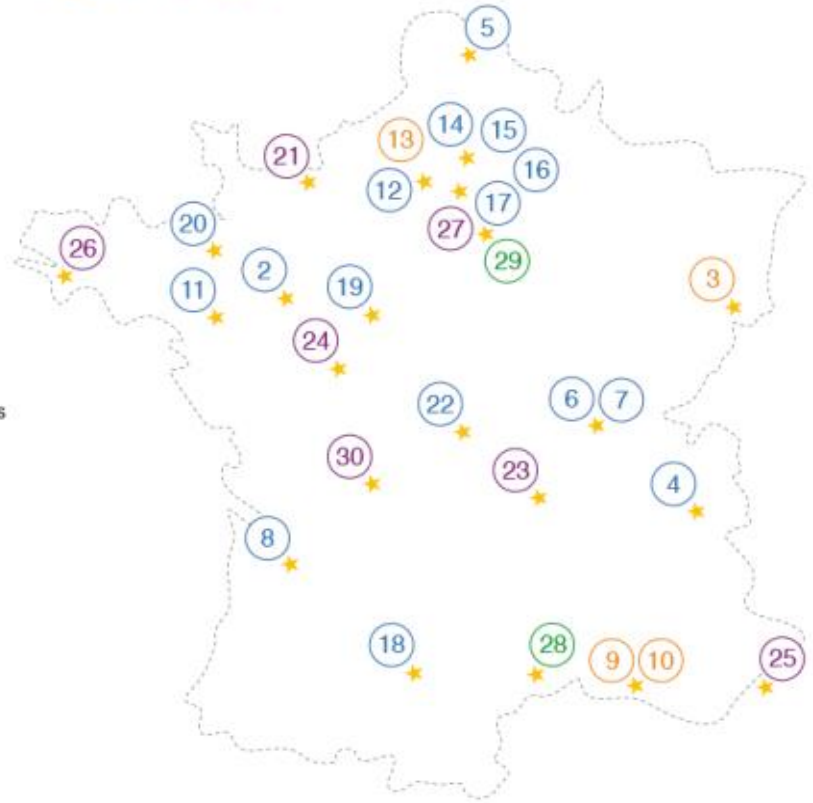
- Le projet engageait en 2012 : 21 unités de greffe dont 6 pédiatriques +15 CRB associés

En 3 ans

33 Unités de greffe | Ouverture 20 12 13 14 15

23 CRB associés ★

Angers	2	
Dijon – Besançon	3	
Grenoble	4	
Lille adulte + pédiatrie	5	
Lyon pédiatrie	6	CRB Lyon
Lyon adulte	7	
Bordeaux adulte + pédiatrie	8	
Marseille pédiatrie	9	CRB Marseille
Marseille adulte	10	
Nantes adulte + pédiatrie	11	
Créteil	12	
Saint-Louis	13	CRB Saint-Louis
Robert Debré	14	
Saint-Antoine	15	
Necker	16	
La Pitié	17	
Toulouse	18	
Tours	19	
Rennes	20	
Caen	21	
Clermont adulte + pédiatrie	22	
Saint-Etienne	23	
Poitiers	24	
Nice	25	
Brest	26	
Percy – Clamart	27	
Montpellier	28	
IGR Villejuif	29	
Limoges	30	



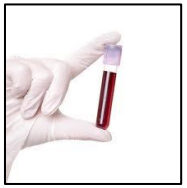
➔ **Plus de 400 acteurs français de la recherche et des soins impliqués**

CRYOSTEM

Organisation générale

Unité de greffe

Gestion des inclusions et prélèvements sanguins



Centre de Ressources Biologiques

Traitements pré-analytiques, cryoconservation et stockage des produits dérivés
(plasma, culots leucocytaires et cellules viables en DMSO)

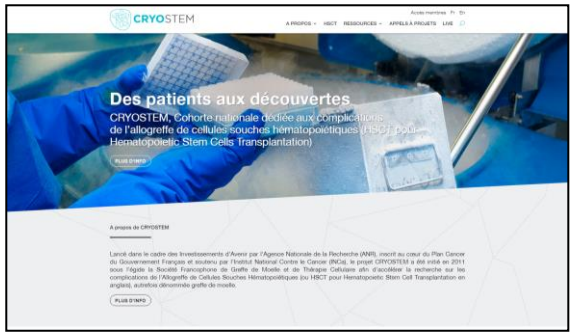
Identifiant unique et données cliniques

Base de données européenne des patients allogreffés

Base de données centralisée

Base de données dédiée CryoStem : centralisation des données biologiques

Rapports d'activité



cryostem.org

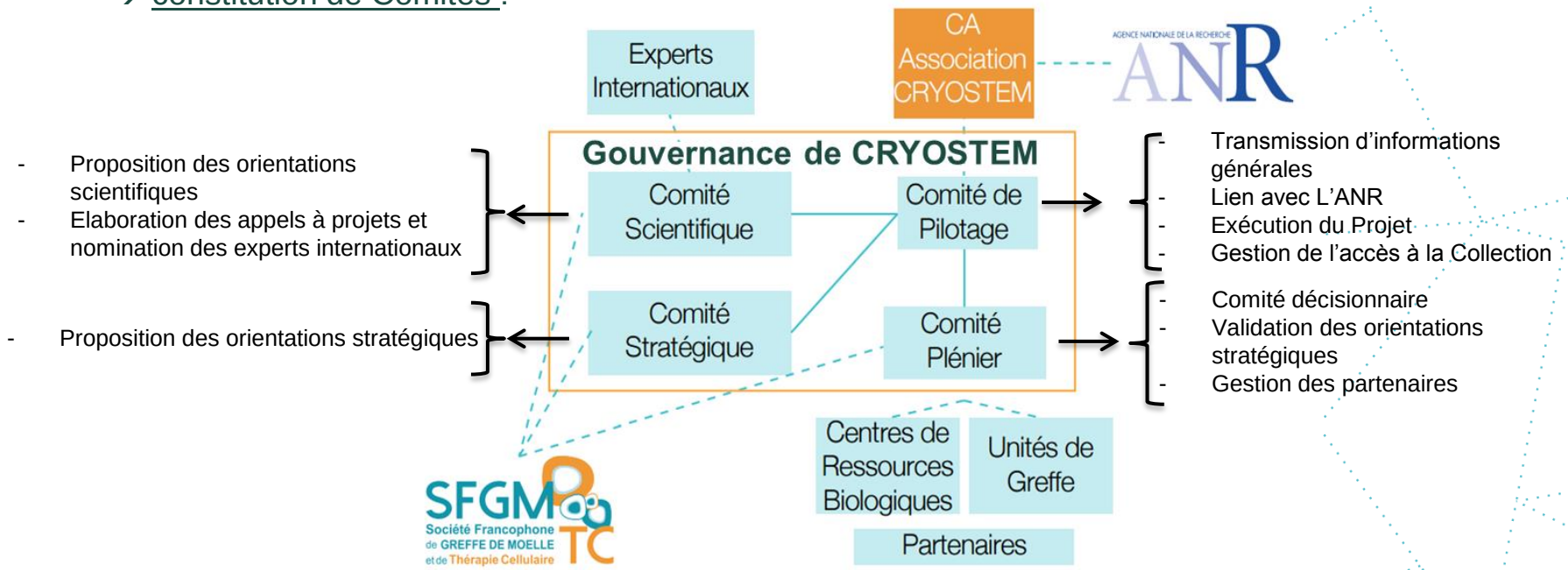
AGENCE NATIONALE DE LA RECHERCHE ANR

INVESTISSEMENTS D'AVENIR

Exigences du fonctionnement en réseau

✓ **Structuration de la Gouvernance**

→ constitution de Comités :

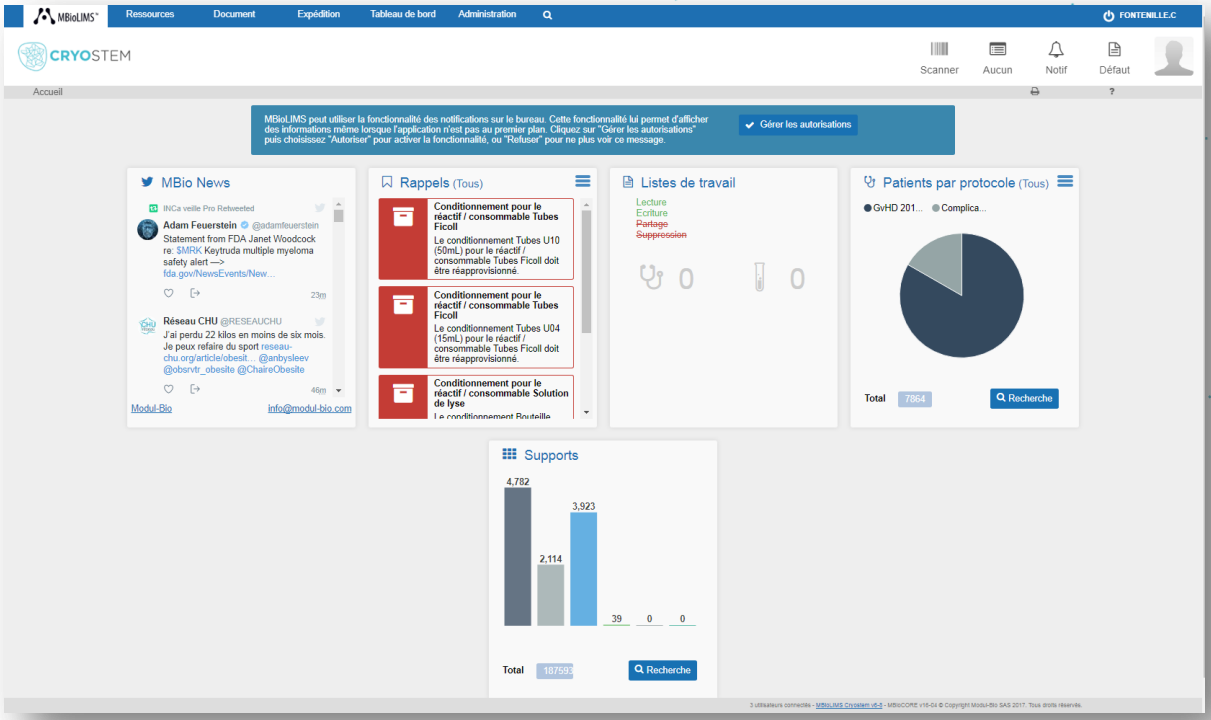


→ Organisation actée par signature d'un contrat de Consortium (sous-seing privé et synallagmatique) impliquant 28 Institutions différentes réparties sur l'ensemble du territoire (21 CHU, 3 unicancer, 2 EFS, 1INSERM et 1Hôpital militaire) et une association loi 1901

CRYOSTEM

Exigences du fonctionnement en réseau

- ✓ **Harmonisation de toutes les pratiques** : prélèvement, traitement, conservation et stockage des échantillons
- ✓ **Communication active :** interne et externe
- ✓ **Centralisation des données de la Collection** : le MBioLims CryoStem



- base développée à façon par la société Modul-Bio
- Commune à tous les centres
- Accès web
- Sécurisée
- Gestion des échantillons et des données associées
- Gestions documentaire
- Gestion des réactifs
- Gestion des mises à disposition
- …

CRYOSTEM

Enjeux

1. **Répondre aux besoins de la Communauté scientifique**

2. **Répondre aux exigences de fonctionnement d'un réseau multi-centrique**

Moyen = mise en place d'une démarche qualité en janvier 2014

Vers une certification ISO 9001 → obtenue en janvier 2015

02.

Organisation du Système Management de la Qualité

Pourquoi la norme ISO 9001 ?

- Norme internationale de management de la Qualité

- Définit les exigences à satisfaire pour répondre à un système de management de la Qualité, centré sur:

- **Les besoins et la satisfaction des « Clients » = utilisateurs de la collection**
- **La motivation et l'engagement de la Direction**
- **La maîtrise des processus**
- **L'amélioration continue**

CRYOSTEM

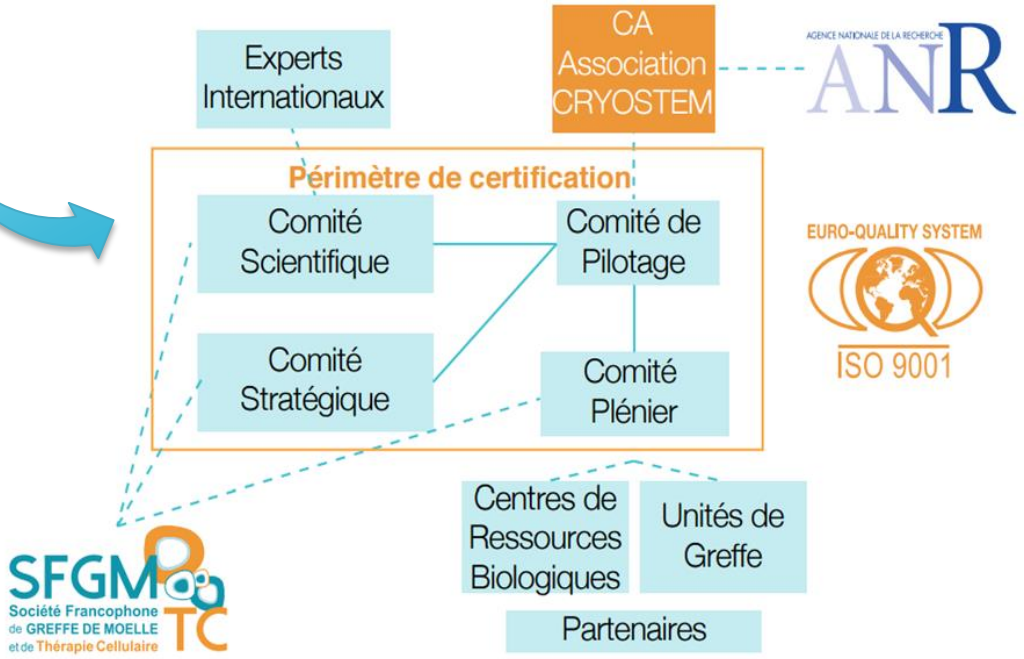
Définition du périmètre de certification

- **Le réseau = 33 unités de greffe + 23 CRB**

Engagés dans le programme d'accréditation JACIE
(Joint Accreditation Committee EBMT-Euro-ISHAGE)

Tous engagés dans une démarche qualité :
- 4 certifiés ISO 9001
- 18 certifiés NF S96-900
- 1 en cours de certification ISO 9001

Limitation du périmètre à l'ensemble des activités de la Gouvernance



Responsabilité de la Gouvernance

- **Engagement de la Direction** → Respect des engagements pris auprès du financeur et veille de l'adéquation des décisions avec la Politique Qualité
- **Respect de la Législation** → Démarches réglementaires effectuées avant tout début d'activité et actualisées en fonction de l'évolution du projet

Démarche	Numéro dossier	Réponse	
		Date	Avis
Autorisation Ministérielle	AC-2011-1420	17/02/2012	Autorisation validée
	AC-2012-1552	05/10/2012	Autorisation validée
	AC-2013-1997	22/03/2014	Autorisation validée
	DC-2014-2312	02/03/2015	Autorisation validée
	Notification de changement de statut juridique et de thématique	21/01/2016	Accord
	Clôture AC-2011-1420		
CPP Sud-Méditerranée I	AC-2011-1420	17/02/2012	Autorisation validée
	AC-2012-1552	05/10/2012	Autorisation validée
	AC-2013-1997	11/12/2013	Autorisation validée
	DC-2014-2312	02/03/2015	Autorisation validée
	Notification de changement de statut juridique et de thématique	06/01/2016	Accord
	Demande de requalification de la Collection pour utilisation des échantillons sous le consentement GvHD aux projets portant sur toutes les complications de l'allogreffe de CSH	29/06/2016	Accord
CCTIRS	n°11-710 puis 11-710bis après modification	09/02/2012	FAVORABLE
CNIL	nz70243374i n°912120	11/06/2012	ACCORD

+ **veille réglementaire active**
(Code de la Santé Publique, Code Civil, Loi Jardé, Directives européennes sur la recherche clinique …)

Responsabilité de la Gouvernance

- **Ecoute des Parties Intéressées** → identification de toutes les P.I. et de leurs exigences (suivi des actions menées, des actions de surveillance et mesure de leur satisfaction)

- **Revue de Direction** → Réunion annuelle regroupant les membres du Comité Plénier : bilan de l'année passée + définition de la Politique et des objectifs Qualité pour l'année à venir

- **Communication** → Interne : primordiale pour une maîtrise du flux des informations données aux membres du réseau, assurer des activités harmonisées, la cohésion du réseau et une remontée d'information au financeur

  ➔ Réunions fréquentes des comités (Comité de Pilotage 1 fois/mois, comité scientifique et stratégique au moins 2 fois/an, Comité plénier annuel), communication par mails active avec suivi)

  → Externe : faire connaitre la cohorte à la communauté scientifique, informer sur le projet toutes le P.I., valoriser. CRYOSTEM fait appel à l'agence de communication ATCG Partners depuis 2016

  ➔ Conférences, Journée scientifique annuelle, cours à l'ESTBB, posters, participation aux congrès …

➔ Développement du site internet : **cryostem.org**

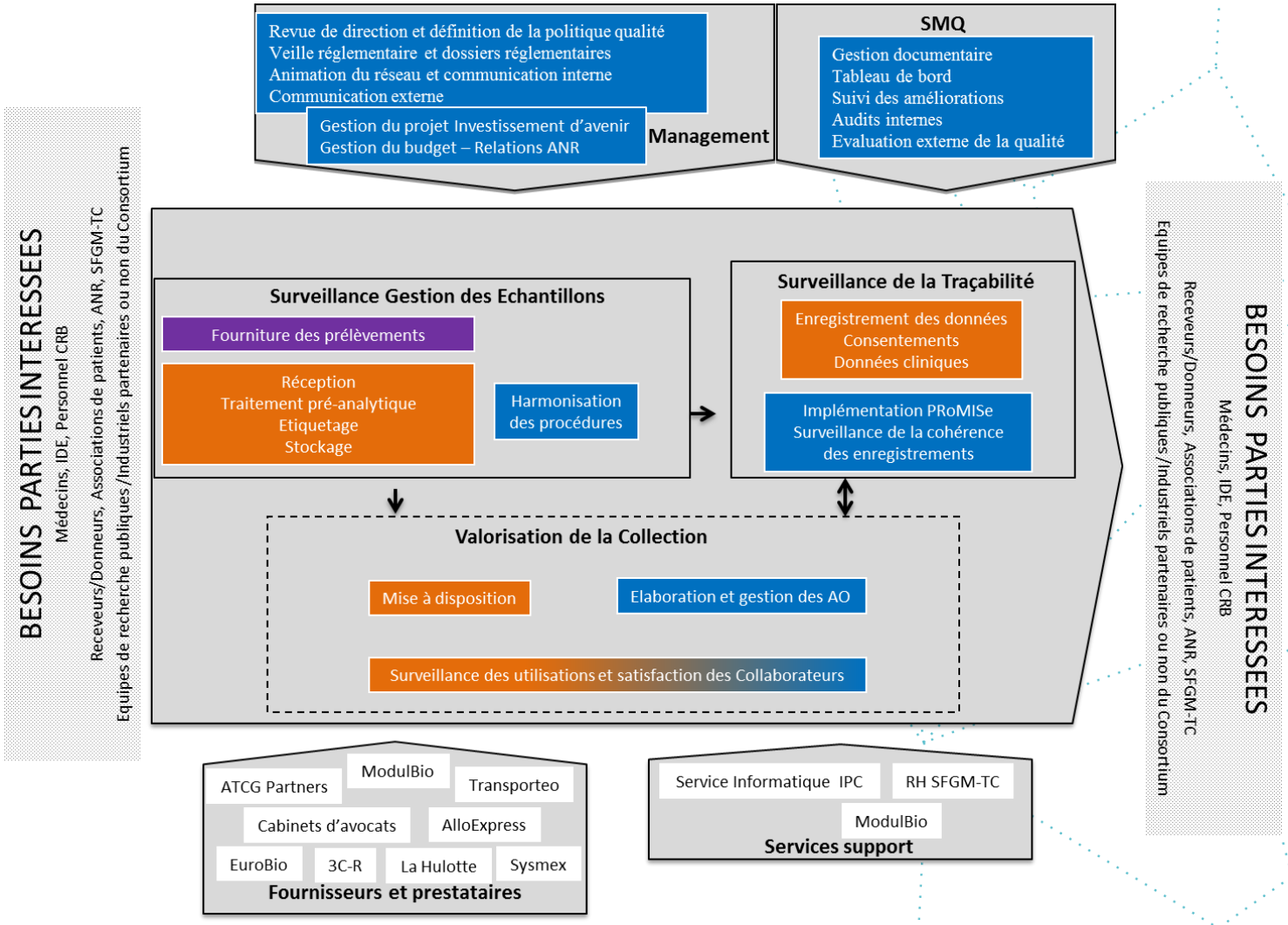
CRYOSTEM

Site internet : cryostem.org

- → **Catalogue interactif** : interopérabilité avec le MBioLims qui permet de donner les chiffres des ressources en temps réel
- → **Accès membres sécurisé** : disponibilité des CR des réunions des différents Comités
- → **Suivi des Appels à Projet, accès aux documents de soumission de projets**

CRYOSTEM

Organisation en processus



CRYOSTEM

Harmonisation des activités

- **UG : activité de prélèvements**
  - → procédures harmonisés
  - →documents imposés et fournis (consentements, notes d'information, fiche de liaison, affiches, flyers)
  - → Enregistrement et traitement des non-conformités

- **CRB: traitement pré-analytique, stockage et déstockage**
  - → Procédures/protocoles harmonisés
  - → Fourniture de réactifs critiques (tubes ficollés, solution de lyse et RPMI)
  - → Enregistrement des données dans la base de données commune, développée à façon, le MBioLims CryoStem (base web, sécurisée)
  - → Enregistrement et traitement des non-conformités

- **Fournisseurs & Prestataires**
  - → Enregistrement des services et établissement de contrats
  - → Choix de fournisseurs commun aux partenaires
  - → Enregistrement et traitement des non-conformités

➔ **Pour chaque activité, mise en place de suivis particuliers**

CRYOSTEM

Mesure, Surveillance et Amélioration

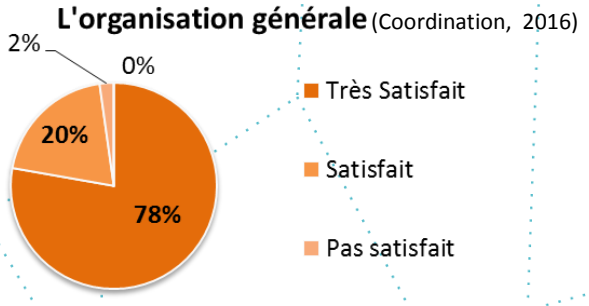
- **A tous les niveaux :**

- Gouvernance (RH, coordination, …)
- Partenaires (gestion du personnel, de la documentation, des équipements)
- Echantillons (qualité échantillons dérivés, réactifs utilisés, …)
- Base de données MBioLims CRYOSTEM (saisie, mise à jour, évolutions, …)
- Utilisateurs de la Collection
- Services support
- Fournisseurs

Mesure, Surveillance et Amélioration

- **Outils et moyens spécifiques développés** :

- Questionnaires de satisfaction :
  - →De la Coordination
  - →Des Utilisateurs
  - →Des participants aux journées organisées (Journée scientifique par exemple)



- Enquêtes :
  - → Des Partenaires (UG/CRB)
  - → Des utilisateurs

- Mise en place d'indicateurs par processus : révisés annuellement pour maintenir leur pertinence en fonction des objectifs qualités, quantifiables année après année

				CONSTAT	TENDANCE	Historique	
Objectf qualité	Libellé de l'indicateur	Résultat attendu	Résultat obtenu en 2016	☺😐☹	↗→↘	2014	2015
Améliorer la récupération des prélèvements de suivi dans les GvH aigüe et chronique	% de receveurs avec a1 sans a2 sur l'ensemble des patients greffés	≤ 10%	5,2%	☺	↗	6,0%	5,4%
	% de receveurs avec c1 sans c2 sur l'ensemble des patients greffés	≤ 10%	2,0%	☺	→	2,0%	1,0%
Limiter le nombre de prélèvements non conformes transmis aux CRB	% de NC enregistrées par les CRB à réception des prélèvements par rapport au nombre total de prélèvements	≤ 1%	0,2%	☺	↗	0,2%	1%
Optimiser le délai de traitement des prélèvements	% de prélèvements traités en moins de 4 heures	≥ 50%	63%	☺	↗	49%	51%
Suivre la consommation des réactifs clés dans la préparation des échantillons	% de réactifs fournis non utilisés	≤25%	53%	☹	→	39%	54%
Garantir le respect inter-centre des protocoles de prélèvements sanguins et de préparation des échantillons	Ratio (nombre de NC enregistrées relatives au non-respect des procédures / nombre de centres)	≤ 1	0,17	☺	↗	0,23	0,32

CRYOSTEM

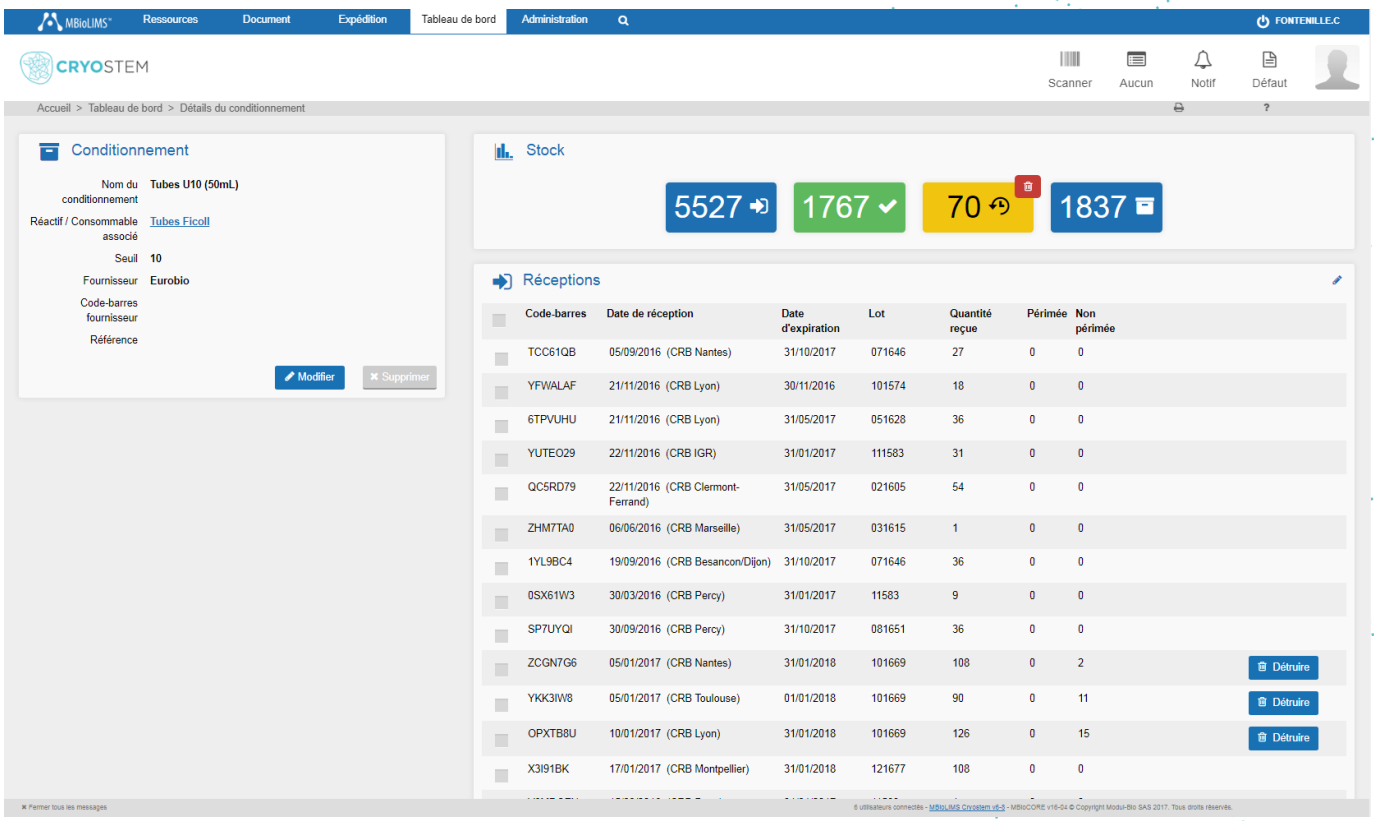
Mesure, Surveillance et Amélioration

- **Outils et moyens spécifiques développés** :

- Mise en place de suivis :

→ Remplissage des fiches de liaison et saisie dans le Lims, effectué par une ARC

→ Des réactifs : commandes/livraisons, péremption, stock et consommation



→ Des Non-Conformités : enregistrement dans chaque processus, suivi de leur résolutions (actions correctives et/ou préventives) et mesure de l'efficacité des actions mises en place à 6 mois

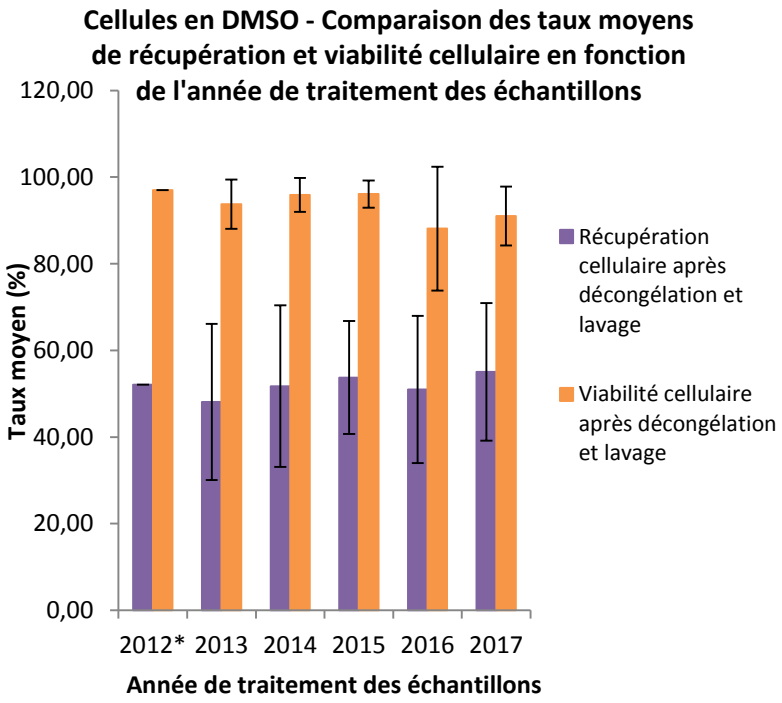
CRYOSTEM

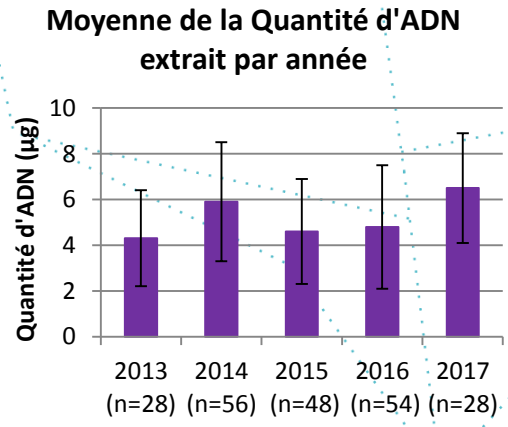
Mesure, Surveillance et Amélioration

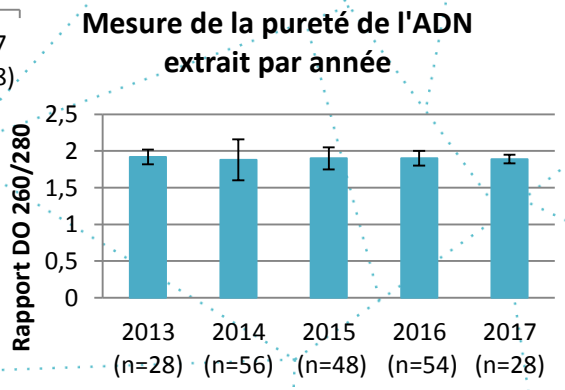
- **Outils et moyens spécifiques développés** :
- Formations du personnel : habilitations à la technique et à l'utilisation du Lims
- Tests Qualité :

→ Annuels, réalisés par les chefs de projets sur des échantillons non-conformes

→ Déstockage dans tous les centres de cellules viables et de culots leucocytaires (non-conformes)







Mesure, Surveillance et Amélioration

- **Outils et moyens spécifiques développés** :

- Audits internes annuels :

→ Réalisés sur site ou par téléphone

3 audits UG/CRB conjoints

2 audits CRB certifiés

→ Sélection principalement sur analyse des NC et réponses aux enquêtes

→ Auditeurs internes formés par CRYOSTEM ou mandature d'auditeurs externes

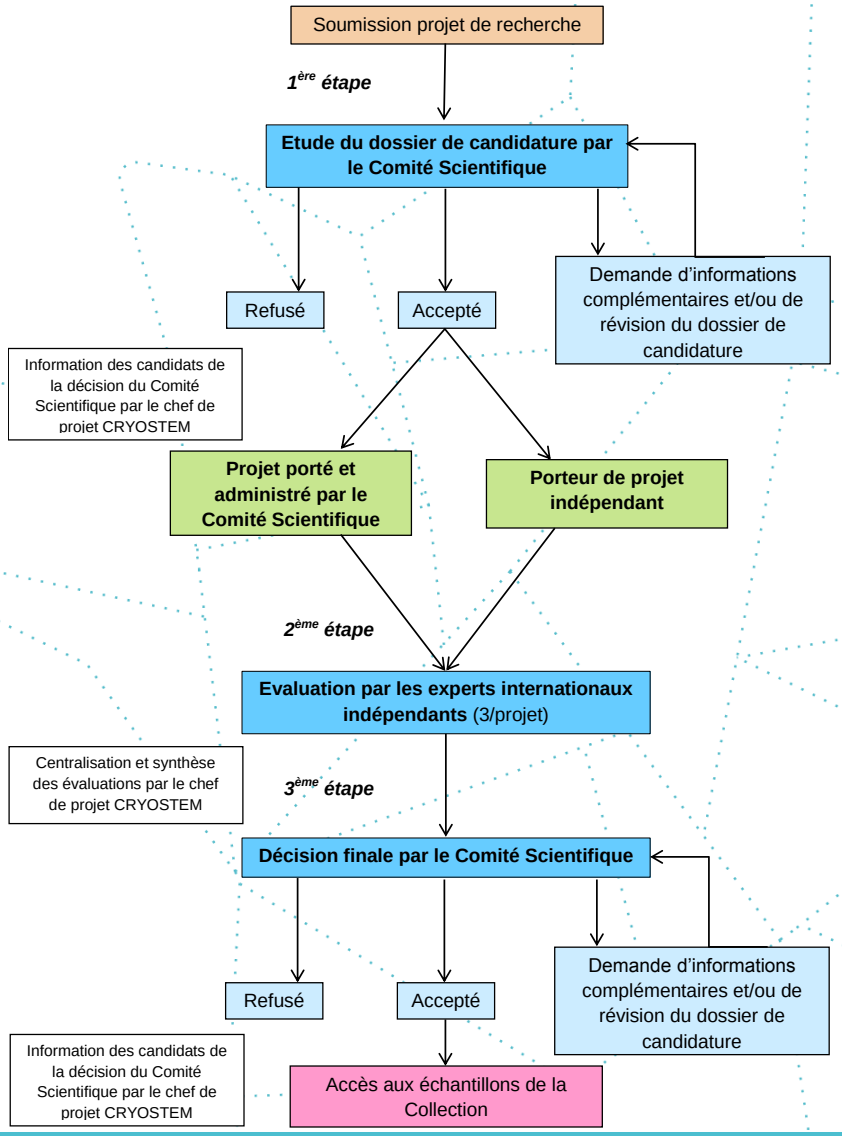
→ Documents modèles fournis : « organisation de l'audit », grilles d'évaluation, engagement de confidentialité, modèle de rapport final

→ Analyse des rapports d'audit et présentation en Comité Plénier

CRYOSTEM

Valorisation de la Collection

- Initiée suite à la levée de l'embargo en avril 2015
- Pendant 3 ans : fonctionnement sous forme d'1 AAP annuel thématique
  → Évolution début 2017 en AAP ouverts avec 4 sessions/an de sélection de projet par le Comité Scientifique
  + possibilité du Comité Scientifique de porter des projets au nom du Consortium
- Documents : dossier de candidature spécifique + Conditions Générales valant Contrat disponibles en versions françaises et anglaises
- Schéma général :



O3.

CRYOSTEM aujourd'hui

Aujourd'hui CRYOSTEM

C'est :

Taux d'inclusion: environ **100 patients / mois**

Plus de **5 100 patients** inclus
Plus de **2 100 donneurs** inclus

↓

CRYOSTEM

↓

Plus de 14 500 prélèvements sanguins
Plus de 170 000 échantillons utilisables pour la recherche
(cellules viables en DMSO, culots secs, plasma)

CRYOSTEM participe à la recherche

Avancées

3 projets de recherche avec phases expérimentales en cours :

#1 Identifier les patients à risque pour la GvHD

Dr Frédéric Vély et Pr Eric Vivier, Laboratoire d'immunologie de la Conception (Marseille) et Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy (CIML)
Etude sur 124 patients (environ 1 000 échantillons)

#2 Limiter les risques de complications

Pr Jean-Hugues Dalle et Dr Sophie Caillat-Zucman, Hôpital Robert Debré (Paris) et laboratoire "Immunité innée chez l'enfant" INSERM (Paris)
Etude sur 55 patients (environ 500 échantillons)

#3 Mieux diagnostiquer et suivre la GvHD

Pr Pierre-Simon Rohrlich et Dr Etienne Daguindau, Hôpital Archet (Nice)
Etude sur 227 patients (500 échantillons)

➔ Sortie d'~2000 échantillons

1 projet de recherche initié pour 2017 ➔ Sortie de ~1500 échantillons
2 projets en cours d'évaluation
Et 6 autres projets en cours de soumission par le Comité Scientifique

➔ Mise à disposition des échantillons bien lancée et active, cohorte « vivante »

CRYOSTEM

04.

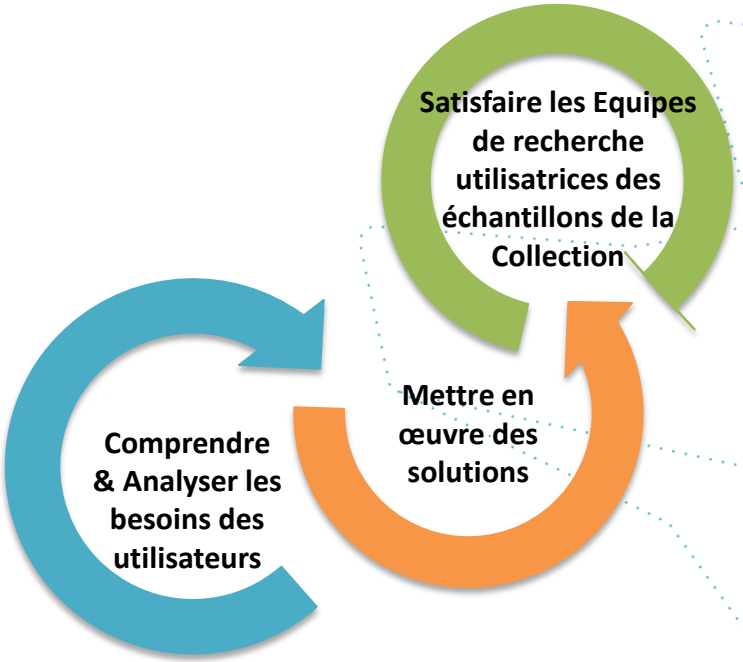
Conclusion

Conclusion

Certification ISO 9001 de la Gouvernance de CryoStem = Certification de la coordination du projet

Conclusion

→ Principe du SMQ



Mise à disposition d'échantillons homogènes et de qualité satisfaisante

Enquêtes, réclamations, bibliographie…

CRYOSTEM

Conclusion

Les bénéfices de la Certification ISO 9001 sont multiples au regard des investissements requis:

Bénéfices internes
Mieux comprendre les enjeux pour mieux s'adapter
Anticiper les risques
Impliquer les équipes autour d'un projet commun
Mesurer la performance et les progrès
Optimiser le fonctionnement interne grâce à l'amélioration continue
Homogénéiser les pratiques au sein de l'organisation
Développer les compétences des collaborateurs
Réduire les coûts

EXIGENCES

PERFORMANCE

RECONNAISSANCE

CONFIANCE

Bénéfices externes
Offrir des produits et des services en adéquation avec les exigences des utilisateurs
Améliorer la satisfaction des utilisateurs
Renforcer la confiance des parties intéressées (partenaires, fournisseurs, utilisateurs, financeurs…)
Valoriser et faire reconnaître l'engagement qualité de l'organisation

CRYOSTEM

Conclusion

Enjeu double d'une Certification ISO 9001 dans une cohorte multi-centrique :

- **Enjeu organisationnel**

→ Oblige une structuration de toute l'organisation décomposée en processus/procédures/protocoles

→ Permet de repérer les dysfonctionnements, les méthodes inutiles/inefficaces, combler les insuffisances

→ Permet un suivi des objectifs via des indicateurs spécifiques

➔ Vise une amélioration continue = outil de progrès

- **Enjeu stratégique**

→ Délivrée par des organismes indépendants

→ Reconnue en France et à l'international (référentiel ISO 9001 en application de la norme NF S 96-900 pour guide métier)

→ Garantie du respect des exigences des normes reconnues dans un domaine spécifique

→ Garantie de qualité et de sécurité des produits pour les futurs utilisateurs

➔ Elément à promouvoir et à mettre en évidence dans la communication

➔ La Certification ISO 9001 = rôle clé dans le succès et la cohésion d'un réseau

CRYOSTEM

La force du Collectif

Merci de votre attention

Pr. Régis Peffault de Latour
Coordinateur

Claire Fontenille
Chef de projet
claire.fontenille@cryostem.org

Dr. Boris Calmels
Coordinateur

Emilie Robert
Chef de projet
emilie.robert@cryostem.org

Tél. 04 91 22 34 37 | Fax 04 91 22 36 59
cryostem.org