



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



ECOLE DOCTORALE « BIOLOGIE-SANTÉ-ENVIRONNEMENT »

Thèse

Présentée et soutenue publiquement pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Mention : « **Sciences de la vie et de la santé** »

par **Olivia CAUNDAY**

**EVALUATION DE LA QUALITÉ DES SOINS : APPROCHE PAR
INDICATEUR DANS LES CENTRES EUROPÉENS DE GREFFE
DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES ACCRÉDITÉES
JACIE**

Soutenue le 27 mars 2012

Membres du Jury :

Rapporteurs :	Professeur Jean Jacques LATAILLADE Professeur Jean Hugues TROUVIN	PU-PH, Percy PU-PH, Paris René Descartes
Directeur de thèse :	Professeur Jean François STOLTZ	PU-PH, Lorraine
Co-directeur de thèse:	Professeur Christian CHABANNON	PU-PH, IPC Marseille
Invitée :	Professeur Danièle BENSOUSSAN	PU-PH, Lorraine

UMR 7561 CNRS-UHP et FR 3209- Biopôle

Faculté de Médecine-9 avenue de la Forêt de Haye- BP. 184- 54505 Vandœuvre les Nancy cedex

*A mes parents,
A mes frères,
En mémoire de ma grand-mère,*

Au terme de ce travail, je tiens avant tout à adresser mes remerciements sincères et chaleureux à tous ceux qui m'ont aidée au cours de sa réalisation.

Je tiens tout d'abord à manifester toute ma gratitude à Monsieur le Professeur **Jean François STOLTZ**, Directeur de la thèse, qui m'a permis de réaliser ce travail. Je lui suis très reconnaissante pour la confiance et le soutien témoignés.

Je tiens à exprimer toute ma profonde reconnaissance à Monsieur le Professeur **Christian CHABANNON**, co-Directeur de la thèse, qui m'a soutenue et motivée pendant ces 4 années. Je le remercie très sincèrement de la disponibilité, de la patience, et des précieux conseils qu'il m'a prodigués.

Je suis très sensible à l'honneur que me font Monsieur le Professeur **Jean Hugues TROUVIN** et Monsieur le Professeur **Jean Jacques LATAILLADE**, d'accepter d'être rapporteurs de ce mémoire.

Je remercie très sincèrement Madame le Docteur **Odette AGULLES**, Correspondant Local de Biovigilance du CHU de Nancy, pour ses nombreux conseils durant ces 4 années. Je la remercie tout particulièrement pour son soutien moral et son aide pour la rédaction de ce rapport.

Grand merci à **Eoin Mac GRATH**, JACIE Executive Officer, pour son aide dans l'élaboration et la collecte des résultats de l'enquête européenne auprès des centres. Cette partie du travail aurait difficilement abouti sans sa collaboration.

Merci également à Madame le Docteur **Fabienne EMPEREUR** du Service Epidémiologie et Evaluations cliniques du CHU de Nancy pour les consultations statistiques qu'elle a bien voulu m'accorder. Ses conseils m'ont permis de synthétiser les données et de présenter les résultats actuels.

Grand merci à Monsieur **Nicolas BIROUSTE**, Responsable Développement Santé à l'AFNOR, pour sa disponibilité et ses précieux conseils sur l'analyse des résultats obtenus.

Merci à Mademoiselle **Emilie ROYANT**, Infographiste à la Direction de la Communication du CHU de Nancy pour le très bon travail de représentation de la cartographie des processus. Je lui suis très reconnaissante du temps et de la rapidité avec lesquels elle a répondu à la demande.

Merci également à Monsieur le Professeur **Noël MILPIED**, Président de la SGM-TC et à Madame le Docteur **Catherine FAUCHER**, Commission JACIE France pour la confiance et le soutien qu'ils m'ont accordés par la diffusion de l'enquête au niveau national et l'établissement de l'annuaire JACIE Francophone.

Mes remerciements vont aussi à **Isabelle BEIER et Estelle PETRI**, Secrétaires à l'UTCT. Isabelle : pour le temps et la patience qu'elle a consacrés pour la création et mise en forme de l'annuaire JACIE Francophone et Estelle : pour son aide précieuse de mise en forme de ce rapport.

Merci à Madame le Professeur **Danièle BENSOUSSAN**, personne responsable de l'UTCT du CHU de Nancy, qui m'a recruté à mon poste actuel, pour sa gentillesse et sa disponibilité à mon égard.

Je tiens à remercier particulièrement Madame le Docteur **Béatrice PANTERNE**, DLC- AFSSaPS, pour ses précieux conseils et son amitié.

Une pensée toute particulière à ma très chère **Lamia** qui m'a soutenue et encouragée durant ces 4 années. Son amitié m'a été très précieuse.

Enfin mes remerciements vont également vers tous mes collègues de l'UTCT : **Véronique, Catherine, Valérie, Stéphanie, Brigitte S, Vanessa, Virginie, Coralie, Kévin, Brigitte F et Laureline.**

Merci également à tous mes amis et collègues pour leur soutien et leur présence à ma soutenance: **Anne, Catherine, Jeanine, Micheline, Lina, Nathalie, Olivier, Frédéric, Nadine, Fabienne, Myriam, Brigitte, Sima, Christine et Laurence...**

TABLE DES MATIERES

LISTE DES PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS	7
COMMUNICATIONS ORALES ET AFFICHEES.....	8
LISTE DES ABREVIATIONS.....	9
LISTE DES FIGURES	12
LISTE DES TABLEAUX.....	14
INTRODUCTION GENERALE	15
ETUDES BIBLIOGRAPHIQUES.....	17
I GREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES (CSH).....	17
1. Sources de CSH	17
2. Autogreffe de CSH	18
.I.2.1. Généralités.....	18
.I.2.2. Processus de l'autogreffe de CSH.....	19
3. Allogreffe de CSH	21
.I.3.1. Généralités.....	21
.I.3.2. Processus de l'allogreffe de CSH.....	22
4. Influence de la source de CSH sur le devenir du patient transplanté.....	24
II ANALYSE DES RISQUES AU DECOURS DES GRANDES ETAPES DE LA GREFFE DE CSH24	
1. Risques liés aux caractéristiques cliniques et biologiques du donneur et du receveur	24
.II.1.1. Clinique.....	24
.II.1.1.1. Processus Autogreffe	24
.II.1.1.1.1. Chimiothérapie intensive.....	25
.II.1.1.1.2. Effets secondaires à long terme	25
.II.1.1.2. Processus Allogreffe	25
.II.1.1.2.1. Indication de la greffe	25
.II.1.1.2.2. Sélection et compatibilité du donneur	26
.II.1.1.2.3. Complications des allogreffes.....	27
.II.1.1.2.3.1. Rejet.....	27
.II.1.1.2.3.2. Maladie du greffon contre l'hôte (GVHD).....	27
.II.1.1.2.4. Complications infectieuses	28
.II.1.2. Prélèvement de CSH.....	28
.II.1.2.1. Première source : le sang périphérique par cytophérèse.....	28
.II.1.2.1.1. Prélèvement de CSP.....	28
.II.1.2.1.2. Echec de mobilisation/prélèvement.....	30
.II.1.2.2. Deuxième source : la moelle osseuse.....	30
.II.1.2.3. Troisième source : le sang placentaire	31
.II.1.3. Risques transfusionnels	32
.II.1.4. Effets indésirables en biovigilance	33
2. Risques liés à l'organisation de l'activité	34
.II.2.1. Clinique	34
.II.2.1.1. Processus Allogreffe	34
.II.2.1.1.1. Sélection et compatibilité du donneur	34
.II.2.2. Prélèvement de CSH.....	35
.II.2.2.1. Première source : le sang périphérique par cytophérèse.....	35
.II.2.2.1.1. Gestion en amont du prélèvement.....	35
.II.2.3. Transformation.....	36
.II.2.3.1. Risques liés à la manipulation du produit de thérapie cellulaire (PTC).....	36
.II.2.3.2. Risques liés aux étapes de congélation/cryopréservation	37
.II.2.3.3. Risques liés aux étapes de décongélation et distribution	38
.II.2.4. Infections nosocomiales.....	38
.II.2.4.1. Infection du site opératoire.....	38
.II.2.4.2. Infection liée à l'environnement.....	38

.II.2.5.	Incidents de biovigilance	39
III	DEMARCHES D'ACCREDITATION JACIE	41
1.	But de la démarche.....	41
2.	JACIE et le plan de management de la qualité.....	41
3.	Champ d'application	42
4.	Modalités d'accréditation	47
5.	Evaluation de l'impact de l'accréditation JACIE sur les centres	48
IV	OUTIL D'EVALUATION DES SOINS : INDICATEUR QUALITE.....	48
1.	Définition d'un indicateur	49
2.	Type d'indicateurs dans le domaine de la santé	50
3.	Le choix des indicateurs	51
.IV.3.1.	Les qualités d'usage	53
.IV.3.1.1.	la simplicité	53
.IV.3.1.2.	la représentativité.....	54
.IV.3.1.3.	l'opérationnalité.....	54
.IV.3.2.	Les qualités métrologiques	54
.IV.3.3.	Les qualités systémiques.....	55
4.	Méthodologie de conception d'un indicateur.....	55
5.	Evaluation des soins dans les établissements de santé	60
	OBJECTIFS DU TRAVAIL.....	63
	MATERIELS ET METHODES.....	64
I	INTRODUCTION.....	64
II	ENQUETE INITIALE	64
1.	Elaboration du questionnaire	64
2.	Etude française	66
.II.2.1.	Création de l'annuaire des centres accrédités JACIE France	66
.II.2.2.	Choix du support et conception de l'enquête	68
3.	Etude européenne.....	75
.II.3.1.	Choix du support du questionnaire.....	75
.II.3.2.	Approches des centres accrédités	82
III	ENQUETE COMPLEMENTAIRE.....	83
1.	Conception du questionnaire	83
2.	Interrogation des centres français et européens.....	84
IV	METHODE D'ANALYSE DES DONNEES	84
1.	Analyse descriptive des centres	84
.IV.1.1.	Taux de réponse	84
.IV.1.2.	Profil du répondant.....	84
2.	Analyse des indicateurs recueillis	85
.IV.2.1.	Liste des indicateurs	85
.IV.2.2.	Evaluation de la conception des indicateurs.....	85
.IV.2.3.	Evaluation subjective des indicateurs par les centres	86
.IV.2.4.	Mesure de l'impact de la mise en place de la démarche JACIE.....	86
3.	Cartographie du processus de greffe de CSH	86
	RESULTATS.....	89
I	DONNEES DESCRIPTIVES SUR LES CENTRES ACCREDITES JACIE INTERROGES ..	89
1.	Etude française	89
.I.1.1.	Taux de réponse.....	89
.I.1.2.	Profil du répondant	89
2.	Etude européenne.....	90
.I.2.1.	Taux de réponse.....	90
.I.2.2.	Profil du répondant	91
II	ANALYSE DES INDICATEURS RECUEILLIS AU COURS DES DEUX ETUDES	92
1.	Liste des indicateurs.....	92
2.	Evaluation de la conception des indicateurs	98
3.	Mesure de l'impact de la mise en place de la démarche JACIE.....	104

III	CARTOGRAPHIE DES PROCESSUS DE GREFFE DE CSH.....	107
1.	Positionnement des indicateurs mis en place pour JACIE.....	107
2.	Positionnement des indicateurs selon leur type.....	108
<i>DISCUSSION</i>		<i>115</i>
I	Description des centres et des répondants	115
II	Description des indicateurs	116
III	Conception et utilisation des indicateurs	118
IV	Mesure de l'impact de la démarche qualité JACIE	123
V	Evaluation des soins selon une approche par indicateur.....	124
<i>CONCLUSION-PERSPECTIVES.....</i>		<i>128</i>
<i>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</i>		<i>129</i>

LISTE DES PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS

Article 1 :

Regulatory aspects of cellular therapy product in Europe: JACIE accreditation in a processing facility

Olivia CAUNDAY, Danièle BENSOUSSAN, Véronique DECOT, Pierre BORDIGONI, Jean François STOLTZ

Bio-Médical Materials and Engineering 2009; 19: 373-379

Article 2 :

JACIE fête son dixième anniversaire. Utilité de la mise en place d'une démarche de management de la qualité appliquée à la greffe de cellules souches

Olivia CAUNDAY, Catherine FAUCHER, Noel MILPIED, Christian CHABANNON

Medecine sciences 2010; 26: 652-654

Article 3:

Identification, categorization and mapping of indicators used by JACIE-accredited European stem cell transplantation programs reveals an uneven distribution and coverage of processes

Olivia CAUNDAY, Odette AGULLES, Eoin Mc GRATH, Fabienne EMPEREUR, Jean François STOLTZ, Christian CHABANNON

Soumis (Bone Marrow Transplantation)

Article 4:

French and European regulation of tissue and cell therapy

Olivia CAUNDAY, Stéphanie BULTEL, Véronique DECOT, Danièle BENSOUSSAN, Jean François STOLTZ

Bio-Medical Materials and Engineering 2012 (sous presse)

COMMUNICATIONS ORALES ET AFFICHEES

- Congrès de l'EBMT (European Bone Marrow Transplantation) – 2010 Vienne (Autriche)- Communication Orale
- Congrès de l'ISBT (International Society for Blood Transfusion) – 2010 Berlin (Allemagne)- Communication Orale
- Journée de l'Ecole Doctorale BioSE de Nancy – 2011- Poster
- Congrès de l'EBMT session « Regulatory issues »- 2012 Genève (Suisse)- Poster

LISTE DES ABREVIATIONS

AFNOR : Agence Française de NORmalisation

AFSSaPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMDE : Analyse des Modes de Défaillances

AMDEC : Analyse des Modes de Défaillances et de Criticité

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé

ARS : Agence Régionale de la Santé

ASBMT: *American Society of Blood and Marrow Transplantation*

CGR : Concentré Globules Rouge

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CMV : CytomégaloVirus

CNT : Cellules Nucléées Totales

COMPAQH : Coordination pour la Mesure de la Performance et l'Amélioration de la Qualité Hospitalière

CP : Concentré Plaquettaire

CQE : Contrôle Qualité Externe

CSH : Cellules Souches Hématopoïétiques

CSP : Cellules Souches Périphériques

EBMT: *European and Bone Marrow Transplantation*

EFI: *European Federation for Immunogenetics*

EIs: Evènement Indésirables

EIG : Evénements Indésirables Graves

ENEIS : Enquête Nationale sur les Evénements Indésirables Graves associés aux Soins

EPP : Evaluation des Pratiques Professionnelles

DREES : Direction de la Recherche des Etudes de l'Evaluation et des Statistiques

FACT: *Foundation for the Accreditation of Cell Therapy*

FDA: *Food and Drug Administration*

G-CSF: Granulocyte Growth Factor

GVH :Graft versus Host

GVHD : Graft versus Host Disease

HAS : Haute Autorité de Santé

HLA : Human Leukocyte Antigen

HTA : Hypertension Artérielle

HvG : *Host versus Graft effect*

ICTB : Incident Transfusionnel par Contamination Bactérienne

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

ISCT: *International Society of Cellular Therapy*

ISO: *International Organization for Standardization*

JACIE: Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT

LBM : Laboratoire de Biologie Médicale

MO : Moelle Osseuse

MSP : Maîtrise Statistique des Processus

NF : Norme Française

NR : Non Renseigné

PCR : *Polymerase Chain Reaction*

PHRC : Programme Hospitalier de Recherche Clinique

PNN : Polynucléaires Neutrophiles

PTA : Produit Thérapeutique Annexe

PTC : Produit de Thérapie Cellulaire

PSL : Produit Sanguin Labile

PSM : Poste de Sécurité Microbiologique

QRM : *Quality Risk Management*

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RMM : Revue Morbi-Mortalité

SFGM-TC : Société Française de Greffe de Moelle- Thérapie Cellulaire

USP : Unité de Sang Placentaire

UTC : Unité de Thérapie Cellulaire

VVC : Voie Veineuse Centrale

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Logigramme du processus de l'autogreffe de CSH.....	p 19
Figure 2 : Logigramme du processus de l'allogreffe de CSH.....	p 22
Figure 3 : Evolution annuelle de la répartition annuelle des EIs impliquant des cellules, par catégorie d'EIs, entre le 1 ^{er} janvier 2004 et le 31 décembre 2007.....	p 32
Figure 4 : Répartition des EIs déclarés par catégorie de greffon entre 2007 et 2010.....	p 32
Figure 5 : Evolution annuelle de la répartition annuelle des incidents impliquant des cellules, par catégorie d'incident, entre le 1 ^{er} janvier 2004 et le 31 décembre 2007.....	p38
Figure 6 : Répartition des incidents déclarés par catégorie de greffon entre 2007 et 2010.....	p39
Figure 7 : Rôle des indicateurs dans la Roue de Deming.....	p48
Figure 8 : Méthode de construction d'un indicateur selon la FDX 50-171.....	p 55
Figure 9 : Méthodes utilisables dans le cadre de l'évaluation de la qualité des soins.....	p 59
Figure 10 : Extrait de l'Annuaire JACIE Francophone.....	p 66
Figure 11 : Modèle de la cartographie des processus de la greffe de CSH.....	p 86
Figure 12 : Profil des personnes interrogées dans les centres accrédités en France.....	p87
Figure 13 : Nombre de centres dans les autres pays européens ayant répondu à l'enquête sur le nombre de centres interrogés.....	p 89
Figure 14 : Profil des personnes interrogées dans les centres accrédités des autres pays européens.....	p 90
Figure 15 : Proportion des indicateurs JACIE recueillis associés à une autre démarche qualité.....	p 95
Figure 16 : Recensement des autres types de démarches associées à la démarche JACIE.....	p 95
Figure 17 : Principaux modes de présentation des indicateurs.....	p 98
Figure 18 : Principaux modes de collecte des indicateurs	p 99
Figure 19 : Principaux modes de fréquence d'exploitation des indicateurs.....	p 100

<u>Figure 20</u> : Proportion d'indicateurs évalués comme étant adapté à l'objectif visé.....	p 100
<u>Figure 21</u> : Répartition des indicateurs fiables par type de cause.....	p 101
<u>Figure 22</u> : Répartition des indicateurs non fiables par type de cause.....	p 102
<u>Figure 23</u> : Positionnement des indicateurs JACIE au sein des processus de la greffe de CSH.....	p 105
<u>Figure 24</u> : Positionnement des indicateurs JACIE par type au sein des processus de la greffe de CSH.....	p 107

LISTE DES TABLEAUX

<u>Tableau 1</u> : Format de présentation de l'enquête européenne.....	p 79
<u>Tableau 2</u> : Format du questionnaire de l'enquête complémentaire.....	p 81
<u>Tableau 3</u> : Liste des indicateurs recueillis classés par ordre croissant de fréquence.....	p 94
<u>Tableau 4</u> : Identification des mots clés associés aux objectifs des indicateurs sur le thème de l'amélioration de la qualité.....	p 97
<u>Tableau 5</u> : Identification des mots clés associés aux objectifs des indicateurs sur le thème de la gestion des risques.....	p 98
<u>Tableau 6</u> : Recensement par type des bénéfices quantifiables obtenus par les centres accrédités JACIE.....	p 103
<u>Tableau 7</u> : Recensement par type des bénéfices qualitatifs obtenus par les centres accrédités JACIE.....	p 104

INTRODUCTION GENERALE

La définition de la qualité des soins a été proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé. Celle-ci précise que « chaque patient doit recevoir la combinaison d'actes diagnostiques et thérapeutiques qui lui assurera le meilleur résultat en terme de santé, conformément à l'état actuel de la science médicale, au meilleur coût pour un même résultat, au moindre risque iatrogène et pour sa plus grande satisfaction en terme de procédures, de résultats et de contacts humains, à l'intérieur du système de soins » (Vergnenègre, 2006).

L'évaluation de la qualité des soins est devenue incontournable dans le monde médical. Ses objectifs peuvent cependant différer en fonction de la perspective selon laquelle cette évaluation est conduite. Le choix de la perspective va conduire à la définition et à la hiérarchisation des critères de jugement (cliniques, qualité de vie, économiques). Le jugement sera bien sûr différent selon que l'on se place du point de vue du système de santé (le gouvernant), le payeur, un établissement de santé, un service hospitalier, un soignant, un patient ou si, dans un objectif plus général on envisage cette évaluation dans le champ de la santé publique. Cette perspective pourra influencer sur une approche collective de l'évaluation ou une approche individuelle, notions que l'on retrouve dans l'Evaluation des Pratiques Professionnelles (EPP). Le concept d'évaluation de la qualité des soins était apparu aux Etats-Unis en 1920, mais c'est surtout après la seconde guerre mondiale qu'il s'est développé dans ce pays et au Canada, ainsi qu'au Royaume-Uni. Des développements récents, législatifs, ont modifié l'organisation nationale de l'évaluation de la qualité des soins en France, en créant la Haute Autorité de Santé (HAS) qui a comme mission d'améliorer la qualité des soins en établissements de santé par la mise en œuvre de la certification des établissements de santé et l'évaluation des pratiques professionnelles (EPP). La mise en place de l'accréditation des médecins et des équipes médicales a eu comme conséquence de développer une dynamique d'évaluation dans les établissements et des programmes d'amélioration de la qualité et de la gestion des risques.

Indépendamment de ces démarches pilotées par des pouvoirs publics, des professionnels de santé, au sein de leurs établissements respectifs ou bien dans des établissements partageant des préoccupations communes ont réfléchi à l'amélioration et à l'harmonisation de leurs pratiques en utilisant des démarches « qualité ». Ces démarches sont plus souvent centrées autour de prise en charges spécifiques et nécessitant une performance technique. Lorsqu'elles impliquent plusieurs équipes, elles sont généralement l'occasion d'harmonisation et de standardisation des pratiques.

En onco-hématologie, l'accréditation européenne JACIE (Joint Accreditation Committee of International Society for Cellular Therapy and European Bone Marrow Transplantation) a été reconnue par l'arrêté du 3 avril 2009 relatif au contenu du document d'évaluation des activités de greffes d'organes et de greffes de cellules hématopoïétiques, comme étant un outil d'évaluation des pratiques professionnelles.

In fine l'ensemble de ces démarches est complémentaire. Toutes relèvent d'un souci d'amélioration de la qualité de la prise en charge des patients en améliorant le parcours ou processus de soins.

I GREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES (CSH)

La transplantation de CSH est assurée pratiquement par la ré-injection intraveineuse de produits cellulaires enrichis en CSH, dans le but de rétablir la fonction médullaire chez un patient ayant une moelle osseuse détruite par un traitement intensif pour le traitement d'une pathologie tumorale, notamment une hémopathie maligne, ou une moelle osseuse défectueuse dans le cas d'une aplasie médullaire, d'un déficit immunitaire primitif ou d'une anomalie constitutionnelle grave de l'hématopoïèse ou d'un système enzymatique. Il y a lieu, aujourd'hui, de ne plus parler de « greffe de moelle osseuse » mais de « greffe de CSH » dans la mesure où, d'une part, seules les cellules souches sont « intéressantes » en matière de greffe, et d'autre part la majorité des greffes sont réalisées à partir de CSH issues du sang périphérique et, pour un nombre croissant, issues du sang placentaire (Martin et al, 2009). En 2010, les CSH issues de moelle osseuse ont été utilisées dans 31.2% des greffes, tandis que celles issues du sang périphérique concernaient 56.2% des transplantations et que 12.6% des patients recevaient un greffon issu de sang placentaire.

1. Sources de CSH

- les cellules souches médullaires

Jusqu'à la fin des années 1980, la moelle osseuse était l'unique source de CSH. Depuis, deux nouvelles sources sont exploitées, ayant chacune des avantages et des inconvénients.

- les cellules souches périphériques

Kessinger et al, 1988. montrent que le sang contient suffisamment de cellules souches périphériques pour permettre la prise de greffe après un conditionnement myeloablatif. Les applications concernent d'abord le domaine des autogreffes. De nombreux travaux montrent que les cellules souches mobilisées par le facteur de croissance G-CSF permettent une prise de greffe plus rapide que sans cette mobilisation (Juttner et al, 1990). Les CSH d'origine périphérique sont donc, depuis, de plus en plus utilisées pour les greffes allogéniques (Schmitz et al, 1995).

- les cellules souches issues du sang placentaire

L'utilisation de ces cellules dans les transplantations est suggérée en 1989 par Broxmeyer et al ; la première greffe réussie, réalisée chez un enfant avec une anémie de Fanconi, est rapportée la même année par Gluckman. Plus de 10000 de ces greffes ont été réalisées à ce jour, à partir de donneurs apparentés ou non, chez l'enfant (Wagner et al, 2002 ; Locatelli et al, 2003) comme chez l'adulte

(Rocha et al, 2004, Laughlin et al, 2004). Ces cellules sont aisées à recueillir et disponibles facilement grâce à leur possible cryoconservation. Un certain degré d'incompatibilité HLA est accepté au regard du risque de GVH.

- Deux types de dons sont identifiés :

- o Les dons intrafamiliaux, géno-identiques, sont préférés chaque fois que possible. Ils reposent sur la recherche d'un donneur membre de la fratrie du patient, et présentant une compatibilité en terme d'histocompatibilité permettant une réalisation de la greffe. Le don peut être médullaire, ou bien issu du sang périphérique et, plus rarement, issu du sang placentaire à l'occasion de la naissance d'un frère ou d'une sœur du patient dont on aura vérifié après la naissance, l'histocompatibilité.
- o Les dons provenant de personnes en dehors du contexte familial ou dons phéno-identiques.

2. Autogreffe de CSH

.1.2.1. Généralités

Une greffe autologue ou autogreffe est une greffe durant laquelle un patient reçoit sa propre moelle et/ou ses propres CSH périphériques collectées et cryopréservées pendant la rémission complète, après une chimiothérapie à dose élevée.

C'est au cours des années 1990 que le recours aux injections de cellules souches hématopoïétiques autologues est devenu une des modalités essentielles du traitement des hémopathies malignes en particulier lymphoïdes (Martin et al, 2009). Il existe également des indications dans des pathologies auto-immunes graves comme certaines sclérodermies ou sclérose en plaques par exemple (Boiron et al, 2006).

L'utilisation des cellules souches périphériques (CSP), comme source quasi exclusive de CSH (98% des cas), l'efficacité des facteurs de croissance hématopoïétiques, la faible incidence des complications graves, expliquent en partie l'impressionnante augmentation du nombre d'autogreffes.

Toutefois les indications thérapeutiques sont en perpétuelle évolution et réévaluation en raison de l'émergence de nouvelles thérapeutiques plus spécifiques. Dans certaines situations, la procédure n'a pas forcément pour objectif avoué une guérison, mais au moins une prolongation franche et dans de bonnes conditions de la survie des patients. Les indications les plus largement reconnues sont les myélomes de mauvais pronostic, les lymphomes agressifs en rechute sensibles à la

chimiothérapie, les lymphomes folliculaires et hodgkiniens d'autre type en rechute, les leucoses aiguës myéloïdes.

.I.2.2. Processus de l'autogreffe de CSH

Les grandes étapes du processus de l'autogreffe de CSH peuvent être représentées comme suit :

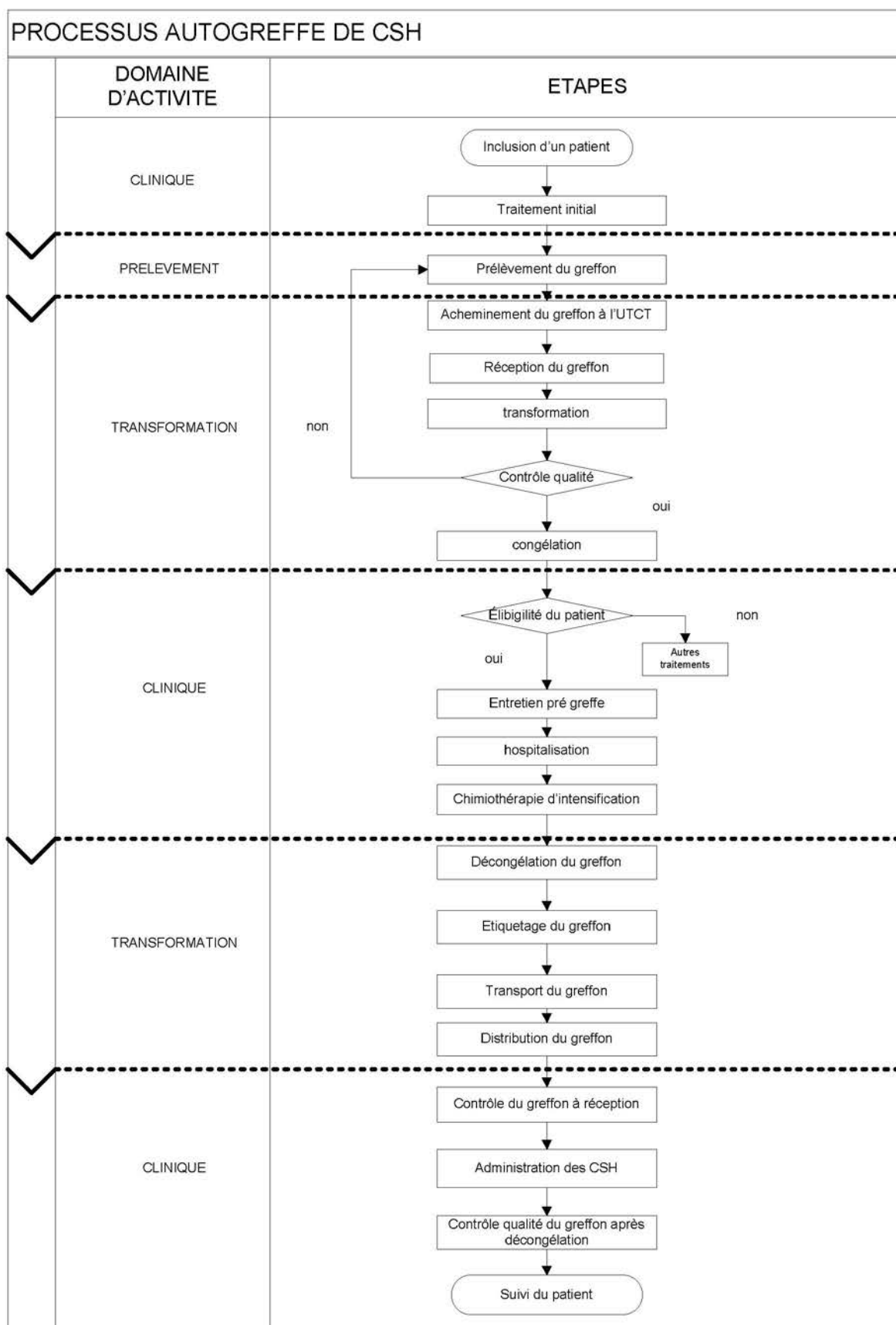


Figure 1 : Logigramme du processus de l'autogreffe de CSH

3. Allogreffe de CSH

.I.3.1. Généralités

Une greffe allogénique ou allogreffe est une greffe où le donneur est un individu différent du receveur et n'est pas son jumeau monozygote (Martin et al, 2009). L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques constitue un traitement curatif dans les hémopathies malignes et dans certaines maladies non malignes de la moelle osseuse ou du système immunitaire (aplasies médullaires, hémoglobinopathies, déficits immunitaires congénitaux). Dans les hémopathies malignes, l'allogreffe exerce une activité anti-tumorale reposant sur la reconnaissance des cellules tumorales résiduelles de l'hôte par les cellules immunitaires dérivées du donneur. Dans les autres cas, il s'agit schématiquement de remplacer une moelle malade par une moelle fonctionnelle.

La réalisation d'une allogreffe implique l'administration au receveur d'un conditionnement qui permet :

- l'immunosuppression de l'hôte nécessaire à la « prise » du greffon et à la prévention du rejet de greffe
- la destruction des cellules tumorales résiduelles de l'hôte, en complément des chimiothérapies antérieurement administrées au receveur. Ce deuxième objectif est assuré par le conditionnement, de façon variable en fonction de son intensité.

Cette première étape est suivie de l'administration du greffon qui peut provenir de trois sources : moelle osseuse, cellules souches périphériques (CSP) mobilisées par le *granulocyte-colony stimulating factor* (G-CSF) chez le donneur, ou unité(s) de sang placentaire(s) USP. Ces greffons peuvent provenir de donneurs apparentés ou non apparentés.

Trois types de donneurs, sur les plans parenté et histocompatibilité, peuvent être utilisés dans cette situation.

- *Un donneur familial HLA géno-identique*, (en général un frère ou une sœur). Il ne s'agit pas de vrais jumeaux et il existe par conséquent, des différences entre le donneur et le receveur qui portent sur des antigènes autres que ceux du système HLA
- *Un donneur HLA phéno-identique*, deux cas sont possibles :
 - le donneur est non familial, mais un volontaire inscrit sur un fichier de donneurs, qui partage avec le patient les mêmes antigènes d'histocompatibilité de types I et II, sur les loci A, B, C, DQ, DR ;
- *Un donneur HLA non phéno-identique*, dit « incompatible » différent du patient par 1, 2, ou 3 antigènes du système HLA ; deux cas sont possibles :

- le donneur est familial (parent, enfant, germain), HLA partiellement identique. On parle de greffe haplo-identique. Dans ce cas, il existe une compatibilité totale pour un haplotype avec le receveur, mais une ou plusieurs différences antigéniques ou alléliques pour le second haplotype ;
- le donneur est non familial, mais un volontaire inscrit sur un fichier de donneur. A la différence du cas précédent, il existe des incompatibilités alléliques ou antigéniques sur un ou plusieurs antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), en nombre et localisation considérés comme potentiellement compatibles avec la réussite de la greffe (Martin et al, 2009).

Le choix des modalités de greffe, c'est-à-dire le type de conditionnement et de prévention de la GVHD, la source du greffon et la sélection du donneur, dépend de la pathologie du receveur, de son âge, de ses éventuelles comorbidités et du type de greffon

.I.3.2. Processus de l'allogreffe de CSH

Les grandes étapes du processus de l'allogreffe de CSH peuvent être représentées comme suit :

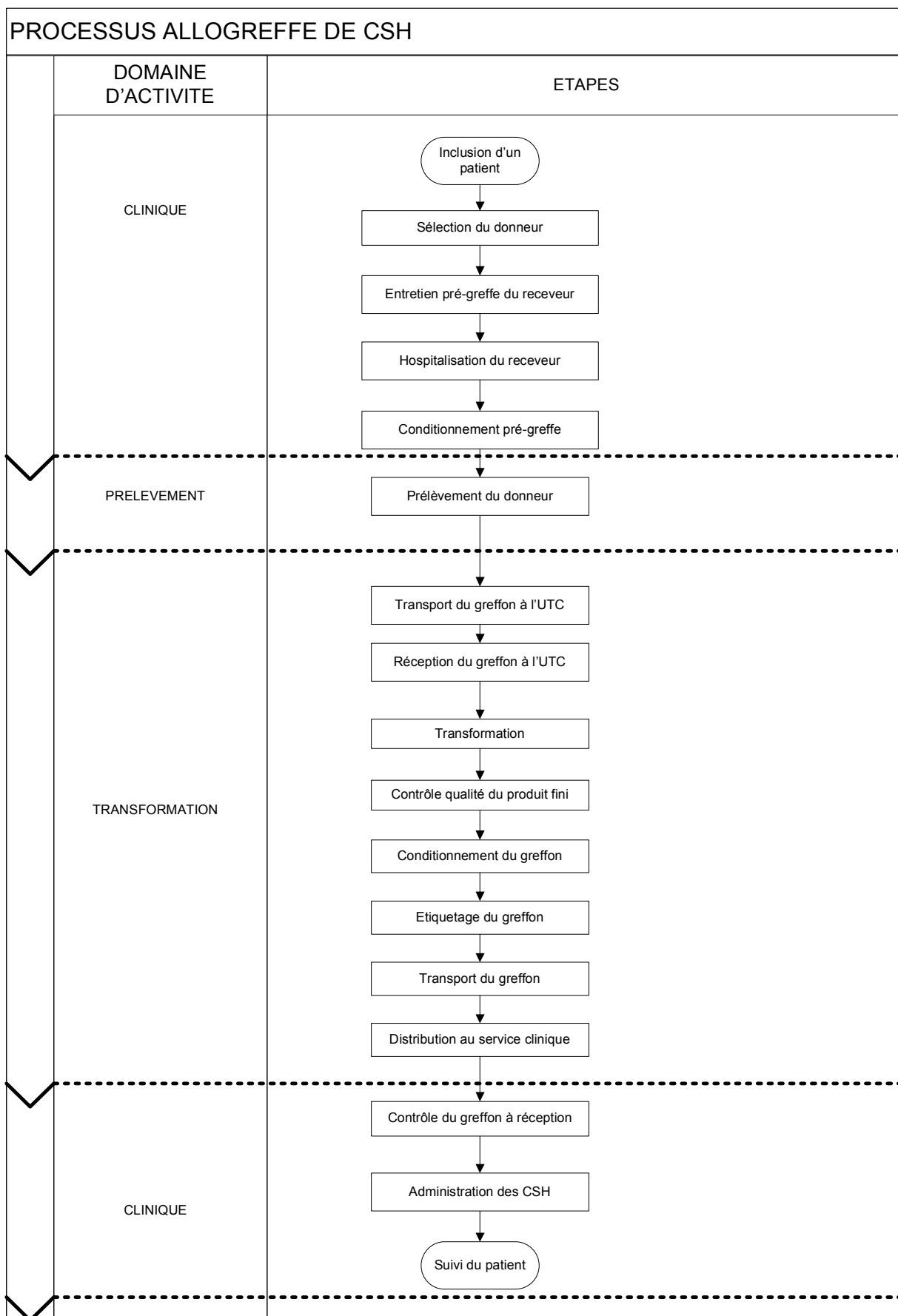


Figure 2 : Logigramme du processus de l'allogreffe de CSH

4. Influence de la source de CSH sur le devenir du patient transplanté

Il est à noter des différences notables entre les sources de CSH concernant le devenir du patient transplanté (EBMT Handbook, 5th edition).

- *Les greffes réalisées à partir de cellules souches médullaires* ont un avantage important : les données disponibles sur le devenir des patients sont les plus nombreuses, compte tenu des trois décennies d'expériences accumulées depuis le début de l'« ère moderne ». La quantité de cellules dans le greffon est adéquate la plupart du temps (CD34+ : $2,8 \times 10^6/\text{kg}$), et le greffon contient suffisamment peu de cellules T ($2,2 \times 10^7/\text{kg}$). L'inconvénient principal de cette source est le recueil des cellules, qui nécessite une anesthésie générale du donneur.
- *Les greffes réalisées à partir de cellules souches périphériques* sont associées à une reconstitution hématologique et immunitaire plus rapide. Le recueil des cellules est plus aisé que celui des cellules médullaires. Les cellules souches sont en nombre suffisant (CD34+ : $7 \times 10^6/\text{kg}$) mais le greffon contient un nombre excessif de cellules T ($27 \times 10^7/\text{kg}$). Les patients ainsi greffés ont une incidence comparable de GVH aigüe, mais supérieure de GVH chronique (Storek et al, 1997 ; Cutler et al, 2001 ; Schmitz et al, 2004 ; Stem Cell Trialists, 2005).
- *Les cellules souches de sang de cordon* sont immatures et pauvres en cellules T ($0,4 \times 10^7/\text{kg}$). Une incidence et une sévérité diminuées de la GVH sont observées. La prise de greffe est plus lente, et un risque supérieur de non-prise de greffe est observé. La quantité de cellules souches peut être insuffisante pour un adulte (nombre moyen de CD34+ : $0,2 \times 10^6/\text{kg}$) et enfin, un seul recueil est possible (Wagner et al, 2002 ; Grewal et al, 2003 ; Barker et al, 2002).

II ANALYSE DES RISQUES AU DECOURS DES GRANDES ETAPES DE LA GREFFE DE CSH

1. Risques liés aux caractéristiques cliniques et biologiques du donneur et du receveur

.II.1.1. Clinique

.II.1.1.1. Processus Autogreffe

.II.1.1.1.1.

Chimiothérapie intensive

La chimiothérapie intensive avec support de CSH est largement utilisée dans le cadre des hémopathies malignes, notamment pour les lymphopathies. En effet, de nombreuses études randomisées de Phase III ont démontré le bénéfice sur la survie globale ou sur la survie sans maladie, dans le myélome multiple (Attal et al, 1996 ; Moreau et al, 2006) les lymphomes agressifs, en rechute chimiosensible (Philip et al, 1999) ou en première ligne thérapeutique avec facteurs de mauvais pronostic (Milpied et al, 2004) ainsi que les lymphomes folliculaires dans les mêmes conditions cliniques (Deconinck et al, 2005). Les conditionnements de chimiothérapie intensive nécessitent l'utilisation de CSH afin de réduire la toxicité hématologique. La récupération hématologique doit être à la fois rapide afin de réduire les risques liés à l'aplasie, et à long terme afin de pouvoir assurer l'indépendance transfusionnelle du patient. Un tel objectif est atteint si le greffon contient des CSH à la fois totipotentes et engagées. Une bonne corrélation est obtenue entre la mesure des cellules CD34+ et les CSH. Ainsi le seuil minimal permettant d'assurer une transplantation à risque standard est classiquement défini comme une réinjection d'au moins de 2 à 3×10^6 cellules CD34+/kg (Villalon et al, 2000).

.II.1.1.1.2.

Effets secondaires à long terme

La survie à long terme de patients autogreffés pour des maladies hématologiques a permis de mieux appréhender la toxicité à long terme de ce traitement, marqué par la survenue de pathologies différentes de la maladie initiale (Socie et al 2003). Des leucémies secondaires ont été décrites, mais également des myelodysplasies (Lenz et al, 2004)) voire d'autres tumeurs. L'irradiation corporelle totale est probablement un facteur favorisant (Brown et al, 2005). Une étude suggère que le seul facteur significativement associé au développement de seconds cancers était l'âge supérieur ou égal à 35 ans (Forrest et al, 2003). Les études concernant la qualité de vie des patients autogreffés sont rares et sont souvent réalisées moins de trois ans après la greffe. La plupart rapportent une qualité de vie globale satisfaisante, souvent grevée cependant d'une fatigue appréciable et de problèmes sexuels fréquents (Knobel et al, 2000). L'évaluation systématique de la qualité de vie faciliterait l'information préalable aux patients, la prise en charge postgreffe, et également les choix thérapeutiques lorsque le bénéfice en survie est discutable.

.II.1.1.2. ***Processus Allogreffe***

.II.1.1.2.1.

Indication de la greffe

L'indication de CSH allogénique reste en pratique clinique quotidienne un exercice difficile. En effet, il s'agit d'estimer de manière la plus objective possible, pour un patient donné, le risque lié à la procédure par rapport à celui lié à l'histoire naturelle de la maladie. Une fois l'indication retenue,

il s'agit de définir au mieux les procédures de greffe. Le but ultime est l'effet immunologique recherché (activité anti-tumorale dans les hémopathies malignes) avec le moins de toxicité possible (à moyen et long terme), notamment lorsqu'il s'agit de pathologie non maligne. Certains facteurs influençant l'évolution post-allogreffe sont connus de longue date comme l'âge du receveur, le type et le statut de la maladie lors de la greffe, les co-morbidités prégreffe. Plus récemment, les progrès du typage des gènes codant pour le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), l'introduction des conditionnements non myéloablatifs (moins toxiques) ainsi que l'apparition de nouvelles sources de cellules (CSP et sangs de cordon) ont permis d'étendre les indications d'allogreffe tout en multipliant les besoins de validation dans un contexte médical très évolutif (Boccaccio et al, 2007).

.II.1.1.2.2. Sélection et compatibilité du donneur

S'il existe dans une fratrie plusieurs frères et sœurs HLA-identiques avec le patient, le donneur est choisi en fonction de critères additionnels incluant le sexe (masculin de préférence à féminin), du nombre de grossesses antérieures pour les femmes, de son statut sérologique pour le cytomégalo virus (CMV), de l'âge et des facteurs de risque de GVHD chez le receveur.

Le pronostic des patients greffés à partir d'un donneur non apparenté dépend de la compatibilité HLA entre donneur et receveur. En raison d'une compatibilité moins parfaite qu'en situation familiale (géno-identique), les greffes réalisées à partir d'un donneur non apparenté phéno-identique comportent classiquement un risque supérieur de GVHD et d'HvG (Host versus Graft effect). Cependant, les typages HLA de classe I (HLA-A, -B et -C) et de classe II (HLA-DR, -DQ, -DP) sont désormais réalisés par des techniques de biologie moléculaire de haute résolution. La généralisation de ces techniques permet un meilleur appariement entre donneur et receveur et une amélioration du taux de survie des patients (Scott et al, 1998). En cas de greffe parfaitement appariée par des techniques de biologie moléculaire de haute résolution, le taux de survie sans maladie des patients semble comparable à celui observé après greffe géno-identique (Yakoub-Agha et al, 2006).

Dans le cas du donneur potentiel familial haplo-identique : parent, enfant, germain, il existe un conflit immunologique majeur entre donneur et receveur. Ce conflit immunologique existe à la fois dans le sens HvG et dans le sens GVHD. Des travaux expérimentaux, déjà anciens, portant sur des modèles murins greffés en situation haplo-identique, ont établi que le nombre de CSH injectées était le paramètre essentiel de la prise de greffe : plus l'incompatibilité HLA est grande, plus la dose injectée doit être importante (Reisner et al, 1995). L'utilisation de greffons très riches en cellules souches permet maintenant d'assurer la prise de greffe malgré une T-déplétion majeure nécessaire à

la prévention de la GVHD. La pratique de telles greffes s'appuie sur trois grands principes (Aversa et al, 1998) :

- Un conditionnement alourdi et très fortement immunosuppresseur afin de combattre la réaction HvG ;
- Une prévention de la réaction de greffon contre l'hôte par une T-déplétion la plus radicale possible du greffon ;
- Une dose très élevée de cellules CD34+ (>8 ou 10×10^6 CD34+/kg), provenant d'un greffon de CSP

.II.1.1.2.3. **Complications des allogreffes**

.II.1.1.2.3.1. **Rejet**

Le rejet de la greffe reste rare et certains facteurs favorisants sont retenus comme la disparité HLA, un conditionnement non myélo-ablatif, une greffe de sang placentaire surtout si le nombre de cellules injectées (CNT et CD34+) est insuffisant, la déplétion en cellules T du greffon et enfin une infection virale intercurrente (CMV par exemple) ou une exposition à des substances toxiques pour l'hématopoïèse au moment de la prise de greffe (Michallet, 2011).

.II.1.1.2.3.2. **Maladie du greffon contre l'hôte (GVHD)**

***GVHD aiguë**

La réaction du greffon contre l'hôte (GVHD) survient chez 70% des patients (sous forme aiguë et/ou chronique), c'est l'une des complications majeures de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques en termes de morbidité et de mortalité (elle est responsable directement ou par le biais de ses complications, notamment infectieuses du décès de 30% des patients et de 80 à 90% des patients pour les formes sévères) (Cahn et al, 2005).

***GVHD chronique**

Elle survient au-delà de J100, elle peut être ou non précédée d'une GVHD aiguë. Elle concerne 30 à 60% des greffés vivants à J100 et 60 à 70% des longs survivants particulièrement dans les allogreffes après conditionnements à intensité réduite. Elle est la plus importante cause de morbidité et de mortalité dans le suivi à long terme des allogreffés. Elle représente la cause de décès pour un tiers des longs survivants à cause de l'immunosuppression à long terme et des complications associées. Elle a donc un impact fort sur la qualité de vie des patients.

Elles sont fréquentes et grevées d'une lourde morbidité. Plusieurs mécanismes entrent en jeu et ont une influence variable au cours du temps : l'aplasie médullaire, consécutive au conditionnement et la neutropénie qui en résulte sont responsables des complications du premier mois. L'asplénie fonctionnelle, secondaire à l'irradiation corporelle totale, favorise les infections à germes encapsulés et celles dues aux virus. L'immunosuppression de type cellulaire, en rapport avec la GVHD, sa prophylaxie et/ ou son traitement s'exprime à partir du deuxième mois post allogreffe et peut rendre compte d'infections à pathogènes intracellulaires. Elle a une durée prolongée, même en l'absence de GVHD. Le risque fongique est particulièrement important en cas de corticothérapie prolongée. Le risque infectieux est également variable en fonction de la pathologie sous-jacente, de l'origine du greffon (risque deux à trois fois supérieur pour les allogreffes à partir de donneur non apparenté, neutropénie prolongée dans le cadre de CSH issues de sangs placentaire, richesse en lymphocytes T) et des modalités du conditionnement (neutropénie atténuée en cas de conditionnement à intensité réduite).

.II.1.2. Prélèvement de CSH

.II.1.2.1. Première source : le sang périphérique par cytaphérèse

Chez un patient, la collecte de cellules sanguines a supplanté le prélèvement de moelle osseuse, car les autogreffes de ces cellules réduisent significativement la durée d'aplasie (donc la durée de la période à risque de complications infectieuses majeures) et le nombre de transfusions plaquettaires (Williams et al, 1993).

Le pool de cellules souches circulantes peut être augmenté de façon significative par une stimulation précédant l'aphérèse de CSH. Cette stimulation est maintenant pratiquement toujours réalisée grâce à l'administration d'un facteur de croissance hématopoïétique, le G-CSF (*Granulocyte-colony stimulating factor*), pouvant être utilisé au décours d'un cycle de chimiothérapie aplasiant.

Les CSH prélevées dans le sang par cytaphérèse doivent être capables de reconstituer l'hématopoïèse chez un malade dont la moelle osseuse a été détruite par le conditionnement. Le greffon de CSH doit contenir à la fois des CSH pluripotentes capables d'autorenouvellement, responsables d'une reconstitution hématopoïétique tardive mais stable et intéressant toutes les lignées, et des progéniteurs plus matures qui permettent une reconstitution hématopoïétique précoce mais transitoire, dont l'intérêt clinique est majeur (réduction du risque infectieux, moindre consommation de produits sanguins).

Le prélèvement de CSH sanguines utilise des séparateurs de cellules, dont le rendement en CSH sanguines dépend du volume de sang total traité dans le séparateur. Il importe de mettre en œuvre les cytophèses lorsque le nombre de cellules souches circulantes est suffisant pour permettre un recueil efficace, sans avoir recours à un nombre important de cytophèses. Pour y parvenir, un comptage des cellules CD34+ du sang périphérique est effectué. Le chiffre de 10 cellules CD34+/ μ l est généralement admis comme minimum requis pour assurer une collecte de bonne qualité. On considère qu'un greffon doit renfermer un minimum de $1 \text{ à } 3 \times 10^6$ cellules CD34+ /kg pour assurer une prise correcte de greffe. La dose de 5×10^6 cellules CD34+/kg est jugée optimale (Siena et al, 2000). Le volume sanguin traité est en général de 2 à 3 masses sanguines.

Un risque associé à cette étape serait les erreurs possibles dans l'évaluation de la conformité du médicament utilisé pour la mobilisation (Bambi et al, 2009). Les effets secondaires immédiats à l'administration du G-CSF sont maintenant bien connus et principalement observés à posologie élevée : douleurs osseuses, myalgies, céphalées notamment. Ils vont induire une hyperleucocytose transitoire (durant quelques jours) et pourraient être à l'origine de complications vasculaires même si seuls quelques rares cas ont été décrits (Halter et al, 2009). Les effets à long terme demeurent purement hypothétiques : le risque théorique de stimulation de cellules porteuses de récepteurs au G-CSF, en dehors des CSH, n'a jamais été établi en pratique clinique. Des équipes étudient les modifications immunologiques ou chromosomiques, au sein des cellules souches hématopoïétiques, que les facteurs de croissance pourraient entraîner à moyen et long terme (Marmier-Savet et al, 2010).

Les complications les plus fréquentes liées aux cytophèses de CSH sont les occlusions de cathéter veineux central (16%), les complications infectieuses (16%), une anémie (30%), une thrombopénie (15%) requérant une transfusion plaquettaire si menaçante, ces trois dernières survenant exclusivement chez les patients prélevés au décours d'une phase d'aplasie postchimiothérapie (Hervé et al, 1992).

Les cytophèses sont réalisables même chez le petit enfant mais leur réalisation se heurte à des difficultés techniques liées à la situation hémodynamique en rapport avec le faible volume sanguin total ainsi qu'à l'abord veineux de très fin calibre qui nécessite majoritairement le recours à la pose d'une voie veineuse central, en particulier chez l'enfant de moins de 25 kg (Diaz et al, 1998 ; Deméocq et al 1994). La régularité d'un bon débit de prélèvement impacte sur la qualité et la pureté du produit cellulaire. La prévention du risque hémodynamique s'effectue par une compensation dès l'amorçage, soit par des concentrés de globules rouges homologues, soit par un soluté macromoléculaire. Ces différents aspects médicaux et techniques imposent que les prélèvements soient

réalisés par des équipes soignantes spécialisées dans la prise en charge de l'enfant, couplée à une parfaite maîtrise des techniques d'aphérèse chez l'adulte.

.II.1.2.1.2. Echec de mobilisation/prélèvement

La définition de l'échec de mobilisation correspond à une quantité de CSH qui entraînerait en cas de réalisation de la greffe, une mauvaise récupération hématopoïétique avec dépendance et surcoût transfusionnel, quantité de CSH corrélée avec un seuil minimal de cellules CD34+ circulantes, généralement mesurées le jour même du recueil (Schots et al, 1996). La notion d'échec de prélèvement répond à cette même définition, la corrélation entre nombre de CSH ou cellules CD34+ collectées étant plus simple. De nos jours, il existe une standardisation à la fois des méthodes de comptage des cellules CD34+ et des méthodes de cryopréservation et décongélation des CSH sous l'égide de différentes agences réglementaires ou sociétés savantes. Il est actuellement démontré que la quantité de cellules souches CD34+ réinjectées est corrélée avec la qualité de récupération hématopoïétique et coût induit, notamment transfusionnel (Shpall et al, 1998 ; Limat et al, 2000). Différents facteurs prédictifs d'échec de mobilisation ont été mis en évidence, traduisant un appauvrissement médullaire en CSH (tableau II). L'âge constitue le premier paramètre physiologique et constitue une variable constante. Deux autres paramètres sont statistiquement significatifs : le nombre de mois de chimiothérapie antérieure et le taux de plaquettes au moment du prélèvement (Morris et al, 2003). Il est généralement admis qu'un passé de chimiothérapie supérieur à 6-12 mois est péjoratif. En fait cette notion est étroitement liée au nombre de lignes thérapeutiques et au type de médicaments utilisés, notamment les alkylants. Il a été estimé une perte de $0,2 \times 10^6$ cellules CD34+/kg par cycle de chimiothérapie incluant des agents alkylants (Haas et al, 1994). Le facteur le plus critique est le taux de plaquettes avant mobilisation (Morris et al, 2003).

.II.1.2.2. Deuxième source : la moelle osseuse

Le prélèvement de moelle osseuse n'est pratiquement plus utilisé pour réaliser des autogreffes de CSH, où il a été remplacé par le prélèvement de CSH dans le sang périphérique (par cytophérèse) (Gratwohl et al, 2009).

Le risque associé au prélèvement de moelle osseuse est faible et rejoint celui de l'anesthésie générale. D'autres manifestations cliniques ont aussi pu être observées (Rowley et al, 2001). Dans une analyse de plus de 1500 prélèvements de moelle osseuse chez des donneurs sains, l'incidence des complications mettant en jeu la vie du donneur est inférieure à 0,5% (Buckner et al, 1994).

Le prélèvement consiste à aspirer, sous anesthésie générale, 800 à 1200 ml de suc médullaire, par ponctions multiples des os iliaques et parfois du sternum. La moelle est recueillie dans des poches

en plastique sur milieu enrichi comportant un anticoagulant. La suspension de cellules médullaires est ensuite filtrée pour débarrasser le greffon des particules osseuses et graisseuses. Un prélèvement correct doit contenir 2 à 3×10^8 cellules nucléées médullaires par kg de poids du receveur.

Des études randomisées ont comparé la cinétique de reconstitution hématopoïétique des greffes de CSP et des greffes de moelle osseuse. Les résultats montrent que les CSP permettent une reconstitution plus rapide des neutrophiles et une moindre consommation des produits sanguins, tels les concentrés de globules rouges ou- même si ce dernier point paraît un peu moins bien établi- de plaquettes. Le nombre de cellules CD34+ injectées a une influence incontestable sur la vitesse de reconstitution de l'hématopoïèse (Civin et al, 1996). La plus grande vitesse de reconstitution hématopoïétique, la capacité accrue de recueil d'un nombre important de cellules CD34+, la souplesse dans l'organisation du recueil de CSP ont fait que la moelle osseuse n'est plus utilisée désormais qu'exceptionnellement comme source de CSH autologues.

.II.1.2.3. *Troisième source : le sang placentaire*

Outre les prélèvements de CSP et moelle osseuse, un autre prélèvement est utilisé pour la greffe allogénique : le sang placentaire.

Il a été montré que les cellules contenues dans le sang placentaire possèdent certaines particularités par rapport aux cellules du greffon médullaire. Elles présentent un plus grand potentiel de régénération et une moindre immunoréactivité, permettant de réduire les risques liés à l'incompatibilité HLA. Cette seconde caractéristique permet la réalisation de greffes de sang placentaire en situation partiellement HLA-incompatible, c'est-à-dire permet de greffer des patients qui n'ont ni donneur familial ni donneur compatible dans les fichiers de donneurs non apparentés. Le prélèvement de CSH dans le sang placentaire en vue d'une allogreffe familiale ou non familiale doit être réalisé par ponction de la veine ombilicale dès le clampage du cordon. Deux ponctions (une distale, une proximale) sont réalisées par la sage femme grâce à un kit approprié contenant un anti-coagulant. Le sang recueilli doit être adressé rapidement à la banque de cellules qui doit entreprendre la cryopréservation des CSH dans les 24 heures après le prélèvement. Au-delà de ce délai leur viabilité décroît, ce qui les rend très vulnérables à la cryopréservation et risque d'entraîner un mauvais rendement à la décongélation. Les résultats des greffes de sang placentaire dépendent de deux paramètres principaux : la quantité de cellules injectées et l'appariement HLA entre le donneur et le receveur. Ces facteurs ont un impact majeur sur la prise de greffe et l'incidence de la GVHD (Gluckman et al, 1997).

L'utilisation d'unités de sang placentaire (USP) comporte certains avantages :

- Disponibilité rapide du greffon
- Moindre exigence de compatibilité HLA
- Diminution de l'incidence de la GVHD
- Faible risque de transmission d'infections virales
- Risque nul pour le donneur

Les inconvénients sont les suivants :

- Risque accru de non-prise
- Reconstitution hématopoïétique plus lente
- Impossibilité d'utiliser ultérieurement les cellules du donneur pour une immunothérapie complémentaire

.II.1.3. *Risques transfusionnels*

Les risques de la transfusion de produits sanguins labiles (PSL) sont de mieux en mieux mesurés ou calculés grâce, notamment, aux systèmes d'hémovigilance organisés dans les pays développés. On distingue les risques liés au produit et ceux dépendants du profil clinique du receveur. Le risque de contamination bactérienne concerne surtout la transfusion de produits cellulaires : concentré de plaquettes (CP) et concentrés de globules rouges (CGR) (Perez et al, 2001 ; Kuehnert et al, 2001). En raison de conservation à température ambiante, ce sont les CP qui exposent le plus à un incident transfusionnel par contamination bactérienne (Schrezenmeier et al, 2007). Le risque d'incident grave apparaît en partie dépendant du receveur, les formes les plus sévères d'incident transfusionnel par contamination bactérienne (ICTB) étant volontiers observées chez des patients immunodéprimés.

L'application de certaines techniques d'inactivation des pathogènes aux produits cellulaires pourraient apporter une solution à ce risque (Pelletier et al, 2006 ; Klein et al, 2007). Concernant les risques dépendants du profil du receveur, une étude prospective chez des patients greffés de cellules souches périphériques ayant un statut prétransfusionnel CMV séronégatif et transfusés en produits sanguins déleucocytés, met en évidence 3% antigénémie CMV post-transfusionnelle, le risque étant plus important pour les produits en provenance des dons CMV positifs malgré la déleucocytation par filtration (Nichols et al, 2003)). Ni la déleucocytation, ni la sélection des dons séronégatifs n'étant infaillible (Vamvakas et al, 2005)), une qualification supplémentaire « CMV négatif » est

recommandée (Afssaps, 2002) pour les receveurs CMV séronégatifs de cellules souches hématopoïétiques d'un donneur CMV séronégatif (Nguyen et al, 2008).

.II.1.4. Effets indésirables en biovigilance

Les complications infectieuses chez les receveurs de CSH liées ou susceptibles d'être liées à la qualité des greffons restent anecdotiques. La majorité des effets indésirables déclarés avec les greffons de CSH (cf. figure 4) ont concerné des réactions neurologiques au cours ou dans les suites immédiates d'une greffe de CSH autologues. En 2006, la réflexion d'un groupe de travail dédié à l'AFSSaPS a abouti à la diffusion de recommandations auprès des professionnels de santé concernés (Bulletin des vigilances n°39). Des sorties tardives d'aplasie potentiellement liées à la qualité du greffon administré ont, elles aussi, été déclarées en biovigilance.

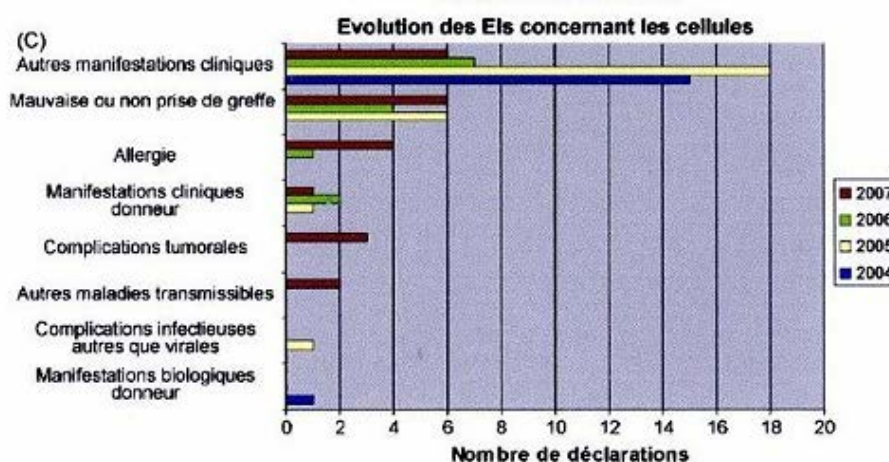


Figure 3 : Evolution annuelle de la répartition annuelle des EIs impliquant des cellules, par catégorie d'EIs, entre le 1^{er} janvier 2004 et le 31 décembre 2007

Le rapport annuel Biovigilance de 2010 de l'AFSSaPS disponible sur le site www.afssaps.sante.fr fait état du nombre des déclarations d'EIs pour les « cellules » sur la période allant de 2007 à 2010 :

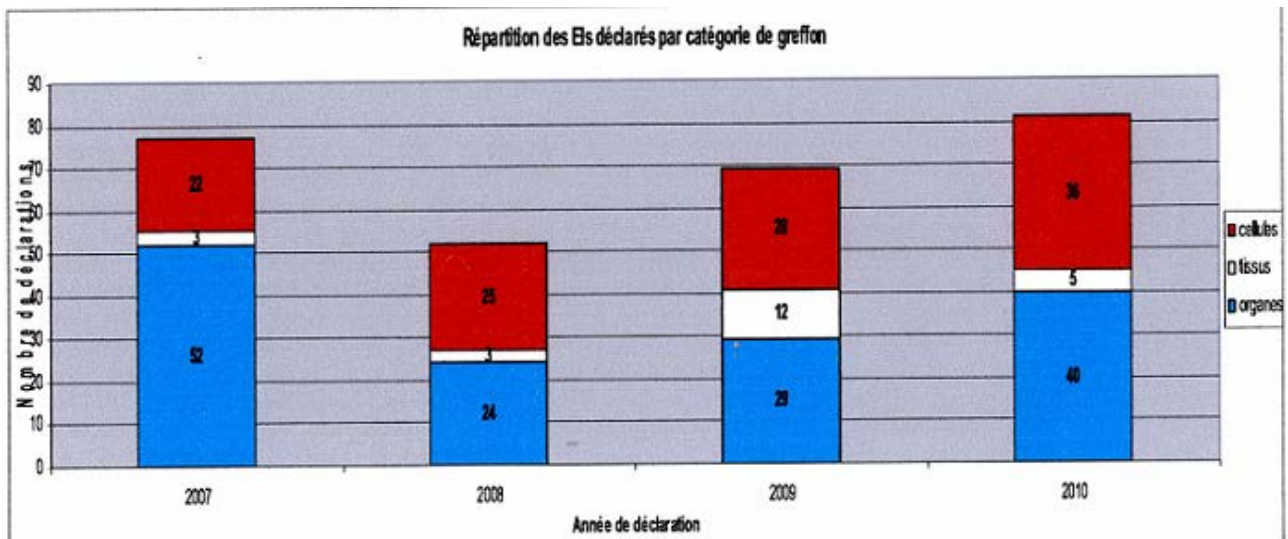


Figure 4 : Répartition des EIs déclarés par catégorie de greffon entre 2007 et 2010

Parmi les 36 effets indésirables déclarés en 2010, 33 ont concernés le receveur et 3 ont concerné le donneur. Tous les EIs déclarés sont des manifestations de type cliniques quelque soit l'origine des CSH prélevées (périphériques, médullaires ou placentaires).

2. Risques liés à l'organisation de l'activité

.II.2.1. Clinique

.II.2.1.1. Processus Allogreffe

.II.2.1.1.1. Sélection et compatibilité du donneur

Les risques nécessitant une attention particulière sont ceux liés à l'entretien médical du donneur, aux documents d'enregistrement du donneur, à l'obtention du consentement éclairé et le management de la compatibilité du don. Les deux premiers points sont particulièrement important pour le management des donneurs étrangers avec notamment la nécessité de prévoir un interprète et/ou la traduction des documents d'information du don dans la langue du donneur au risque d'entraîner le retard ou le non prélèvement des CSH. De façon rare, un donneur peut subir des complications graves (rupture de la rate) durant la procédure de mobilisation des CSH ce qui aurait des conséquences au niveau légal pour l'équipe de greffe. Le geste du don n'a pas d'intérêt direct pour le donneur et dans ce contexte tout doit être fait pour une maîtrise la plus grande possible de la procédure. L'importance à la fois d'une évaluation médicale méticuleuse et d'une traçabilité correcte des données permet d'éviter la sélection d'un donneur non compatible. Durant la phase de prélèvement et d'envoi des échantillons pour le contrôle de la compatibilité, des erreurs dans l'étiquetage ou une défaillance du système informatique peuvent entraîner une évaluation incorrecte du donneur nécessitant de répéter les opérations (Bambi et al, 2009).

.II.2.2. *Prélèvement de CSH*

Les problèmes liés à l'information inadaptée des donneurs étrangers est un risque associé à cette étape, le but étant par exemple de leur faire comprendre que toute activité physique potentielle après la procédure de prélèvement est déconseillée. La phase d'enlèvement du produit et de transport est aussi critique pouvant impliquer des risques de contamination entre la connexion du tube de liaison et de la poche.

.II.2.2.1. *Première source : le sang périphérique par cytaphérèse*

.II.2.2.1.1. *Gestion en amont du prélèvement*

La prise en charge du patient en amont du prélèvement de cellules souches issues du sang périphérique (CSP) autologues doit répondre à une double exigence :

- médicale pour la réalisation de l'acte proprement dit et des risques éventuels de séances itératives de cytaphérèse
- qualitative pour l'obtention d'un greffon riche en CD34+ et peu contaminé par d'autres populations cellulaires (globules rouges, plaquettes, polynucléaires).

L'arrêté du 16 décembre 1998 énonce les Bonnes pratiques qui régissent l'ensemble des différentes étapes concourant à la réalisation des prélèvements de CSP. Mais au-delà de ce texte opposable, il est important de définir au plus précis les circuits entre les différents acteurs (service clinique demandeur, unité de prélèvements d'aphérèse et laboratoire de thérapie cellulaire) afin d'optimiser la prise en charge et de l'inscrire dans une démarche qualité.

L'appropriation de cette démarche qualité est un gage de réussite pour assurer la gestion des différentes étapes de ce parcours qui conduit un patient à la greffe :

- inscription des patients sur une liste de greffe à travers un comité ou une discussion collégiale suffisamment en amont pour planifier le recueil de CSP et l'aptitude du patient à subir les séances d'aphérèse. Les différentes données médicales du patient doivent être colligées dans un document de type « fiche d'inclusion » véritable outil de transmission entre les équipes. Outre les renseignements administratifs, il doit comporter un certain nombre d'éléments fondamentaux : diagnostic onco-hématologique, date de début et choix de la mobilisation qui conditionne la date du recueil, estimation du nombre de cellules CD34+ nécessaires à la réalisation de la greffe, date envisagée pour la greffe, date du prélèvement et résultats des différents dépistages sérologiques exigibles dans les bonnes pratiques.

- dès lors la charge de l'unité de prélèvement est de déterminer l'aptitude du patient à la cytophérèse en particulier la qualité du double abord veineux périphérique contraint par le débit de prélèvement et la durée de l'acte d'aphérèse. Dans 20% des prélèvements chez l'adulte et près 90% chez l'enfant en bas âge, la pose d'une voie centrale est rendue nécessaire de type cathéter « double lumière ». La pose de ce type de matériel requiert un personnel médico-technique bien expérimenté.

L'examen médical du patient s'attache à rechercher une contre-indication à l'aphérèse qui est essentiellement d'ordre cardio-vasculaire (insuffisance cardiaque sévère, HTA mal stabilisée, insuffisance coronarienne non contrôlée ou troubles du rythme majeur). Les antécédents d'épilepsie ou de crise comitiale, l'existence d'un diabète de type I ou d'une insuffisance hépatocellulaire (Anderlini et al, 1997) sont des contres indications relatives et doivent faire l'objet d'une extrême vigilance.

.II.2.3. Transformation

.II.2.3.1. Risques liés à la manipulation du produit de thérapie cellulaire (PTC)

- La contamination microbienne des produits cellulaires est une source potentielle d'infection après la greffe. Elle est décrite dans la littérature en termes de fréquences comme variant de 0 à 42% (Lowder et al, 2003 ; Cassens et al, 2002). Le prélèvement, la transformation ex vivo, la cryopréservation et la décongélation (Hirji et al, 2003 ; Larrea et al, 2004) peuvent être responsables de contamination, par suite d'une mauvaise décontamination de la peau au point de ponction, le point de la sonde à demeure du cathéter pour le prélèvement d'aphérèse ou par suite d'une contamination par le personnel du laboratoire de thérapie cellulaire ou l'équipement. Communément, les espèces identifiées font partie de celles de la flore cutanée (Larrea et al, 2004 ; Schwella et al, 1998).

Le contrôle de la contamination du matériel (PSM et locaux) est un point critique du processus de la greffe de CSH. En cas de dysfonctionnement, il peut y avoir contamination du produit mais aussi du personnel.

Plusieurs petites études ont rapporté des résultats favorables au niveau clinique, sans complications majeures après la réinjection de produits contaminés (Kamble et al, 2005 ; Jestice et al, 1996). Le US Food and Drug Administration (FDA) a récemment établi de nouvelles règles de bonnes pratiques pour les fabricants de produits cellulaires et tissulaires, dans lesquels ils décrivent un risque de contamination de 2,4% et soulèvent le problème qu'il y ait un taux élevé de morbidité-mortalité après la réinjection d'un produit contaminé (FDA, cGTP, 2004). Une étude a démontré

que le taux de produits contaminés est faible et que la réinjection de ces produits n'est pas associée à des effets indésirables. Dans un groupe de 3078 patients recevant des PTC entre 2001 et 2005, 37 (1,2%) ont été contaminés avec une bactérie. La plupart des bactéries isolées dans ces séries font partie de la flore cutanée normale – *Staphylococcus coagulase negative* détectée dans 32 produits (87%) (Patah et al, 2007). Les données sont cohérentes avec d'autres études qui montrent que les bactéries cutanées sont les contaminants les plus communs. Tous les patients ayant reçu un PTC contaminé avant cryopréservation ou avant la réinjection, ont été mis sous une antibiothérapie appropriée selon le germe identifié.

-Une autre étape délicate concerne la détermination du volume du prélèvement. Une erreur dans la pesée et dans le calcul du volume entraînerait une déficience dans l'évaluation du produit qui serait transformé avec des paramètres erronés.

-L'étape de centrifugation pour la réduction de volume pendant laquelle il peut y avoir rupture de poche avec perte du produit est aussi un point critique du processus

-L'étape de vérification de la conformité et de l'intégrité des poches avant leur utilisation ne doit pas être omise afin d'éviter d'éventuels problèmes au moment de la transformation.

.II.2.3.2. Risques liés aux étapes de congélation/cryopréservation

Les risques liés aux étapes de congélation/ cryopréservation sont les suivants :

-la contamination lors du fractionnement de la poche en aliquots pour stockage et l'addition de la solution de cryopréservation

-l'utilisation d'outils de calcul tels que le tableur EXCEL ou la calculatrice peut entraîner des erreurs au niveau des caractéristiques du produit telle qu'une surestimation ou sous-estimation du nombre de CD34+ dans le produit final

-une erreur d'étiquetage de la poche

-pendant la phase de stockage, un dysfonctionnement du congélateur programmable entraînerait des dommages au produit

-la conservation d'une poche « sérologie positive » en phase liquide peut entraîner la contamination du container avec un risque pour les autres poches, alors qu'un dysfonctionnement de ce même container peut être un risque pour le personnel le manipulant

.II.2.3.3. *Risques liés aux étapes de décongélation et distribution*

Les risques liés aux étapes de décongélation et distribution sont les suivants :

-avant la décongélation du PTC, la demande de réinjection doit être évaluée sur les points suivants : vérification de la présence du PTC dans le container d'azote et de l'intégrité de la poche. La perte, le stockage non conforme ou la poche endommagée serait un risque pour le patient et l'équipe de greffe (retard ou annulation de la greffe, convocation du donneur pour un nouveau prélèvement). Une rupture ou une contamination de la poche pendant la décongélation ou le transport au service clinique entraînerait soit un nouveau prélèvement sur le donneur soit la réinjection d'un produit contaminé avec ses conséquences cliniques pour le patient.

-afin d'éviter une erreur d'attribution de poche, une attention particulière devrait être portée sur les étapes d'identification et d'assignation d'un PTC avec établissement d'étiquettes et fiche de libération d'un produit à partir d'un système informatique validé

-tous les risques liés à la manipulation d'azote liquide (brûlures, inhalation, contact avec les yeux, congélation, décès) doivent aussi être pris en considération (Bambi et al, 2009)

.II.2.4. *Infections nosocomiales*

.II.2.4.1. *Infection du site opératoire*

L'infection du site opératoire concerne en moyenne 2% des opérés en France. Les infections sont superficielles dans 50% à 60% des cas, mais dans environ 25% à 30% des cas, elles sont profondes et nécessitent une reprise chirurgicale. Le premier micro-organisme isolé est *S.aureus*, suivi des entérobactéries, de *P. aeruginosa* et des entérocoques. La prévention des infections du site opératoire repose à la fois sur le respect des protocoles de préparation cutanée de l'opéré (en particulier, éviter le rasage préopératoire, utiliser une antisepsie cutanée appropriée), et sur une antibioprophylaxie appropriée et préopératoire immédiate. Les infections liées à des défaillances de la qualité de l'environnement sont infiniment plus rares que celle liées à la flore endogène (Astagneau et al, 2010).

.II.2.4.2. *Infection liée à l'environnement*

L'aspergillose pulmonaire invasive (Fleury et al, 1998) est une infection fongique opportuniste, due aux *Aspergillus*, survenant principalement dans les services d'hématologie chez les greffés de CSH. Elle représente, dans ces unités de soins et dans les services de transplantation d'organes, une cause importante de mortalité. La contamination se fait par voie aérienne. Les facteurs de risque sont liés au patient (immunodépression) et à l'environnement. L'augmentation du niveau d'aérocontamination par des spores d'*Aspergillus* est fréquente en cas de dysfonctionnement des

systèmes de traitement de l'air ou en cas de travaux. La prévention de l'aspergillose pulmonaire invasive comprend la prise en charge des patients à risque dans un environnement protégé avec un système de traitement de l'air (filtration, surpression, taux de renouvellement élevé) associée à une étroite surveillance de l'environnement (prélèvements d'air et de surface), en particulier lors de travaux dans l'hôpital.

.II.2.5. Incidents de biovigilance

Au niveau européen, la vigilance des éléments et produits issus du corps humain est décrite dans la directive européenne de 2004, communément appelée « directive tissus-cellules » et sa directive technique (Directive 2004/23/CE ; Directive 2006/86/CE) alors qu'en France, elle a été introduite dès 1994 avec la première loi de la bioéthique. Ce n'est qu'à la fin de l'année 2003 que la mise en œuvre de la biovigilance est devenue effective (Julvez et al, 2001 ; Quaranta et al, 2002). La biovigilance a pour objet la surveillance, d'une part des incidents et des risques d'incidents relatifs aux éléments, produits et activités relevant de son champ (organes, tissus et cellules) et d'autre part, des effets indésirables qui surviennent chez les patients et les receveurs. Par définition, un incident peut survenir tout au long du processus allant du prélèvement jusqu'à la greffe, alors que les effets indésirables correspondent aux manifestations cliniques et biologiques qui surviennent chez le patient ou le receveur. L'AFSSaPS (K Martinière et al, 2008) a communiqué au travers d'un bilan des déclarations de biovigilance, les catégories d'incidents et d'effets indésirables déclarés pour les cellules entre 2004 et 2007 :

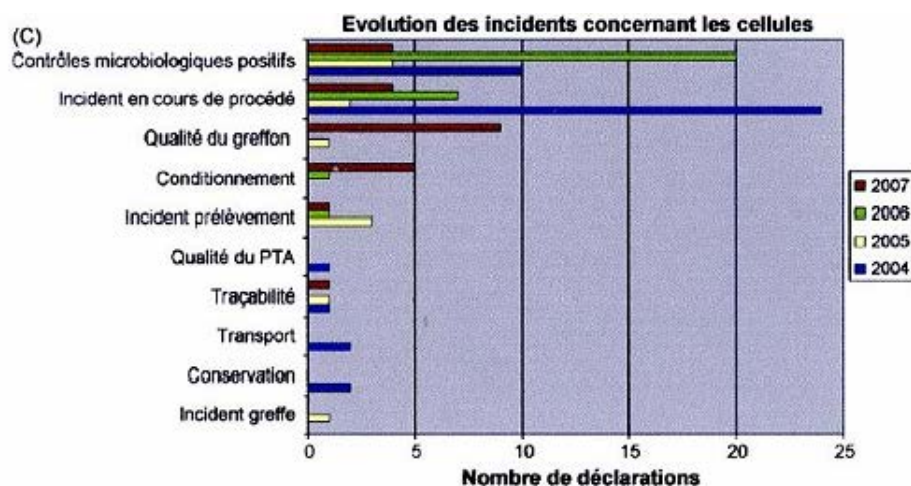


Figure 5 : Evolution annuelle de la répartition annuelle des incidents impliquant des cellules, par catégorie d'incident, entre le 1^{er} janvier 2004 et le 31 décembre 2007

Que ce soit au moment du prélèvement ou cours du procédé et, notamment de l'étape de congélation/décongélation des greffons, la majorité des incidents survenus avec les CSH mettent en cause des dispositifs médicaux utilisés : kits et poches utilisées lors des prélèvements d'aphérèse ou

poches de congélation avec rupture d'étanchéité à la décongélation. Il est à noter une part importante de déclarations relatives à la mise en évidence de germes dans les prélèvements de CSH d'origine médullaire notamment. Une des origines évoquées pour ces contaminations serait liée aux modalités de prélèvement de la moelle osseuse et de décontamination de la zone de prélèvement. Des incidents en rapport avec des greffons cellulaires de qualité très médiocre à l'issue de la décongélation, que ce soit en terme de viabilité ou de rendement de récupération en cellules CD34+ ont été déclarés.

Le rapport annuel Biovigilance de 2010 de l'AFSSaPS disponible sur le site www.afssaps.sante.fr fait état du nombre des déclarations d'incidents pour les « cellules » sur la période allant de 2007 à 2010 :

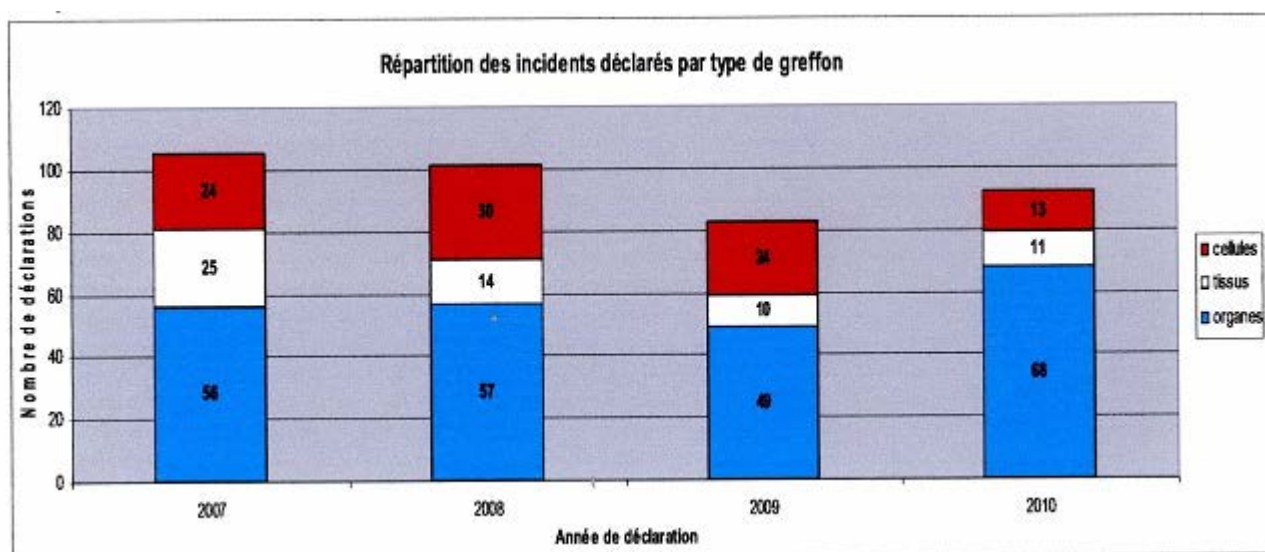


Figure 6 : Répartition des incidents déclarés par catégorie de greffon entre 2007 et 2010

Les 13 déclarations d'incidents survenus en 2010 au cours de la chaîne thérapeutique allant du prélèvement à l'administration des PTC ont principalement concernés :

- des problématiques liées au conditionnement des greffons lors de leur prélèvement, transformation ou décongélation (désolidarisation de tubulures, fracture, fissure de poches)
- des qualités de greffons non- conforme aux prescriptions (prélèvement pauvre, faible viabilité ou chute de rendement après décongélation, discordance de résultats entre les données du site expéditeur et celles du destinataire) entraînant un risque de sortie d'aplasie tardive
- des problématiques de transport (produit choqué, température de transport non respectée)

III DEMARCHE D'ACCREDITATION JACIE

1. But de la démarche

Le programme JACIE et son référentiel (FACT - JACIE, 2008) ont été conçus à partir de la première version du référentiel américain FACT (Foundation for the Accreditation of Cell Therapy), lui-même conçu à l'initiative de l'International Society for Cellular Therapy (ISCT) (Kelley et al, 2003) et l'American Society of Blood and Marrow Transplantation (ASBMT). Le programme FACT (Warkentin et al, 2003 ; Warkentin et al, 2000) a été adapté par la société européenne de greffe de moelle (European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)) aux pratiques européennes. L'objectif du programme est d'établir des recommandations internationales minimales pour les structures et le personnel impliqué dans la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), allogénique ou autologue. Ces recommandations doivent permettre d'améliorer la qualité de l'ensemble des activités touchant l'utilisation des CSH à toutes les étapes (sélection et prise en charge des donneurs, collection des greffons, procédés utilisés au laboratoire, réinjection, et prise en charge des receveurs), d'améliorer la sécurité des donneurs et des receveurs et de garantir ainsi l'éthique des dons et des greffes. Le programme JACIE inclut les greffes de sang placentaire, sans toutefois inclure les procédures de prélèvement, de typage, de conservation et de délivrance de ces greffons qui font l'objet d'une accréditation indépendante selon le référentiel NETCORD-FACT-JACIE. L'accréditation JACIE est indépendante des obligations réglementaires nationales, notamment des autorisations d'activité d'allogreffe délivrées par les Agences régionales de la santé ou de celles des laboratoires de thérapie cellulaire délivrées par l'AFSSaPS. En revanche, pour pouvoir être candidat à l'accréditation JACIE, les centres inspectés doivent être déjà autorisés par les autorités compétentes au plan national (AFSSaPS, ARS). Le référentiel JACIE évolue avec l'utilisation du programme et les modifications des pratiques. Il en est actuellement à sa 4^{ème} version (FACT - JACIE, 2008).

2. JACIE et le plan de management de la qualité

L'originalité de JACIE - et aussi sa difficulté pour les novices de la qualité - est d'imposer le développement d'un véritable plan de management de la qualité qui doit non seulement être établi spécifiquement pour un programme donné, mais également maintenu dans le temps de façon continue. Ce plan de management de la qualité comporte en particulier :

- une identification précise du personnel impliqué, supportée par un niveau de diplôme et de compétence défini, et des consultants identifiés pour les autres spécialités intervenant dans la prise en charge des patients ;

- des procédures écrites et leur révision tous les 2 ans, en particulier pour l'ensemble des standards précisément définis dans le référentiel, à la fois pour la prise en charge du donneur et celle du receveur, les activités de prélèvement et les activités du laboratoire. Ces procédures couvrent les aspects médicaux et les actes infirmiers identifiés comme à risque autour de l'activité de greffe de CSH ;
- un programme de formation spécifique à la greffe, médical et paramédical ;
- un système de déclaration et de gestions des événements indésirables ;
- un traçabilité exhaustive de l'activité, y compris de recherche clinique ;
- la définition et le suivi d'indicateurs qualité
- des études régulières de validation ou des audits ayant pour but de vérifier l'adéquation des pratiques aux procédures écrites et des actions correctives en cas d'écart constaté ;
- un système de gestion documentaire, assurant l'élaboration des procédures, selon un format défini, leur mise à jour tous les 2 ans, leur diffusion, et l'archivage des versions antérieures.

Sur ces différents points, JACIE constitue, pour les cliniciens, une nouvelle culture. Si les laboratoires de thérapie cellulaire avaient déjà des programmes qualité en place depuis plusieurs années à la naissance de JACIE - dont beaucoup imposés par les autorités des pays concernés - les cliniciens découvrant JACIE étaient, pour la plupart, des novices en la matière. Le développement d'un tel programme restreint à une activité très pointue facilite l'appropriation de la démarche par les acteurs du système sans qu'ils ne se perdent dans des actions trop transversales et de dimensions beaucoup plus importantes. Il est clair cependant qu'une fois le savoir-faire « qualité » acquis par les équipes, il peut aisément servir à l'extension du plan de management de la qualité à d'autres activités spécifiques, voire à l'ensemble d'un service.

JACIE s'inscrit donc parfaitement dans la volonté développée en France d'une « exigence de qualité » dans les activités médicales au titre de nombreux chapitres, en particulier la certification des établissements de santé, l'évaluation des pratiques professionnelles, les revues de morbi-mortalité, et la gestion des risques.

3. Champ d'application

Le programme peut concerner l'allo-ou l'autogreffe, ou les deux, dans le même centre, qu'ils s'agissent de greffons médullaires, de cellules souches périphériques ou de sang placentaire. Le programme clinique peut réunir un ou plusieurs centres de greffe sous réserve de procédures communes, de réunions régulières et de collaboration effective.

Une unité clinique ne peut demander une accréditation isolément, elle doit le faire dans le cadre d'un programme partagé avec une unité de prélèvement et un laboratoire de thérapie cellulaire - ceci afin de garantir une sécurité optimale des processus d'interface participant à la chaîne « greffe »-sauf si l'unité de prélèvement et le laboratoire concernés sont déjà accrédités JACIE. Une unité de prélèvement peut demander isolément l'accréditation, qu'elle travaille avec des unités cliniques déjà accréditées ou non, mais elle doit nécessairement apporter la preuve qu'elle travaille avec un laboratoire de thérapie cellulaire accrédité. Un laboratoire peut être accrédité isolément, même s'il travaille avec des unités cliniques non accréditées.

L'équipe du programme doit avoir effectué au moins 10 greffes par an. Dans la 4^{ème} version des standards JACIE, dans le cas d'un centre qui demande l'accréditation pour allo- et autogreffe et qui est accrédité pour l'allogreffe, il n'y a pas de nombre minimal d'autogreffes à réaliser. Dans le cadre d'accréditation pour autogreffe, 5 autogreffes sont requises dans l'année précédente. Dans un programme combiné adulte/enfant, il est demandé au minimum 5 greffes par type de patient.

Les grandes lignes des standards sont :

- **Standards JACIE pour l'unité clinique**

Les exigences de structure et d'environnement

Le référentiel stipule que le programme doit disposer d'une unité bénéficiant d'un système de traitement de l'air- dont la nature n'est pas précisée- ainsi qu'un hôpital de jour offrant la possibilité d'isoler les patients greffés et d'éviter leur exposition à des agents transmissibles. La structure prenant en charge les greffés en externe doit être également en mesure d'administrer tout traitement de type médicaments intraveineux ou transfusions. Doivent être disponible 24h sur 24 : un médecin de l'équipe de greffe, un service de pharmacie, et un centre de transfusion susceptible de fournir des produits sanguins irradiés et choisis selon les procédures locales pour le risque CMV. Enfin, le centre doit nécessairement travailler avec un laboratoire d'histocompatibilité accrédité EFI (European Federation for Immunogenetics), capable d'effectuer les typages HLA en biologie moléculaire.

L'équipe de greffe et la prise en charge médicale

Un nombre minimal de 2 médecins greffeurs (dont l'un peut être le directeur de programme et l'autre un « *attending physician* ») est requis. Ils doivent être en place depuis au moins un an au moment de la visite d'accréditation. Le directeur de programme est un médecin, responsable sur les plans administratif et médical de l'ensemble de l'activité clinique de greffe et du respect du référentiel. Pour les équipes pédiatriques, il n'y a pas de spécification quant au nombre de pédiatres nécessaire. En dehors du directeur de programme mentionné plus haut, les autres médecins

greffeurs de l'équipe doivent être diplômés dans l'une des spécialités mentionnées pour le directeur de programme, et avoir bénéficié d'au moins un an de formation sur la prise en charge des patients greffés (hospitalisation conventionnelle et prise en charge ambulatoire) dans l'activité de greffe (auto-, allogreffe, ou les deux) demandée pour l'accréditation. Les compétences acquises au cours de cette formation doivent inclure :

- les indications de greffe
- la sélection et l'évaluation prégreffe des patients, le choix des conditionnements
- l'administration de chimiothérapie à haute dose
- l'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétique, à la fois pour la mobilisation de CSP et leur utilisation éventuelle postgreffe
- la prise en charge des neutropénies fébriles, des pneumopathies, des infections fongiques et virales (CMV et non CMV), de la maladie veino-occlusive, des thrombopénies et de toute anomalie de la coagulation, de la cystite hémorragique, des nausées et vomissements, de la douleur et des soins palliatifs, de la non-prise du greffon
- la maîtrise des bonnes pratiques cliniques dans le cadre des protocoles d'investigation
- l'interprétation des typages HLA pour la sélection des donneurs, et la gestion des incompatibilités ABO
- la prise en charge de la réaction du greffon contre l'hôte et du déficit immunitaire postgreffe
- l'évaluation du chimérisme

De plus le médecin greffeur doit connaître les grands principes des procédures de prélèvement (moelle ou CSP par aphérèse), et de la cryopréservation des greffons. Le référentiel exige que l'équipe de greffe travaille avec des consultants désignés et familiers des problèmes postgreffes au moins dans les spécialités suivantes : chirurgie, pneumologie, réanimation, gastro-entérologie, néphrologie, infectiologie, cardiologie, anatomopathologie, psychiatrie, et radiothérapie. Le programme doit également disposer de différents services sur site : pharmacie, diététique, kinésithérapie, assistance sociale.

L'équipe infirmière doit être spécifiquement formée à la greffe et aux actes les plus à risques, tels que définis dans le référentiel JACIE. Il doit y avoir des procédures écrites pour :

- la prévention de l'infection
- l'administration des chimiothérapies de conditionnement, qui doit faire l'objet d'un double contrôle à la fois pour la préparation du produit, et la vérification de l'identité du patient

- l'administration du greffon qui doit aussi faire l'objet d'un double contrôle
- l'administration des immunosuppresseurs, et la transfusion.

Pour les équipes pédiatriques, les infirmières doivent avoir une formation spécifique.

Prise en charge du donneur

La sélection et la prise en charge du donneur, qu'il s'agisse de greffe autologue ou allogénique, doivent être formalisées et tracées, et répondre en tout point aux exigences nationales pour la sélection des donneurs de cellules ou de tissus, notamment en ce qui concerne les exigences relatives à la sécurité virale. Le dossier d'éligibilité du donneur doit en particulier mentionner les antécédents (dont vaccins, voyages, transfusions). Un test de grossesse est obligatoire pour les femmes en âge de procréer qu'il s'agisse de donneuses autologues ou allogéniques. Enfin, le consentement éclairé du donneur, après qu'il ait pris connaissance des risques du don, doit être documenté par le médecin greffeur ou une personne déléguée. Un suivi post don incluant le management des effets indésirables doit être réalisé.

Registre d'activité et recherche clinique

Le programme doit inclure un recueil exhaustif de l'activité et une revue régulière de l'évolution des patients. Les protocoles de recherche clinique doivent être conformes à la loi, tant en termes de réalisation que de traçabilité.

• **Standards JACIE pour les unités de prélèvement**

Seuls les prélèvements de cellules médullaires et issues du sang périphérique sont prises en compte, à l'exclusion des prélèvements de sang placentaire.

Les standards requis pour les deux types de prélèvements sont strictement superposables. Le responsable, qu'il soit le directeur de programme ou non, doit avoir réalisé au moins 10 prélèvements (de moelle ou par cytophérèse) et avoir un minimum d'un an d'expérience. Dans les deux cas, il doit avoir l'expérience de l'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétique. Il doit être partie prenante de l'équipe de greffe et est responsable du respect des standards. Le prélèvement doit s'effectuer dans un lieu dédié avec un service de soins intensifs à proximité, avec la possibilité de transfusions de produits sanguins selon les procédures locales pour les patients CMV négatifs 24h/24 et la possibilité de poser une voie veineuse centrale si nécessaire.

L'ensemble de l'activité doit faire l'objet de procédures écrites, validées et régulièrement revues et les prélèvements doivent faire l'objet d'une traçabilité. Les événements indésirables notamment doivent faire l'objet de rapports avec communication aux médecins responsables de la sélection du donneur, du receveur et du laboratoire de thérapie cellulaire, ainsi qu'aux agences régulatrices.

- **Standards JACIE pour le laboratoire de thérapie cellulaire**

La première exigence de JACIE est la reconnaissance du laboratoire de thérapie cellulaire par les autorités nationales.

Contraintes d'environnement et de mode de travail

Pour la France, elles ont très proches voir même moins exigeantes de celles décrites dans la décision du 27 octobre 2010 définissant les règles de bonnes pratiques relatives à la préparation, à la conservation, au transport, à la distribution et à la cession des tissus, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire. Il est donc demandé que l'espace soit suffisant pour minimiser le risque d'erreur et assurer la sécurité du personnel et des produits de thérapie cellulaire. Des procédures doivent décrire les consignes de sécurité, l'élimination des déchets, et les tenues de travail.

Le personnel

Le laboratoire doit être dirigé par une personne médecin ou ayant un doctorat. Dans ce dernier cas, il doit y avoir un directeur médical en charge de tous les aspects médicaux de l'activité du laboratoire, le directeur du laboratoire étant en charge de l'activité du laboratoire. Une personne en charge du management de la qualité doit être désignée. Le référentiel est attentif à la formation initiale et continue du personnel du laboratoire.

Le management de la qualité

JACIE s'attache à la validation des procédés utilisés - qui est, en France, une partie du dossier d'autorisation procédé-produit (cf. arrêté du 27 octobre 2011 fixant le contenu des dossiers de demandes d'autorisation ou de renouvellement d'autorisation des activités relatives aux tissus, à leurs dérivés, aux cellules et, aux préparations de thérapie cellulaire, et d'autorisation ou de renouvellement d'autorisation de ces produits) à la description dans les modes opératoires des valeurs attendues et des écarts autorisés, ainsi que la conduite à tenir en cas de résultat non atteint. JACIE prévoit que le laboratoire doit avoir connaissance des dates de prises de greffe, celles-ci devant faire l'objet de réunions d'analyse. JACIE s'intéresse également à la circulation d'information écrite-« interfaces »-entre unité clinique, de prélèvement et laboratoire. Les exigences sur la réalisation des contrôles de qualité du produit de thérapie cellulaire, sur le contrôle des appareils, des dispositifs médicaux et des produits thérapeutiques annexes sont superposables à la réglementation française. Les événements indésirables ou les erreurs doivent faire l'objet d'une déclaration, d'une analyse et éventuellement d'actions correctives. JACIE exige que chacune des unités porte à la connaissance des autres les événements concernant le donneur ou le procédé.

Les modes opératoires doivent être revues tous les 2 ans. Un mode opératoire dit « mode dégradé » doit définir le mode de travail en conditions non optimales (horaire, insuffisance de personnel, matériel défectueux, etc) et les responsabilités de chacun dans ce type de condition.

Etiquetage des produits

C'est un chapitre important du JACIE. Qu'il s'agisse de l'étiquetage des produits intermédiaires ou du produit fini, cette rubrique génère fréquemment des écarts ou des remarques lors des inspections. Conformément à la directive européenne, nous sommes dans l'obligation d'accoler une étiquette « biohazard » signalant les produits dont les sérologies virales sont inconnues ou positives.

Stockage

Les conditions de stockage doivent être définies (type de contenant, température, durée). Les appareils de stockage doivent être munis d'alarme et situés dans un local qui garantit à la fois la sécurité du personnel et des produits stockés.

Transport

Les exigences concernant le transport des produits cellulaires et la traçabilité sont superposables aux exigences françaises (Boccacio et al, 2008).

4. Modalités d'accréditation

L'accréditation repose sur le dépôt d'un dossier de candidature soumis au *board* européen JACIE, puis sur une inspection du centre et du programme par des inspecteurs européens spécifiquement formés. Un certain nombre de documents sont requis en préalable à la visite.

La documentation est à envoyer via le site au plus tard un mois avant la visite. L'équipe d'inspecteurs (un par service visité) prend alors connaissance des documents et prépare la visite en fonction de ce qu'elle identifie comme points critiques à vérifier. La visite dure entre un jour et un jour et demi et comporte l'étude de documents mis à disposition par l'équipe, les visites sur le terrain et les entretiens individuels ou collectifs avec le staff concerné.

A la suite de la visite, les inspecteurs rédigent un rapport adressé dans les trois mois au groupe de pilotage. Ce rapport présente les points forts et les points d'amélioration pour lesquels des actions doivent être mises en place dans un délai compris entre 3 et 12 mois. Le groupe de travail propose alors des solutions et s'engage sur un calendrier de mesure(s) d'amélioration continue de la qualité de ses pratiques. Si nécessaire, et en cas d'écarts significatifs constatés, une visite est reprogrammée pour constater, sur place, que les actions d'amélioration décrites ont été effectivement menées à bien.

L'accréditation JACIE est ensuite accordée pour une durée de quatre ans si aucun changement majeur ne doit être opéré dans le programme et à la condition que les visites intermédiaires satisfassent encore aux standards. A l'issue de ces 4 ans, un nouveau dossier doit être constitué pour demander une nouvelle inspection et le renouvellement de l'accréditation (Donot, 2009).

5. Evaluation de l'impact de l'accréditation JACIE sur les centres

L'impact de JACIE sur l'amélioration de la survie des patients greffés a été démontré au travers d'études sur l'analyse du registre des greffes de cellules hématopoïétiques (Gratwohl et al, 2010 ; Gratwohl et al, 2011). En utilisant l'antériorité de ce registre qui inclut les informations relatives à plus de 100000 greffes de cellules hématopoïétiques réalisées entre 1999 et 2007 dans 421 centres, il a été possible de montrer que l'engagement des programmes de transplantation européens dans l'accréditation JACIE a conduit à une amélioration de la survie des patients greffés. La mesure de cette amélioration prend en compte la taille des différents programmes de greffe, leur recrutement, les critères de gravité des malades allogreffés et même le revenu par habitant des différents pays concernés, de façon à éliminer ou réduire « l'effet centre » (Klingebiel et al, 2009 ; Afolalu et al, 2009). L'amélioration de la survie des patients allogreffés pour une leucémie chronique atteint 14%. Une telle amélioration est rarement observée à la suite de l'introduction de nouveaux médicaments ou de modifications significatives de stratégies thérapeutiques. A titre d'exemples, l'élaboration de régimes d'immunosuppression efficace utilisés en prophylaxie de la maladie du greffon contre l'hôte (Storb et al, 1986) a permis une amélioration de la survie des patients de même que la substitution des greffons issus de sang périphérique aux greffons allogéniques, l'introduction des unités de sang placentaire comme source de cellules souches (Rocha et al, 2001), ou la conception des conditionnements non myéloablatifs qui privilégient l'usage des immunosuppresseurs à celui des cytotoxiques avec une réduction de la morbi-mortalité due à la greffe (TRM, *transplant related mortality*) (Niederwieser et al, 2003).

IV OUTIL D'EVALUATION DES SOINS : INDICATEUR QUALITE

Les normes relatives aux systèmes de management de la qualité précisent à propos de la politique qualité :

« La direction doit élaborer sa politique qualité et assurer qu'elle...

- fournit un cadre pour établir et revoir les objectifs qualité ;

- est communiquée, comprise et mise en œuvre dans l'ensemble de l'organisme »

Définir une politique et établir des objectifs n'est pas une pétition de principe dès lors que l'assurance de sa mise en œuvre est affirmée.

En qualité, « assurer » veut dire :

- Dire ce qu'on fait
- Faire ce qu'on dit
- Le vérifier

Le dernier aspect passe par la mise en place d'indicateurs pertinents par rapport aux objectifs. Le choix des indicateurs va permettre de définir très précisément ce que l'on veut faire. Leur mise en forme et leur suivi amènera à vérifier que l'on est bien en train de faire ce que l'on a dit et à développer les plans d'actions nécessaires pour réduire les inexorables écarts.

Les indicateurs ont leur place dans la roue de Deming :



Figure 7 : Rôle des indicateurs dans la Roue de Deming

1. Définition d'un indicateur

De très nombreuses significations ont été données au terme indicateur. Le *Grand Robert* fournit ainsi, parmi d'autres, les définitions et exemples suivants : « [...] Instrument servant à fournir des indications quantitatives (sur un phénomène, un processus) à l'utilisateur. [...] Dispositif capable de donner des indications. [...] Variables dont certaines valeurs sont significatives (d'un état, d'un phénomène économique). [...] Indicateur d'alerte. [...] Indicateur de tendance. [...] Par extension *Indicateur de santé* ».

D'autres approches sont plus restrictives. Selon la norme ISO 8402, un indicateur est « une information choisie, associée à un phénomène, destinée à en observer périodiquement les évolutions

au regard d'objectifs périodiquement définis ». Suivant cette définition, l'existence d'informations numériques et répétées est donc nécessaire pour qu'une information quantitative soit qualifiée d'« indicateur ».

AU TOTAL UN INDICATEUR EST UNE VARIABLE QUI DECRIT UN ELEMENT DE SITUATION OU UNE EVOLUTION D'UN POINT DE VUE QUANTITATIF.

C'EST UN OUTIL D'AIDE A LA DECISION, DONT L'UTILISATION S'INSCRIT DANS UNE DEMARCHE QUI REpond A UN OBJECTIF ET SE SITUE DANS UN CONTEXTE DONNE.

L'INDICATEUR N'A D'INTERET QUE PAR LES CHOIX QU'IL AIDE A FAIRE DANS CE CADRE

2. Type d'indicateurs dans le domaine de la santé

- Indicateurs d'activité

De très nombreux indicateurs d'activité peuvent être envisagés, en fonction des objectifs poursuivis. L'activité peut être décrite de manière globale et/ ou par secteurs d'activité. Elle peut être exprimée de manière détaillée ou synthétique, de manière brute ou par référence aux coûts ou aux structures (productivité). La construction, le recueil et l'utilisation des indicateurs d'activité répondent aux règles méthodologiques de conception d'un indicateur.

- Indicateurs de structure (de ressources)

Les indicateurs de structure représentent les moyens humains, les équipements et les ressources financières nécessaires à la prise en charge des patients (ex : nombre de médecins, de soignants, de salles d'intervention, etc...) dans un établissement de santé donné.

- Indicateurs de processus

Tout processus de prise en charge des patients peut être décrit comme un ensemble d'étapes dont la succession doit aboutir à un résultat de qualité. Chaque étape constitue elle-même une succession de tâches faisant intervenir différents acteurs.

Les indicateurs de processus renseignent principalement sur les pratiques professionnelles appliquées lors de ces différentes étapes et tâches ainsi que sur les modalités de fonctionnement et de coordination des secteurs d'activité concernés (ex : délai d'obtention de rendez-vous).

- Indicateurs de résultats

On peut distinguer différents niveaux d'indicateurs de résultats :

- les indicateurs de résultats intermédiaires (*outputs* selon Donabedian) mesurent l'activité et la qualité des différentes étapes des processus (ex : processus de prise en charge des patients : taux d'infection du site opératoire, taux de vaccination)
- les indicateurs de résultats finaux en terme de santé (*outcomes* de Donabedian) traduisent un changement de l'état de santé des patients. Ils rendent directement et précisément compte de la capacité d'action du système de soins. De nombreux indicateurs de résultats finaux sont des indicateurs de résultats négatifs, tels que la morbidité ou la mortalité. Ceci est notamment explicable par le fait qu'il est beaucoup plus simple d'identifier ce qui ne devrait pas se produire que le contraire. Une des difficultés des indicateurs de résultats négatifs est qu'ils peuvent conduire à une gestion par les sanctions, notamment en l'absence d'indicateurs de résultats intermédiaires permettant de faire la clarté de mécanismes et de responsabilités expliquant l'apparition de résultats finaux négatifs.
- La satisfaction des usagers est une dimension importante et spécifique des résultats.

Tout programme, qu'il s'agisse d'un plan d'amélioration de la qualité ciblé et localisé ou d'un programme de planification, induit des changements intermédiaires rapides avant d'atteindre (ou non) plus tardivement son objectif »final ». Ces changements intermédiaires correspondent pour l'essentiel à des évolutions de pratiques et de fonctionnement au sein du processus considéré. Le recueil des résultats intermédiaires permet habituellement de réagir plus rapidement par des mesures correctrices que celui des résultats finaux ; il est en outre plus facile de mettre en œuvre et moins coûteux. Un recueil des résultats « intermédiaires » doit donc être privilégié chaque fois qu'existent des preuves de leur caractère prédictif quant au résultat final, c'est-à-dire lorsque le lien entre le processus de prise en charge et les résultats de santé est démontré, probable ou vraisemblable

3. Le choix des indicateurs

Le choix des indicateurs constitue une "instrumentation", une quantification, des objectifs pour rendre la mise sous contrôle efficace.

Le choix des indicateurs va donc comprendre deux phases successives :

1. une clarification du système d'objectifs

2. l'instrumentation à proprement parler de ce système d'objectifs à travers des données quantifiables

Clarifier le système d'objectifs, c'est se poser la question "Que veut-on finalement faire ?", puis y répondre de plus en plus précisément en se posant des questions de plus en plus fines. Pour la qualité qui nous préoccupe ici, l'énoncé de ce système d'objectifs figure normalement dans le manuel qualité.

La norme NF X50-114 prévoit que le premier chapitre du manuel qualité doit impérativement comprendre une rubrique relative à la « Politique qualité et [aux] objectifs généraux de l'entreprise en matière de qualité ».

A partir de cet énoncé, il faut répondre à 3 questions successives

1. A quoi veut-on globalement parvenir ?

Quelle est la **finalité** de l'action qualité ? Il peut s'agir d'un énoncé de principe donnant un sens général à l'action qualité sur le long terme.

Cet énoncé n'engage pas à grand-chose si on ne répond pas à la seconde question

2. Que prévoit-on de faire pour atteindre cette finalité ?

Quels sont les **buts** opératoires que l'on poursuit ? Ces buts seront nécessairement plus précis et vont donc orienter concrètement l'action.

Pour être recevable, un but doit être une description claire et précise du résultat spécifique et mesurable que l'on s'engage à avoir produit à un "client" (interne ou externe) pour une date donnée. C'est justement à la mise en place du moyen de mesure que répond le choix des indicateurs.

Le but étant désormais correctement défini, encore faut-il identifier clairement les composantes de la situation qu'il faudra indispensablement maîtriser pour parvenir à atteindre ces buts. C'est l'objet de la 3ème question :

3. Quels éléments de la situation faut-il impérativement maîtriser pour atteindre chaque but ?

Une bonne maîtrise de chacun de ces éléments (critères associés à l'objectif) constituera un **facteur clé de succès** pour la politique qualité. Dans de nombreux cas, la mise en lumière des facteurs clés de succès se fera a contrario en identifiant les **facteurs d'insuccès**.

Le système d'objectifs étant qualitativement formulé, choisir les indicateurs c'est définir les conditions de sa quantification. Pour y parvenir, il va falloir dans un premier temps rechercher les paramètres mesurables. Il conviendra de la réaliser en priorité sur les éléments existants des différents systèmes d'information de l'entreprise, avant de penser à recueillir et traiter de nouvelles

données avec les coûts associés. Dans un deuxième temps, il va falloir faire un choix parmi les paramètres mesurables et de traiter mathématiquement le ou les paramètres choisis pour sélectionner un unique indicateur.

4. Qualités requises pour des indicateurs pertinents

Un indicateur doit être techniquement et conceptuellement apte à mesurer, avec une précision acceptable, le phénomène qu'il est censé mesurer et demeurer pertinent dans le cadre du déploiement actuel de la politique qualité.

Les qualités nécessaires pour y parvenir sont de 3 ordres :

- Des qualités d'usage : un ensemble de qualités de bon sens qu'il est malheureusement rare de réunir toutes ensemble, dès lors que le champ à instrumenter intègre des aspects humains, ce qui est le cas très général de la qualité ;
- Des qualités métrologiques : un indicateur est un instrument de mesure, il doit satisfaire aux qualités requises de tout instrument de mesure ;
- Des qualités systémiques : l'indicateur s'insère dans un ensemble visant à assurer une conduite du système qualité dans la bonne direction (celle de la politique définie).

.IV.3.1. Les qualités d'usage

.IV.3.1.1. la simplicité

La politique doit être comprise. Il faut donc que les indicateurs soient d'interprétation simple, du point de vue des acteurs chargés de les produire et responsables de son niveau.

Deux grands types de champs peuvent être amenés à être instrumentés :

- Un champ propre aux activités opérationnelles concernant le métier du service : la qualité de la production, l'optimisation du processus, tous phénomènes de nature non financière
- Un champ proprement financier concernant l'équilibre économique de l'établissement

Pour instrumenter ces champs, deux types d'unités de mesure peuvent être choisis :

- Des unités financières (ex : :€)
- Des unités non financières (heures) qualifiées d'unités physiques.

Les unités « physiques » sont d'autant plus naturelles qu'on est proche du « terrain », l'unité financière l'est d'autant plus qu'on est proche de la direction. Il faut préférer chaque fois que cela ne comporte pas de contre-indication, une mesure dans l'unité native de la donnée.

.IV.3.1.2. la représentativité

Pour être correctement représentatif de l'objectif dont il mesure la performance ou de l'action à piloter, le bon indicateur doit rassembler simultanément 3 qualités :

- quantification : c'est la définition même d'un indicateur
- exhaustivité : une représentation complète de l'objectif ou de l'avancement de l'action
- objectivité : être exempt de conventions de calcul pouvant faire l'objet de débat.

En matière de quantification, il est préférable de construire les indicateurs de telle façon qu'ils augmentent quand la situation s'améliore. Il vaut mieux parler d'un taux de qualité qu'un taux de destruction car :

- ce qui monte est jugé intuitivement comme positive
- la combinaison d'indicateurs entre eux est plus simple et directe si tous les indicateurs constitutants sont construits dans le même sens
- le repérage réflexe des indicateurs à surveiller sera plus commode si leur représentation graphique est homogène

.IV.3.1.3. l'opérationnalité

Un indicateur a vocation à orienter l'action ou à l'ajuster. Il faut que l'information qu'il fournit au moment t1 soit valide au moment où l'action sera conduite. Pour cela il faut d'une part augmenter la durée de validité de l'information en la recueillant plus en amont et d'autre part améliorer la réactivité par l'augmentation de la durée pendant laquelle la décision est possible et par l'accélération du processus de décision lui-même : prise de conscience et prise de décision améliorées par une meilleure organisation.

.IV.3.2. Les qualités métrologiques

Un indicateur est un moyen de mesure. Il doit donc satisfaire aux conditions requises d'un bon instrument de mesure, à savoir :

- La justesse : c'est la capacité à donner la valeur vraie (dans une fourchette de précision déterminée)

- La fidélité, constance ou reproductibilité : c'est la capacité de l'instrument à donner la même mesure lorsqu'il est mis dans des situations identiques, même si la justesse n'est pas au rendez-vous ;
- La précision : c'est la fourchette contrôlée à l'intérieur de laquelle se trouve la valeur mesurée. La justesse inclut la fidélité.

.IV.3.3. Les qualités systémiques

L'ensemble des indicateurs doit satisfaire 3 qualités :

- la pertinence : c'est leur capacité à mesurer l'efficacité de la politique qualité par rapport à l'environnement, c'est-à-dire leur aptitude à « satisfaire les exigences des clients...et autres parties intéressées ». Un indicateur est pertinent s'il permet d'identifier simplement des problèmes pour lesquels des actions de prévention ou de correction efficaces existent.
- la cohérence : c'est l'assurance qu'une amélioration constatée sur tel indicateur contribue bien à une amélioration à un niveau plus général et au final à une amélioration du point de vue de la politique qualité dans son ensemble. Des indicateurs cohérents signifient un déploiement efficace de la politique qualité à travers la structure.
- la convergence : c'est l'assurance qu'une amélioration constatée sur tel indicateur ne s'est pas faite au détriment de la performance d'une autre entité de même niveau. Les problèmes de convergence sont fréquents entre services approvisionnement et service de production (une minimisation exagérée des stocks peut entraîner des difficultés de fonctionnement en production).

Des indicateurs, insuffisamment bons du point de vue systémique, sont dysfonctionnels au sens où ils peuvent amener telle ou telle entité de l'organisation à agir dans un sens qui n'est pas efficace du point de vue de la politique qualité tout en ayant des indicateurs satisfaisants. La plupart du temps, les problèmes de dysfonctionnements se règlent en ajoutant un autre indicateur antinomique.

Une quatrième qualité, la synergie, est induite par un développement harmonieux de ces trois premières qualités. L'efficacité du système qualité en tant que telle est supérieure à la somme des efficacités de ses parties.

4. Méthodologie de conception d'un indicateur

La norme de l'Agence Française de Normalisation (AFNOR) FD X 50-171 (juin 2000) propose une méthode pour concevoir, mettre en œuvre et animer un système d'indicateurs. Sa nature

pédagogique fait qu'elle ne peut aucunement être considérée comme « La Référence » dans ce domaine. Elle peut être utilisée par tout type d'organisme quelles que soient son activité et sa taille et pour tout type d'indicateur.

Les grandes étapes de la construction d'un indicateur peuvent se résumer comme suit :

Méthode de construction : (selon FD X 50-171)

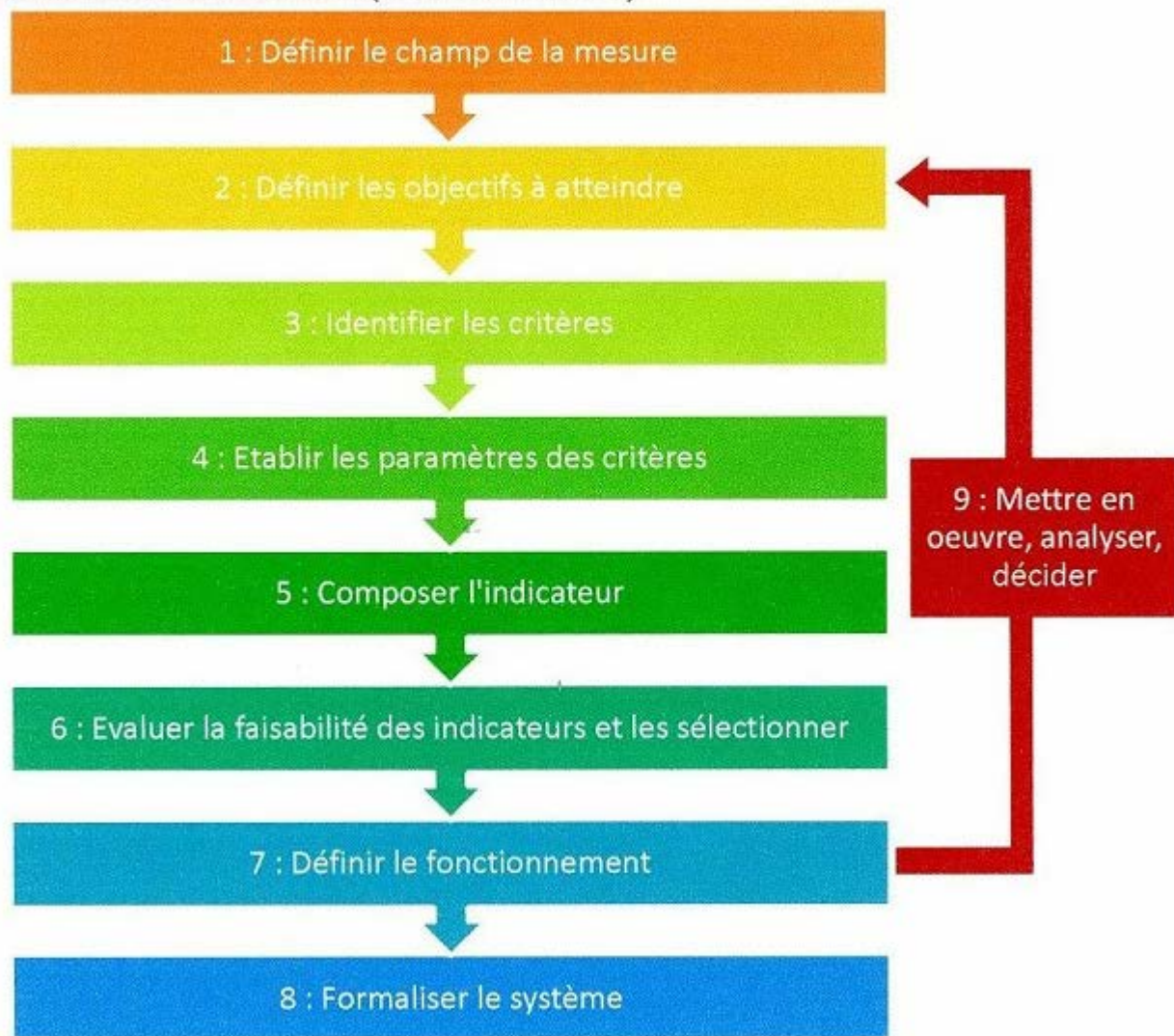


Figure 8 : Méthode de construction d'un indicateur selon la FDX 50-171

Etape 1 : **Définir le champ de mesure** revenant à déterminer le cadre et les limites dans lesquelles va s'appliquer la mesure. Il s'agit soit d'une action que l'on a décidé de mener, soit d'un domaine que l'on veut surveiller en particulier. Ce choix est fonction de critères propres au client des indicateurs. Les champs possibles sont donc multiples et leur taille variable. Le choix peut s'effectuer après une analyse des processus critiques ou en se fondant sur les résultats ou les dysfonctionnements identifiés dans ces processus.

Ex : le traitement des commandes

Etape 2 : **Déterminer les objectifs** correspondant aux champs définis préalablement. Les objectifs sont soit existants (objectifs d'une action, objectifs de l'entité) soit à déterminer. Ce sont ces objectifs qui donnent tout leur sens à la mesure. C'est le client des indicateurs qui fixe ou connaît les objectifs. Il doit donc être fortement impliqué.

Ex : livrer les commandes dans les délais

Etape 3: **Identifier un ou plusieurs critères** qui permettront, en suivant leur évolution, de se situer par rapport aux objectifs. Un même objectif peut faire l'objet de plusieurs critères.

Ex : conformité des livraisons aux délais annoncés ; efficacité de l'organisation

Etape 4 : **Etablir les paramètres de chaque critère** s'agissant de définir ce qui permet de quantifier le critère. Le choix des différents paramètres retenus influe fortement sur la pertinence de l'exploitation de la mesure

Ex : Nombre de commandes livrées dans les délais

Nombre de commandes traitées dans une période donnée

Etape 5 : **Composer l'indicateur** s'agissant de transcrire en données chiffrées les paramètres des critères choisis, voire de combiner ces paramètres pour dégager un indicateur plus global.

Ex : Taux de conformité = nombre de commandes livrées dans les délais / nombres de commandes

Le format de l'indicateur peut être un :

- dénombrement
- degré mesuré ou estimé sur une échelle de valeur
- taux
- ratio
- note estimée en fonction d'une grille de notation, etc...

Il peut être présenté sous différentes formes telles que :

- diagramme : histogramme, camembert, radar, courbes...
- tableau chiffré
- couleurs
- signes, dessins, etc...

Les objectifs à atteindre peuvent amener à définir des seuils pour certains indicateurs :

- minimum ou maximum à respecter

- valeur à atteindre
- plage de valeurs

Ces limites peuvent être matérialisées sur la présentation de ces indicateurs.

Etape 6 : **Evaluer la faisabilité des indicateurs** afin de ne retenir que les indicateurs faisables. Il convient d'effectuer préalablement une étude de leur faisabilité qui peut comprendre :

- l'évaluation préalable de l'implication de la hiérarchie
- l'évaluation du coût et des moyens nécessaires aux systèmes d'indicateurs : collecte de l'information, traitement, documentation...
- la compatibilité entre le critère et la fréquence de mesure
- l'acceptation des indicateurs par les acteurs de la collecte d'information : renseignement juste et en temps utile.

Etape 7 : **Définir le fonctionnement** consistant à définir les responsabilités pour :

- la collecte : périodicité et manière dont s'effectue la collecte des informations. Choisir les acteurs de la collecte des informations parmi les personnes impliquées dans les processus mesurés permet d'intégrer facilement les tâches de cette collecte à leurs activités habituelles
- l'analyse et les modalités pour cette analyse des indicateurs
- l'exploitation : comment est exploitée l'information ?
- la communication : à qui sont diffusés les résultats et sous quelle forme ?

Etape 8 : **Formaliser le système**

Pour pérenniser les indicateurs, il est nécessaire de les formaliser par les éléments suivants :

- identification de l'indicateur
- champ de la mesure
- objectif
- critères
- paramètres
- mode de calcul (transcription de l'indicateur)
- responsabilité et périodicité de la collecte des informations
- responsabilités et modalités de l'analyse des indicateurs et/ou tableau de bord

- mode de communication
- exploitation des informations

Etape 9 : **Mettre en œuvre, analyser et décider** consiste à :

- former les acteurs impliqués dans la collecte afin d'être non seulement opérationnels mais aussi d'être capables de réagir aux aléas
- communiquer à l'ensemble du personnel sur les indicateurs facilite la mise en œuvre et l'acceptation du système. Cette action de sensibilisation prépare le personnel à participer aux actions menées pour atteindre les objectifs correspondants et elle permet aussi d'entretenir la motivation des acteurs.

Pour cela, il s'agit :

- d'expliquer que la mise en place d'indicateurs s'inscrit comme un tout cohérent dans la démarche de progrès de l'organisme et n'a pas pour objet de sanctionner ;
- d'informer les acteurs de la collecte sur les suites données (engagement d'actions...)
- d'informer le personnel sur les évolutions des indicateurs (suite d'actions...) et des résultats obtenus
- veiller à ce que les indicateurs diffusés soient compréhensibles par l'ensemble du personnel
- valider l'efficacité des indicateurs en recueillant les observations des acteurs impliqués ; ajustant le système si nécessaire et confirmant l'adéquation par rapport aux exigences initiales

La lecture des indicateurs permet de visualiser l'écart entre les résultats souhaités et les résultats effectivement constatés, ainsi que l'évolution d'un processus au regard de ses objectifs et donc d'identifier des axes d'amélioration. Le responsable concerné décide alors des actions à entreprendre pour modifier la tendance reflétée par l'indicateur et converger vers les objectifs. Un examen périodique des indicateurs est nécessaire pour s'assurer que ceux-ci restent pertinents et répondent aux objectifs fixés. Cet examen peut s'effectuer par des enquêtes auprès des utilisateurs ou par une revue des objectifs de l'organisme.

5. Evaluation des soins dans les établissements de santé

- Choix et utilisation des méthodes

Il s'agit d'adapter la méthode la plus appropriée à la question posée. La figure 9 reprend de façon synthétique quelques problématiques posées dans le cadre de l'évaluation de la qualité des soins, ainsi que les techniques qui peuvent être utilisées. L'identification du type d'approche permet d'orienter le choix de la méthode pour initier le projet d'amélioration de la qualité.

Orientation sur les méthodes utilisables dans le cadre de l'évaluation de la qualité des soins.		
Objectifs	Approches	Méthodes Utilisables
- Fournir des références de pratiques aux professionnels de santé - Fournir des guides pour le choix des critères de l'évaluation des pratiques	- Approche par synthèse de l'information existante	- Conférence de consensus
	- État des pratiques des professionnels	- Recommandation de Pratique Clinique - Consensus formalisé d'experts
- Réaliser le bilan d'une pratique au regard de l'état de l'art	- Approche par comparaison à un référentiel	- Audit clinique - Audit clinique ciblé - Revue de pertinence - Enquête de pratique
		- Analyse de processus
- Optimiser ou améliorer une prise en charge ou un processus donné - Maîtriser les risques d'un secteur ou d'une activité	- Approche par processus	- Chemin clinique - AMDEC (1)
		- Méthode de résolution de problème - Analyse des processus - Revue de mortalité-morbidité - Méthodes d'analyse des causes
- Traiter un dysfonctionnement - Analyser et traiter des événements indésirables	- Approche par problème	- Mise en place et analyse d'indicateurs - Maîtrise statistique des processus de santé
		- Méthodes spécifiques
- Surveiller un phénomène important et agir en fonction du résultat	- Approche par indicateur	
- Implanter une démarche d'évaluation et mesurer son efficacité	- Recherche évaluative	

(1) Analyse des Modes de défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité.

Figure 9 : Méthodes utilisables dans le cadre de l'évaluation de la qualité des soins

- Approche par indicateur

Les indicateurs sont maintenant largement utilisés dans les démarches d'évaluation. Ils sont également très largement utilisés dans la gestion des risques, dans le processus d'accréditation des établissements. Ceux-ci mettent en place des suivis longitudinaux d'indicateurs pour répondre à certains thèmes du formulaire d'accréditation. On peut citer de nombreux exemples où ces indicateurs sont maintenant largement utilisés :

- le comité de lutte contre les infections nosocomiales surveille de nombreuses pathologies par des mesures répétées de prévalence. Le principe est celui des tendances séculaires, c'est-à-dire que l'on surveille au fil du temps la survenue d'un incident et que le dépassement d'un seuil préalablement

fixé va déclencher une enquête d'analyse d'écarts et des mécanismes de correction ; En 2009, 92% des établissements figurent dans les meilleures classes (A ou B) sur les résultats de l'indicateur Icalin (Indice composite des activités de lutte contre les infections nosocomiales), qui porte sur les moyens de prévention des infections nosocomiales, qui induisent 8000 décès par an. Ces chiffres attestent d'une réelle progression du système de santé et d'une forte mobilisation de la part des professionnels. Par ailleurs, pour promouvoir une culture de la sécurité des soins, une nouvelle étape est engagée avec notamment de nouveaux indicateurs spécifiques sur les principaux risques, tels que ceux liés aux bactéries multi-résistantes, aux actes invasifs, et des indicateurs de résultat porteront sur les infections graves et évitables. Les cinq indicateurs nationaux (*Icalin*, *Ischa* (Indice de consommation de solutions ou produits hydro-alcoolique), *Surviso* (Surveillance des infections du site opératoire), *Icatb* (Indice composite de bon usage des antibiotiques) et *Indice Sarm* (*Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline) publié obligatoirement chaque année dans chaque établissement, en direction des professionnels de santé et des usagers, répond à un double objectif : être un outil de pilotage pour l'amélioration de la qualité des établissements et un outil d'information pour les usagers des établissements de santé (Debertrand, 2011).

- parallèlement, un grand projet national, coordonné par l'INSERM et l'HAS, le projet COMPAQH (coordination pour la mesure de la performance et l'amélioration de la qualité hospitalière) (Minvielle et al, INSERM 2003) dont l'objectif est d'apporter aux pouvoirs publics et aux professionnels travaillant au sein des établissements de santé des outils de pilotage (indicateurs) et un éclairage sur de nouvelles formes de régulation de la qualité des soins fondées sur la mesure, a permis de sélectionner 43 indicateurs adaptés à chaque type de structure de prise en charge (Médecine Chirurgie Obstétrique, centre de lutte contre le cancer, psychiatrie, soins de suite et de réadaptation). Ces indicateurs peuvent être facilement utilisés dans le cadre des établissements de soins et de l'évaluation des pratiques professionnelles en établissement. Les thèmes couverts correspondent à des pathologies fréquentes en santé publique, comme les accidents vasculaires cérébraux, les césariennes, l'infarctus du myocarde. L'ensemble des expériences internationales indique que le nombre moyen d'indicateurs utilisables et applicables est de l'ordre de 5 à 20. En contrepartie, ces indicateurs doivent avoir un fort pouvoir de dépistage de phénomènes relatifs à la qualité des soins ;

- d'autres indicateurs peuvent avoir comme référence des valeurs internes à un établissement (ex : le suivi longitudinal d'un taux de chutes). L'indicateur doit être mesuré de la même façon pour autoriser le suivi dans le temps. La méthode de Maîtrise statistique des processus en santé (MSP) est basée sur le suivi chronologique d'indicateurs pré-établis (HAS, MSP 2004). Si un processus ou une prise en charge des soins peut être caractérisé par un ou plusieurs indicateur (s), alors la MSP

permet le suivi et l'identification du comportement de cet indicateur en analysant sa variation. Cette méthode nécessite des ressources humaines (professionnels de la qualité, statisticiens, expertise MSP) et matérielles (informatisation, base de données) la réservant à une utilisation préférentielle dans les structures de soins.

La variation de l'indicateur peut être due à :

- Des causes spéciales, irrégulières, inhabituelles et pour lesquelles une étiologie peut être retrouvée : le comportement de l'indicateur n'est alors pas prédictible
- Des causes communes, fréquentes, aléatoires, structurelles, inhérentes au processus étudié.

Une démarche d'amélioration continue de la qualité s'attache à la réduction de la variabilité des résultats du processus. Pour cela il est indispensable d'identifier le type de causes présentes afin de prendre des décisions adaptées et efficaces. Il faut d'abord dépister et éliminer les causes spéciales afin de « maîtriser » le processus. Dans un deuxième temps on peut diminuer une variabilité résiduelle trop importante, due aux causes communes, en modifiant le processus lui-même.

Les indicateurs sont facilement compréhensibles par les professionnels car ils s'intègrent à l'exercice médical. Ils peuvent également faciliter l'EPP et sont donc facilement compréhensibles par l'ensemble des intervenants. Dans la démarche de certification V2010 une référence est consacrée à l'utilisation des indicateurs en pratique clinique ; leur développement constitue, aux yeux de la HAS un des principaux axes de développement de l'EPP

Les limites de l'utilisation de ces indicateurs reposent sur leur qualité (en terme de validité), sur la lourdeur éventuelle du recueil (si les données ne sont pas disponibles dans le système d'information). C'est la raison pour laquelle il vaut mieux essayer de limiter leur nombre lorsque l'on démarre cette approche et toujours essayer de valider le système d'information permettant le recueil (Vergnenègre, 2006).

OBJECTIFS DU TRAVAIL

Les démarches de certification ou d'accréditation des activités de santé se développent aujourd'hui, soit parce qu'elles relèvent d'obligations légales et réglementaires issues d'une réponse des pouvoirs publics à des exigences des usagers (ex : la certification HAS, l'accréditation LBM), soit parce qu'elles relèvent de la perception par les professionnels de santé d'un risque inhérent à leur activité et que la démarche volontaire de certification ou d'accréditation est susceptible de réduire (ex : certification ISO, accréditation JACIE ...).

La conduite de ces démarches nécessite de faire appel à des ressources, humaines (une partie du temps des professionnels qui n'est pas directement consacrée aux soins ou à d'autres activités transversales, le temps des qualiciens et qualiciennes) et en infrastructures (les outils informatiques pour assurer la maîtrise documentaire, le suivi des audits, la réorganisation éventuelle des services supports ...). L'attribution de ressources à un projet qualité fait aujourd'hui l'objet d'arbitrages de la part des directions hospitalières qui en retour exigent des justifications sur les bénéfices retirés de ces démarches, en particulier lorsqu'elles ne répondent pas à une obligation légale.

Les indicateurs qualité sont utilisés dans toute démarche qualité dans les buts suivants :

- comme élément de suivi de la « performance »
- pour appuyer la demande ou justifier l'attribution d'autorisations ou de ressources complémentaires
- pour soutenir les démarches d'amélioration de la qualité et notamment de maîtrise des risques lors de la prise en charge des patients

Les objectifs de cette thèse sont par conséquent :

- d'identifier les indicateurs mis en place dans le cadre de JACIE dans les centres accrédités et d'évaluer si leur construction répond à une méthodologie
- d'évaluer la pertinence d'indicateurs en relation avec la démarche d'accréditation JACIE à mesurer des bénéfices tangibles, tant pour les patients receveurs d'une greffe, que pour l'établissement de santé qui contribue à leur prise en charge.
- d'évaluer si tous les processus de la greffe de CSH en particulier les processus critiques sont surveillés au moyen d'indicateurs

MATERIELS ET METHODES

I INTRODUCTION

Le but de ce chapitre est de décrire la démarche méthodologique qui a permis d'aboutir aux résultats présentés dans ce mémoire. Nous décrirons la stratégie d'étude choisie, impliquant la conception du questionnaire d'enquête sur trois critères cibles. Ainsi, nous présenterons dans un premier temps les modalités de la diffusion de l'enquête aux centres français accrédités JACIE et du choix du support d'enquête permettant la collecte des indicateurs auprès des centres interrogés. Ensuite, nous aborderons la deuxième partie de l'étude basée sur la diffusion de la même enquête auprès des centres accrédités JACIE dans les autres pays d'Europe et du choix d'opter pour un support différent de celui de l'enquête française. Enfin, nous décrirons la mise en place de l'enquête complémentaire allant de sa conception à sa diffusion uniquement auprès des centres ayant répondu à l'enquête initiale. La méthode d'analyse des données décrite à la fin de ce chapitre est quant à elle commune aux deux enquêtes (initiale et complémentaire).

II ENQUETE INITIALE

1. Elaboration du questionnaire

Conformément à l'objectif de mesurer l'impact de la démarche d'accréditation JACIE, 3 critères pour lesquels des indicateurs qualité ont pu être définis au sein des centres ont été plus particulièrement ciblés pour cette étude : (1) la sécurité sanitaire des produits de thérapie cellulaire ; (2) la qualité des soins des patients et (3) les aspects économiques liés au processus de greffe de CSH. Le domaine d'application relatif à la sécurité sanitaire des produits de thérapie cellulaire fait intervenir principalement les indicateurs pouvant être définis dans le cadre du processus d'ingénierie cellulaire et secondairement du processus de prélèvement de CSH sur le patient ou donneur. Celui relatif à la qualité des soins des patients fait appel à la fois aux indicateurs pouvant être définis dans le cadre du processus clinique (allant de la prescription au suivi du patient après la greffe) mais aussi du processus de prélèvement de CSH au sein de l'unité d'aphérèse pour les CSP ou le bloc opératoire pour les MO. Enfin, les aspects économiques peuvent impacter sur tous les processus de la greffe de CSH et concernent donc des indicateurs pouvant être définis au sein des 3 unités : clinique, prélèvement et ingénierie cellulaire.

Nous avons décliné le questionnaire d'enquête en 3 parties selon le même intitulé que les 3 critères. Pour chaque indicateur que le répondant aura identifié dans chaque partie, il devra compléter 2 fiches: (i) une fiche descriptive et (ii) une fiche d'évaluation.

La fiche descriptive est proposée au répondant sous forme de questions fermées et de questions ouvertes, ceci afin d'optimiser le temps consacré à compléter le questionnaire. Pour un indicateur, cette fiche permet de renseigner les éléments suivants :

- son secteur d'activité soit clinique, soit prélèvement, soit ingénierie cellulaire. Un indicateur peut aussi concerner 2 secteurs d'activité voir les 3 à la fois, dans tous les cas il est demandé au répondant de choisir sa réponse à l'aide d'un menu déroulant.
- sa date de mise en application au sein du ou des secteurs d'activité concerné(s). Dans le cas où la date exacte (JJ/MM/AAAA) n'est pas connue du répondant, seul l'année peut être communiquée et validée pour le traitement des données.
- son type d'indicateur priorisant les indicateurs de type processus et résultats. La possibilité est donnée au répondant de sélectionner le choix « AUTRE » à l'aide du menu déroulant et de préciser dans ce cas sa réponse.
- son objectif visé pour lequel le répondant a une libre saisie des informations qu'il souhaite communiquer.
- son mode de collecte à sélectionner parmi les choix suivants : base de données, audits, enquête, autre (à préciser).
- son mode de présentation à sélectionner parmi les choix suivants : tableau, graphe, autre (à préciser).
- sa fréquence de suivi à sélectionner parmi les choix suivants : journalière, mensuelle, annuelle, autre (à préciser).
- les personnes destinataires de l'analyse de l'indicateur au sein du programme de greffe ou de l'établissement de santé pour lequel le répondant a une libre saisie des informations qu'il souhaite communiquer.

La fiche d'évaluation d'un indicateur donne une vision de l'appréciation du répondant sur des éléments sur lesquels aucun critère préalable n'a été défini. Les questions suivantes ont été posées :

- l'indicateur est-il adapté à l'objectif visé ? (réponse oui/non).
- En cas de réponse négative, il est demandé au répondant si une modification en cours ou ultérieure est envisagée pour cet indicateur (réponse oui/non). Si oui, s'agit-il d'un remplacement, d'une addition, d'une suppression, d'un changement d'objectif ou autre modification (à préciser).

-Cet indicateur a-t-il besoin d'être associé à un autre indicateur du programme pour être exploité (réponse oui/non) et si oui le(s) quel (s) ? Dans ce cas, cet autre indicateur est-il associé à une des démarches suivantes : AFSSaPS, EFI, HAS et/ou ISO ?

-Cet indicateur a-t-il permis d'obtenir des moyens supplémentaires dans un des domaines suivants : infrastructure, personnel, équipement, logistique ?

-A contrario, des moyens ont-ils ou pourraient-ils être retirés sur la base de l'exploitation de cet indicateur (réponse oui/non) ?

-Cet indicateur est-il fiable dans la détermination de sa valeur (réponse oui/non) ? Pour quelles raisons est-il fiable : sa définition, sa collecte, son évaluation, autre (à préciser) ?

2. Etude française

.II.2.1. Création de l'annuaire des centres accrédités JACIE France

Cette étude a été menée sous le couvert de la Société Française de Greffe de Moelle-Thérapie Cellulaire (SFGM-TC) qui met à disposition de ces adhérents sur son site www.sfgm-tc.fr, un annuaire des centres de greffes de CSH. Cependant cet annuaire ne permettant pas d'identifier d'une part les programmes de greffes de CSH accrédités JACIE en France et d'autre part les référents JACIE au sein de chacun de ces centres, il a été convenu en accord avec la Commission JACIE France de créer un « Annuaire JACIE francophone » en reprenant le modèle de base de l'annuaire disponible sur le site de la SFGM-TC. La méthodologie ayant permis de construire l'annuaire a été la suivante :

-répertorier à partir du site www.jacie.org les centres français accrédités, 14 en 2009 (année de l'étude) et de les identifier sur l'annuaire comme « accrédité »

-contacter dans un premier temps ces centres accrédités afin de leur demander de nous communiquer le « référent JACIE » désigné : soit pour chacune des 3 unités constituant le programme de greffe de CSH : clinique, prélèvement et ingénierie cellulaire ; soit pour l'ensemble des 3 unités.

-contacter dans un deuxième temps les centres restants de l'annuaire afin de les questionner d'une part sur leur statut JACIE : soit le centre a entamé la démarche dans ce cas il est répertorié comme centre « en cours d'accréditation » ; soit le centre envisage d'engager la démarche, il est alors répertorié comme centre dont l'« accréditation est envisagée ». D'autre part, il leur a aussi été demandé de nous communiquer le(s) référent(s) JACIE de leur programme si déjà désigné(s).

A partir des données recueillies, l'annuaire a pu être ainsi créé et cela sur une période de 2 mois environ.

HOPITAL CHARLES NICOLLE <i>EN COURS D'ACCREDITATION</i> 1 rue Germont - 76031 ROUEN Cedex CODE CENTRE : 32 (A) Immuno-Hémato-Oncologie Pédiatrique ☎ 02 32 88 81 91 📠 02 32 88 86 92 Partie Clinique Référent JACIE : Pascale SCHNEIDER ☎ 02 32 88 81 91 📠 02 32 88 01 21 pascale.schneider@chu-rouen.fr Unités de prélèvement et de Transformation - EFS Normandie site de BOIS-GUILLAUME ☎ 02 32 80 88 46 📠 02 32 91 12 85 Partie Prélèvement ☎ 02 32 80 88 42 📠 02 35 12 09 14 Partie Transformation 609 chemin de la Bretèque B.P.58 - 76232 BOIS GUILLAUME Référent JACIE : Madame le Docteur Dominique BASTIT-BARRAU ☎ 02 32 80 88 46 dominique.bastit@efs.sante.fr

Figure 10: Extrait de l'Annuaire JACIE Francophone

Pour les 14 centres accrédités JACIE en 2009, 21 référents JACIE ont pu être identifiés tout unité clinique, prélèvement et transformation confondue.

.II.2.2. Choix du support et conception de l'enquête

Dans le but de faciliter la saisie des données et dans un souci d'optimiser le temps consacré à compléter le questionnaire pour les répondants, nous avons opté pour l'utilisation d'un logiciel d'enquête en ligne WYSURFORM® (<http://www.wysuforms.com>) communément utilisé au sein des établissements de santé. Ce logiciel a permis la conception du questionnaire avec une bonne qualité visuelle ainsi que sa diffusion par e-mail auprès des centres accrédités.

La présentation du questionnaire telle que vu par les répondants à l'écran est la suivante :

- une page d'accueil



Enquête d'évaluation des indicateurs qualité JACIE

Nom: Prénom:

Fonction:

Centre accrédité JACIE:

N° de la personne à contacter:

E-mail de la personne à contacter:

Je vous remercie pour le temps que vous voudrez bien consacrer à ce questionnaire destiné à évaluer la pertinence des indicateurs mis en place au sein de votre programme JACIE.

Cette enquête est divisée en 3 parties : la sécurité sanitaire, la qualité des soins et les aspects financiers. Pour chaque indicateur, il est demandé de compléter une fiche descriptive et une fiche d'évaluation.
Chaque partie peut être complétée indépendamment. Pour cela, transférer le mail aux personnes concernées. Celles-ci ne devront néanmoins pas se connecter en même temps sur le questionnaire afin d'éviter que les informations enregistrées ne soient perdues.

Le paramétrage permet de saisir pour chaque partie au maximum 10 indicateurs. Dans le cas où le nombre de saisie est supérieur à 10, merci de me contacter à l'adresse suivante: o. caunday@chu-nancy.fr

Vos informations seront traitées de façon confidentielle.
Les résultats de cette enquête vous seront transmis après anonymisation si vous en exprimez le souhait:

☐ oui ☐ non

- première partie correspondant au 1^{er} critère : Sécurité sanitaire des PTC



Enquête d'évaluation des indicateurs qualité JACIE

I) Sécurité sanitaire

Dans votre programme JACIE, avez-vous mis en place des indicateurs sur le critère de la "sécurité sanitaire des produits de thérapie cellulaire" (surveillance des incidents et des risques d'incidents relatifs aux produits et les effets indésirables suite à leur utilisation ex: contamination bactériologique, tolérance post-greffe...)?

☐ Oui ☐ Non

<< Précédent

Suivant >>

- deuxième partie correspondant au 2^{ème} critère : Qualité des soins dispensés aux patients



Enquête d'évaluation des indicateurs qualité JACIE

I) Qualité des soins dispensés aux patients

Dans votre programme clinique, avez-vous mis en place des indicateurs sur le critère de la "qualité des soins dispensés aux patients greffés CSH"?

☐ Oui ☐ Non

<< Précédent

Suivant >>

- troisième partie correspondant au 3^{ème} critère : Aspects financiers



Enquête d'évaluation des indicateurs qualité JACIE

I) Aspects financiers

Dans votre programme clinique, avez-vous mis en place des indicateurs sur le critère de l "aspect financier" (Coûts directs et indirects)?

☐ Oui ☐ Non

[<< Précédent](#)

[Suivant >>](#)

- Fiche descriptive renseignée par indicateur



FICHE INDICATEUR

Nom de l'indicateur:

Secteur(s) d'activité concerné(s) par l'indicateur:

Date de mise en application:

Niveau d'indicateur:

Objectif visé:

Mode de collecte ou d'exploitation:

Expliquer votre réponse:

Fréquence de suivi:

Si autre: préciser votre réponse

Liste des destinataires:

<< Précédent

Suivant >>

- Fiche d'évaluation renseignée par indicateur

Page 1 sur 2



EVALUATION DE L'INDICATEUR

Cet indicateur est-il adapté à l'objectif visé?

☐ oui ☐ non

Si non, envisagez-vous de modifier l'indicateur?

☐ oui ☐ non

remplacement addition suppression changement d'objectif autre

Si vous envisagez une modification, s'agit-il de:

☐ ☐ ☐ ☐ ☐

Expliquer votre choix:

Cet indicateur a-t-il besoin d'être associé à un (ou des) indicateur(s) du programme pour être exploité?

☐ oui ☐ non

si oui, lequel(s):

autorisée(s) accréditée(s) certifiée(s) certifiée(s)
AFSSaPS) HAS ISO
EFI

si oui, cet (ou ces) autre (s) indicateur(s) est-il associé à une (ou des) activité (s): cochez les cases correspondantes

☐ ☐ ☐ ☐

Expliquer votre réponse:

infrastructures logistique équipements personnel

Cet indicateur vous a-t-il permis d'obtenir des moyens dans un ou des domaine(s) suivant(s) : cochez les cases correspondantes

☐ ☐ ☐ ☐

Détailler votre réponse:

A contrario, pensez-vous que des moyens ont ou vous seront retirés sur la base des données recueillies par cet indicateur?

☐ oui ☐ non

si oui, expliquez:

Cet indicateur est-il fiable dans la détermination de sa valeur?

☐ oui ☐ non

Pour quelles raisons, pensez-vous qu'il est fiable? sélectionner votre réponse

Détailliez votre réponse:

Avez-vous d'autres indicateurs?

☐ oui ☐ non

<< Précédent

Suivant >>

Le questionnaire joint à un mail d'invitation a été adressé aux 21 référents JACIE. Pour chaque partie du questionnaire, le répondant avait la possibilité de renseigner jusqu'à 10 indicateurs. Dans le cas où le répondant souhaitait pouvoir en saisir plus de 10, il devait s'adresser au gestionnaire de l'enquête pour obtenir l'accès à un nouveau questionnaire vierge. L'ensemble des données recueillies était stocké sur le serveur de la société WYSUFORM® avec la possibilité pour un répondant d'enregistrer une saisie partielle et de revenir ultérieurement pour poursuivre la saisie. Seule une enquête dont le répondant aura validé le contenu en cochant la case « validé » en fin de questionnaire ne serait plus modifiable. Le gestionnaire de l'enquête a par ailleurs la possibilité via un compte d'accès de visualiser en temps réel le nombre de répondants connectés au serveur mais aussi le niveau de réponse obtenu. Cette caractéristique du logiciel a permis au gestionnaire de réaliser et de suivre les relances pendant toute la durée prévue de la diffusion de l'enquête en ligne entre avril et septembre 2009. Un délai supplémentaire de un mois (jusqu'à fin octobre 2009) a été accordé à certains centres qui en ont exprimé le souhait.

Le logiciel proposait par ailleurs une analyse automatique des données recueillies ainsi que l'édition de rapports d'analyse. Cependant, cette fonctionnalité n'a pas pu être utilisée. En effet le logiciel ne permet de générer des rapports sous forme graphique uniquement pour les réponses issues de questions fermées. Les données recueillies à partir des questions ouvertes sont présentées sous forme d'un tableau sur 2 lignes horizontales, rendant laborieuses la lecture et l'interprétation des données. Dans un souci de confort de lecture et d'analyse, l'ensemble des données a donc été transféré sur un fichier Excel. Cet obstacle dans le traitement n'a pas entraîné de perte de données recueillies et par conséquent n'a pas eu d'impact sur la validité des résultats de l'enquête.

3. Etude européenne

Notre démarche a suscité un intérêt et une adhésion d'une proportion importante des centres accrédités français sollicités, suggérant que notre préoccupation est pertinente. Dans la continuité de cette enquête Française, le Comité Exécutif de JACIE a validé le projet d'étendre l'étude à l'échelle européenne.

.II.3.1. Choix du support du questionnaire

Suite aux difficultés rencontrées pour l'extraction des données sur le logiciel WYSUFORM® avec l'enquête française, nous avons préféré revoir le mode de support de l'enquête. Une consultation auprès du service de consultation et de méthodologie du CHU de Nancy nous a permis d'opter

pour une présentation simple du questionnaire sous forme d'un tableau saisi sous Excel. Après un travail de traduction du questionnaire du français à l'anglais en collaboration avec le JACIE Accreditation Office, celui-ci a été mis en forme afin de faciliter la compilation des données pour analyse : une couleur a été attribuée aux colonnes comprenant des questions ouvertes et une autre couleur pour celles comprenant des questions fermées. Pour ces dernières, toutes les cellules d'une colonne ont été paramétrées sous forme de menu déroulant de sorte que le répondant n'ait plus qu'à sélectionner sa réponse. Pour les mêmes raisons que nous avons choisi d'utiliser le logiciel WYSUFORM®, la présentation du questionnaire a été pensée de sorte que le répondant ait le plus de facilité possible à le compléter. Le questionnaire a été envoyé aux centres sous le format suivant :

CONTACT DETAILS

First Name and Family Name:

Role or Function:

Accredited centre name:

Telephone:

Your e-mail address:

Do you wish to receive the results of this survey?

☐ Yes, I want to receive the results of this survey

Has your JACIE programme established quality indicators for **safety of cell therapy product, quality of patient care and/or financial or economic aspects**? If yes, please complete the following table:

Name of the indicator	Area related to the QI (please select):	Unit(s) monitoring this QI (please select):	Date of its implementation (dd/mm/yyyy) (approximatively)	Type of QI (please select): process, outcome, other	if other, please specify	Purpose of the QI

How is data collected? (please select): data base, audits, survey, other	if other, please specify	Type of presentation (please select): table, graph, other	if other, please specify	Frequency of its analysis (please select): daily, monthly, annually, other	if other, please specify	Who receives the analysis?	Does it fulfil its objective? (please select): Yes or No

If no, do you plan to modify the indicator? (please select): Yes or No	If yes, how could this be done? (please select): replacement/additional/removal/modification of the purpose/other	if other, please specify	Does this indicator need to be associated with another indicator(s) in order to be assessed? (please select): Yes or No	If yes, please indicate the indicator	If yes, is this indicator(s) associated with any of the other areas of autorisation, certification or accreditation? (please select): National regulatory autorisation/ Hospital accreditation/ EFI/ ISO/ other	Please explain your choice

Has analysis of this indicator allowed your centre to obtain any of the following additional resources? (please select): Infrastructure/ logistics/ equipment/personal/other	Please specify	As a result of monitoring this indicator, have you lost or could you lose any of these resources ? (please select): Yes or No	If yes, please elaborate	Is the QI reliable regarding its value? (please select): Yes or No	If yes, why do you think so? (please select): Its definition/collection method/assessment method/other	if other, please specify

Table 1 : Format de présentation de l'enquête européenne.

.II.3.2. Approches des centres accrédités

A l'instar de l'enquête française pour laquelle les 14 centres accrédités au moment de l'étude en 2009 ont été identifiés au moyen du site de JACIE (www.jacie.org), de même 68 centres accrédités en 2010 (hors centres accrédités en France) ont pu être identifiés au travers des 27 pays états membres de l'Europe.

Le nombre de centres accrédités par pays qui ont reçu l'enquête est le suivant :

Nom de pays	Nombre de centres accrédités interrogés
Royaume Uni	18
Belgique	3
Finlande	3
Allemagne	12
Italie	6
Espagne	6
Suisse	8
Autriche	2
Pays-Bas	9
République tchèque	1

Les centres ont été approchés directement par le JACIE Accreditation Office qui tient à jour une liste de contacts, principalement les directeurs de programmes au sein de chaque centre, représentant un total de 79 personnes. Cette liste ne comprenant toutefois pas les centres néerlandais, ceux-ci ont été approchés via le CCKL (Institut permettant l'accréditation des laboratoires dans les établissements de soin) avec lequel le JACIE Accreditation Office a auparavant collaboré aux Pays-Bas.

Le mail d'invitation accompagné du questionnaire (Table 1) a été envoyé par le JACIE Accréditation Office aux centres en avril 2010. Chaque directeur de programme recevant le mail avait la possibilité s'il le souhaitait, de le transférer à un ou plusieurs de ses collaborateurs chargé

(s) de compléter le questionnaire. Le recueil de données s'est échelonné d'avril à juin 2010. Un mail de relance a été envoyé par le JACIE Accreditation Office en mai 2010. Le gestionnaire de l'enquête française était mentionné comme devant être le destinataire des réponses dans le mail d'invitation.

III ENQUETE COMPLEMENTAIRE

Sur la base de la norme FDX 50-171 (Système de Management de la qualité, Indicateurs et tableaux de bord), nous avons souhaité compléter l'enquête initiale en interrogeant les centres accrédités (qui avaient répondu à la première enquête) afin de déterminer si une méthodologie a été appliquée pour concevoir et mettre en place leur indicateurs.

1. Conception du questionnaire

Un questionnaire a donc été créé sous forme de tableau dans un fichier Excel incluant les données suivantes :

Nom de l'indicateur	Champ de mesure	Objectif associé à l'indicateur	Pouvez-vous quantifier votre objectif?	Quels sont les critères associés à l'objectif?
<i>exemple: satisfaction des clients</i>	<i>réclamation des clients</i>	<i>diminuer le taux de réclamation</i>	<i>0%</i>	<i>la conformité de la prise en charge</i>

Table 2 : Format du questionnaire de l'enquête complémentaire.

2. Interrogation des centres français et européens

L'enquête complémentaire a été envoyée par mail, uniquement aux centres français et européens ayant répondu à l'enquête initiale. Il a été envoyé par le gestionnaire de l'enquête en octobre 2010, le recueil des données s'est fait jusqu'en décembre 2010 incluant une relance en novembre.

IV METHODE D'ANALYSE DES DONNEES

L'ensemble des données des enquêtes initiale et complémentaire a été regroupé dans un même et unique fichier intitulé « données brutes ».

Pour chaque centre, un numéro d'anonymisation a été attribué conformément au souhait des centres que la communication des résultats d'analyse soit réalisée de manière anonyme. Un tableau de correspondance entre un numéro d'anonymat et son centre est tenu par le gestionnaire de l'enquête.

La méthodologie d'analyse des données a consisté à mener d'une part l'analyse des réponses obtenues des questions fermées et d'autre part celles obtenues des questions ouvertes. Ainsi, une analyse quantitative a été réalisée pour les questions fermées et une analyse qualitative pour les questions ouvertes.

1. Analyse descriptive des centres

.IV.1.1. Taux de réponse

Dans cette partie est renseignée : *le nombre de centres ayant répondu au questionnaire en France et en Europe sur le nombre total de centres sollicités*. Tous les centres qui ont répondu en totalité ou partiellement au questionnaire sont inclus dans l'analyse.

.IV.1.2. Profil du répondant

Dans cette partie, il est renseigné :

- Le nombre de personnes ayant répondu sur le nombre total de personnes ayant reçu le questionnaire.*
- Parmi les répondants, une classification par profil est réalisée*

2. Analyse des indicateurs recueillis

.IV.2.1. Liste des indicateurs

Une liste des indicateurs sous forme de tableau a été établie selon les critères suivants :

Processus cible (cf. figure 11)	Nom de l'indicateur	Fréquence	Nombre de centres utilisant cet indicateur	Type d'indicateur	Nombre d'indicateurs mis en place dans le cadre de la démarche JACIE
---------------------------------	---------------------	-----------	--	-------------------	--

- Processus cible : cette donnée permet de cibler sur la cartographie des processus de la greffe de CSH (cf. figure 11) quel processus fait l'objet de la surveillance par l'indicateur
- Nom de l'indicateur : un titre unique a été donné à l'indicateur récurrent pouvant être dénommé différemment selon les centres
- Fréquence : les indicateurs sont classés par ordre décroissant (nombre total de récurrence de l'indicateur /nombre total d'indicateurs recueillis)
- Nombre de centres utilisant cet indicateur :
- Type d'indicateur (activité, processus ou résultat)
- Nombre de fois où l'indicateur a été mentionné comme ayant été défini dans le cadre de la préparation de la démarche JACIE sur le nombre total de récurrence de l'indicateur

.IV.2.2. Evaluation de la conception des indicateurs

Les indicateurs sont analysés selon les critères suivants :

- Champ de la mesure : il s'agit de recenser le nombre d'indicateurs pour lesquels les centres ont défini un champ de la mesure conforme à la définition de la norme FD X 50-151
- Objectif de l'indicateur : il s'agit de recenser le nombre d'indicateurs associés à un objectif ; et de les classer par famille : *Amélioration de la qualité* et *Gestion des risques* au moyen d'une analyse qualitative
- Seuil de l'objectif : il s'agit de recenser le nombre d'indicateurs associés à un objectif chiffré
- Critères associés à l'objectif : il s'agit de recenser le nombre d'indicateurs pour lesquels les centres ont défini des critères conformes à la définition de la norme FD X 50-151

- Format : il s'agit de présenter les formes les plus utilisées de présentation des indicateurs
- Fonctionnement :
 - Mode de collecte : il s'agit de présenter les modes de collection les plus utilisées
 - Fréquence d'exploitation : il s'agit de présenter les choix de fréquence d'exploitation les plus utilisées

.IV.2.3. Evaluation subjective des indicateurs par les centres

- Indicateur adapté à l'objectif visé : il s'agit de recenser le nombre d'indicateurs évalués par les centres comme étant adapté à leurs objectifs associés
- Fiabilité des indicateurs (oui/non). il s'agit de recenser le nombre d'indicateurs évalués par les centres comme étant fiable sur leurs résultats. Parmi le nombre de réponses positives, la fiabilité est évaluée sur la base de l'exploitation, de la collecte des données, de la définition de l'indicateur ou autre.

.IV.2.4. Mesure de l'impact de la mise en place de la démarche JACIE

Tous les centres pour lesquels certains de leurs indicateurs leur ont permis d'obtenir des ressources ont été recensés sous la forme de deux tableaux :

- Un tableau présentant les bénéfices quantifiables (logistique, équipement, personnel, infrastructure)
- Un tableau présentant les bénéfices qualitatifs (amélioration des pratiques, formalisation des pratiques)

3. Cartographie du processus de greffe de CSH

Nous avons eu l'idée en collaboration avec l'Agence Française de Normalisation (AFNOR) de représenter l'organisation de la greffe de CSH sous une approche processus. Le document *FD X 50-176* publié par l'AFNOR en Juin 2000 détaille l'approche processus et définit 3 familles de processus :

- Les **processus de réalisation** correspondant à la réalisation du produit ou du service et correspondant ainsi à l'activité « métier » de l'organisation. Dans notre cas, ils couvrent toutes les activités médicales et techniques relatives à la greffe de CSH. Dans le cadre du référentiel JACIE, les 3 processus principaux de réalisation sont identifiés sous les chapitres : clinique,

prélèvement et transformation. Les processus de réalisation sont identifiés sous la lettre O sur la cartographie des processus (cf. figure 11).

- Les **processus de support** (appelés également *processus de soutien*) représentent une activité interne, généralement transversale, permettant d'assurer le bon fonctionnement de l'entreprise. Les processus de support sont généralement transparents pour le client (bénéficiaire). Il peut s'agir par exemple de la gestion financière, de la gestion des ressources humaines, la formation, etc. Les processus support sont identifiés sous la lettre S sur la cartographie des processus (cf. figure 11).
- Les **processus de management** (appelés parfois *processus de pilotage*) correspondent à la détermination d'une politique et d'une stratégie pour l'organisation et au pilotage des actions mises en oeuvre pour atteindre ses objectifs. Les processus de management sont identifiés sous la lettre M sur la cartographie des processus (cf. figure 11).

Le modèle de base de cartographie de processus telle que proposée (cf figure 11), a été pensée et construite sur la base du mode de fonctionnement d'un programme de greffe en particulier. Après avoir défini les principaux processus, nous les avons catégorisé en nous basant sur leur correspondance avec l'un ou plusieurs des 3 domaines d'application (la qualité des soins, la sécurité des PTC et les aspects économiques). En effet, le lien avec l'un des 3 domaines est apparent pour certains processus tels que la sélection et l'évaluation du donneur ou le suivi du donneur alors que pour d'autres un lien avec au moins 2 domaines peut être établi (prélèvement et greffe de CSH).

Sur une première cartographie, nous avons recensé et positionné au sein de chaque processus les indicateurs recueillis en ciblant particulièrement ceux qui ont été définis dans le cadre de la préparation de la démarche d'accréditation JACIE.

Sur une deuxième cartographie, nous avons recensé et positionné au sein de chaque processus les mêmes indicateurs recueillis selon leur type (processus, résultat ou activité).

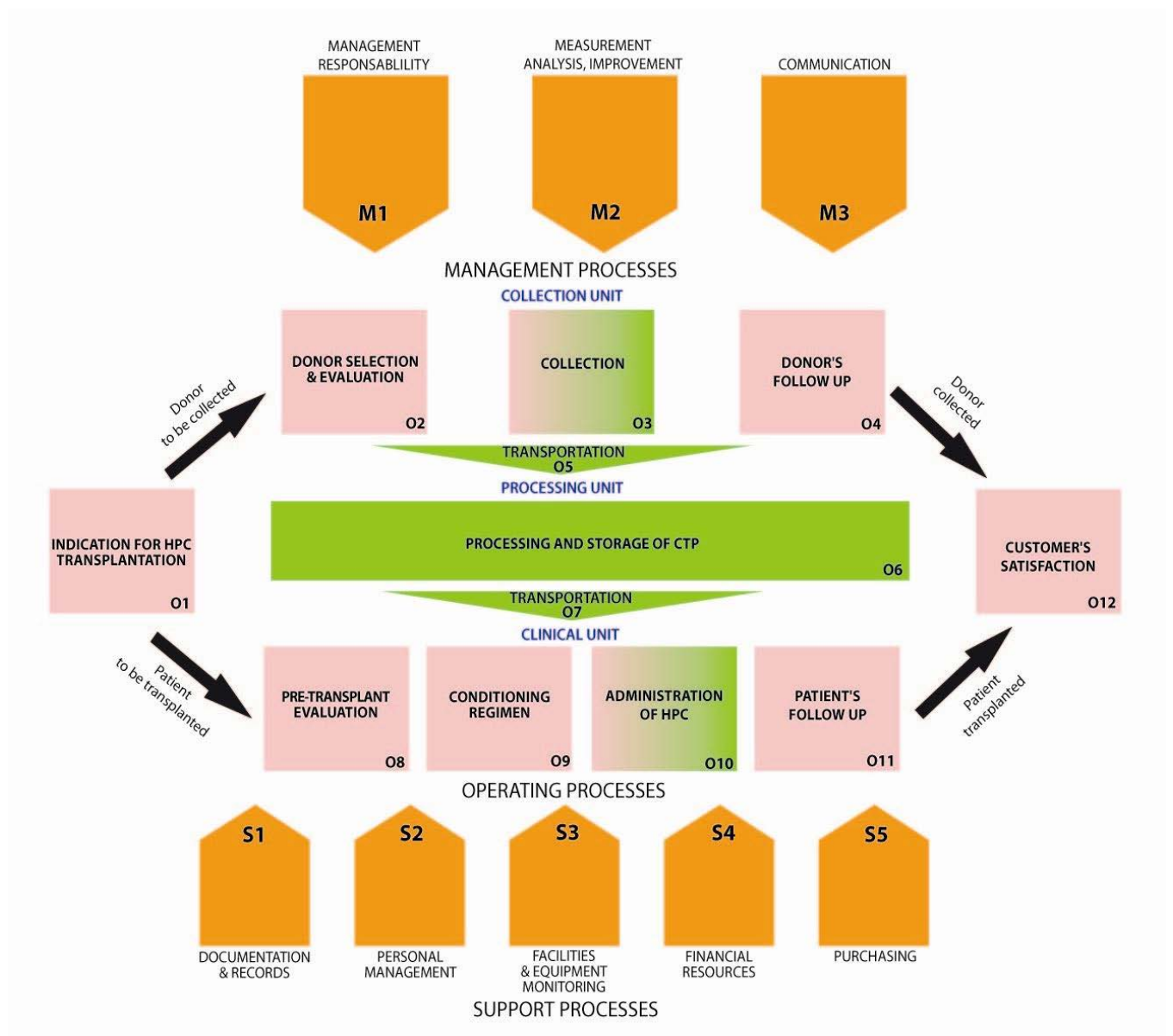


Figure 11 : Modèle de la cartographie des processus de la greffe de CSH

RESULTATS

I DONNEES DESCRIPTIVES SUR LES CENTRES ACCREDITES JACIE INTERROGES

1. Etude française

.I.1.1. Taux de réponse

Sur les 14 centres français accrédités JACIE interrogés :

- 1 centre a répondu aux 3 parties du questionnaire
- 7 centres ont répondu à 2 parties du questionnaire
- 3 centres ont répondu à une partie du questionnaire
- 1 centre ayant répondu n'a pas été inclus dans l'étude en raison du non respect des modalités de recueil rendant les données inexploitable.
- 2 centres n'ont pas répondu

Un total de 11 centres français a participé à l'enquête initiale soit 80% des centres interrogés.

.I.1.2. Profil du répondant

Sur les 21 personnes interrogées, 19 (90%) ont répondu au questionnaire.

Une répartition des répondants par profil est présentée ci dessous :

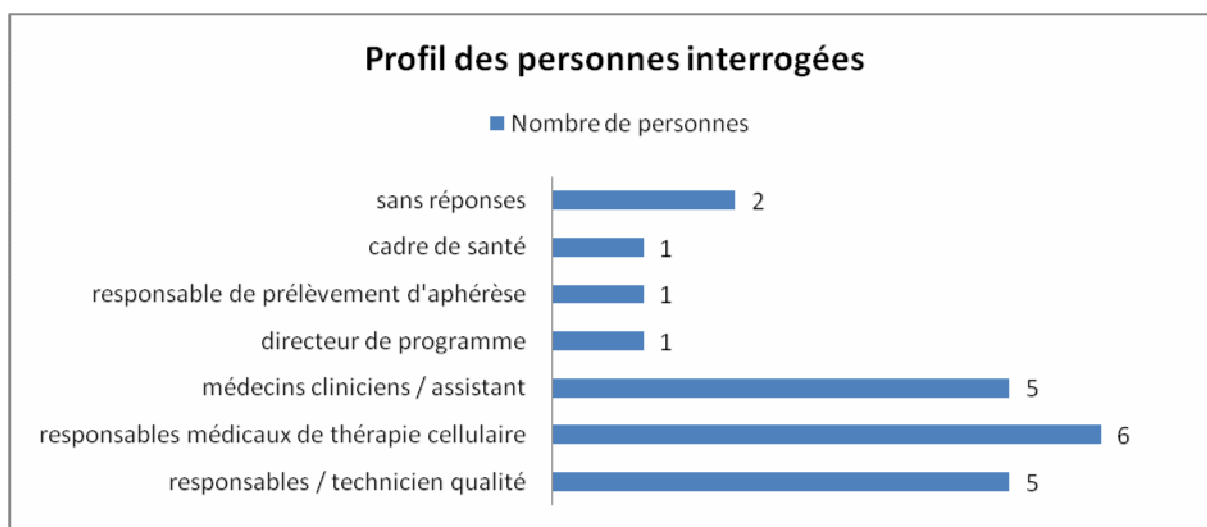


Figure 12 : Schéma du profil des personnes interrogées dans les centres accrédités en France

Principalement, ce sont les responsables médicaux (cliniciens, responsable de thérapie cellulaire) et les professionnels de la qualité qui ont répondu à l'enquête en France.

2. Etude européenne

.I.2.1. Taux de réponse

Parmi les 68 centres accrédités JACIE en 2010 dans les 10 pays d'Europe sollicités pour l'enquête:

- 6 centres ont répondu aux 3 parties du questionnaire
- 14 centres ont répondu à 2 parties du questionnaire
- 1 centre a répondu à une partie du questionnaire
- 47 centres n'ont pas répondu

Un total de 21 centres européens a répondu à l'enquête initiale soit 30% des centres interrogés.

Le nombre de centres européens ayant répondu à l'enquête répartis par pays est représenté dans le schéma suivant :

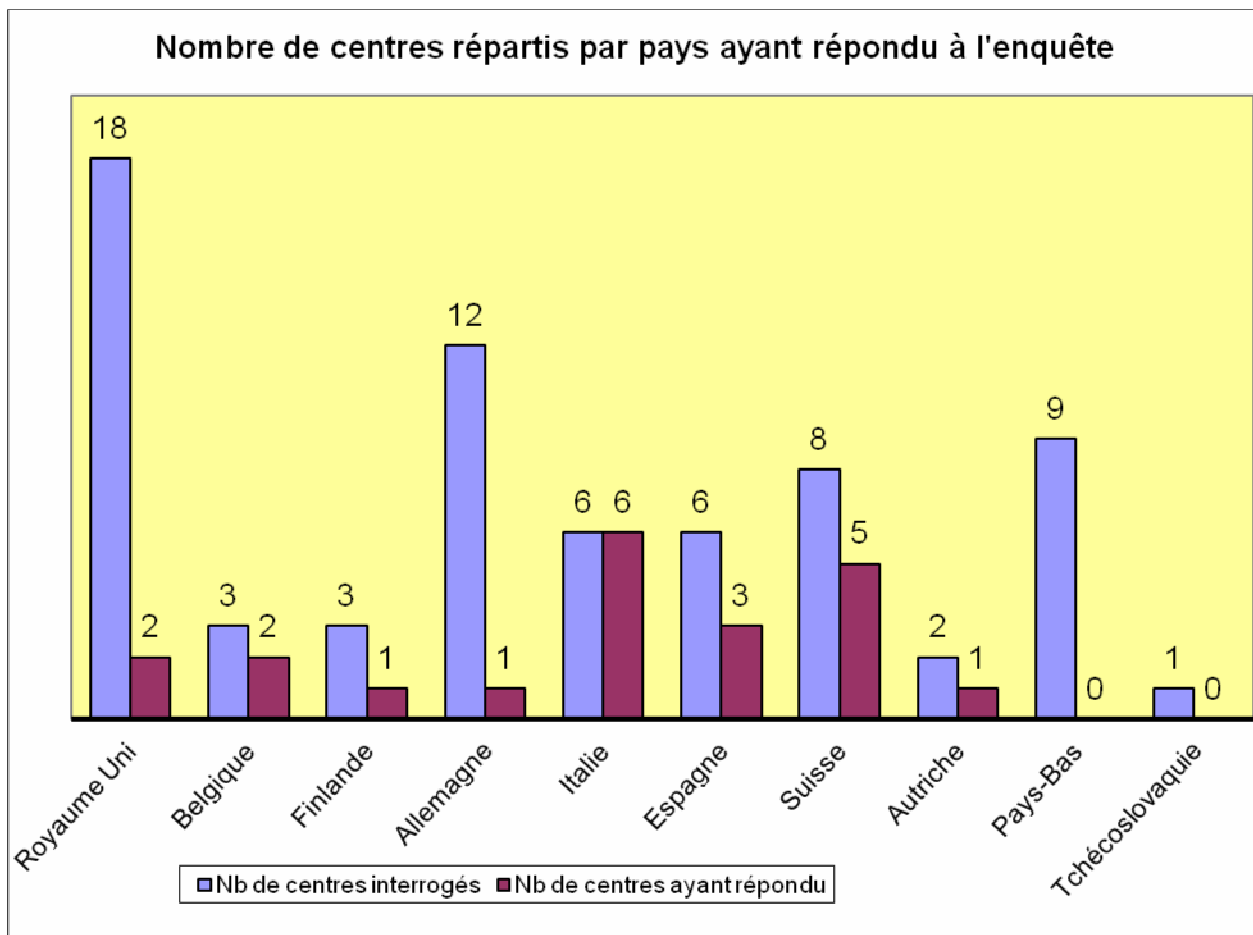


Figure 13 : Schéma du nombre de centres dans les autres pays européens ayant répondu à l'enquête sur le nombre de centres interrogés

Soit :

- 100% des centres accrédités en Italie
- 66% des centres accrédités en Belgique
- 63% des centres accrédités en Suisse
- 50% des centres accrédités en Espagne
- 50% des centres accrédités en Autriche
- 33% des centres accrédités en Finlande
- 11% des centres accrédités au Royaume Uni
- 8% des centres accrédités en Allemagne
- 0% des centres accrédités au Pays-Bas et en Tchécoslovaquie

.I.2.2. Profil du répondant

Sur les 79 personnes interrogées, 21 personnes (26%) ont répondu au questionnaire.

Une répartition des répondants par profil est présentée ci dessous :

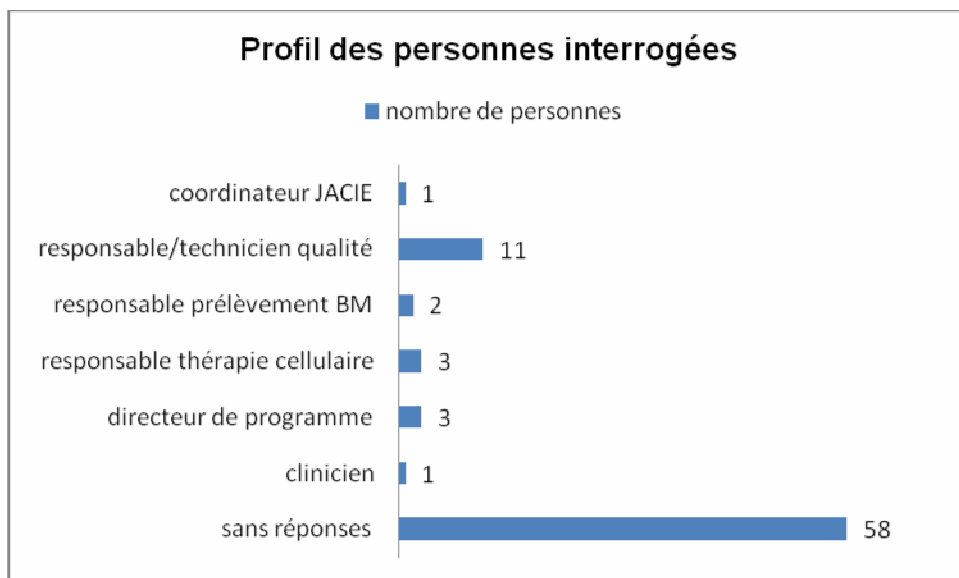


Figure 14 : Schéma du profil des personnes interrogées dans les centres accrédités des autres pays européens

Principalement, ce sont les professionnels de la qualité (responsable ou technicien) qui ont répondu à l'enquête dans les autres pays européens.

II ANALYSE DES INDICATEURS RECUEILLIS AU COURS DES DEUX ETUDES

1. Liste des indicateurs

Les indicateurs recueillis classés par ordre de fréquence sont répertoriés dans le tableau ci-dessous :

Processus cible (Figure 11)	Nom de l'indicateur	Fréquence	Nombre de centres utilisant cet indicateur	Type d'indicateur	Nombre d'indicateurs mis en place dans le cadre de la démarche JACIE
M2	Indicateur d'activité	25/293	8/34	activité	22/25
O8	Mortalité liée à la greffe	23/293	18/34	résultat	20/23
M2	Nombre d'événements indésirables ou accidents	21/293	16/34	processus	14/20
O8	Sortie d'aplasie	17/293	14/34	résultat	15/17
O5	Contrôle de la perte cellulaire après décongélation	15/293	9/34	processus	10/15
O3	Prélèvement de CSH: taux de CD34+ cible atteint ?	13/293	13/34	résultat	10/13
O5	Contamination microbiologique pendant le processus cellulaire	12/293	11/34	processus	7/12
O10	Satisfaction des patients	12/293	11/34	résultat	8/12
O3	Taux de contamination microbiologique positive au prélèvement	11/295	11/34	processus	6/11
O3	Suivi de la qualité du prélèvement	10/295	9/34	processus	8/10
S2	Formation et compétences du personnel médical et paramédical	9/293	8/34	processus	8/9
M2	Audits	8/293	8/34	processus	8/8
O9	Durée d'hospitalisation	7/293	7/34	processus	7/7
M3	Satisfaction des prescripteurs	6/293	6/34	résultat	2/6
O8	Hémoculture positive	5/293	5/34	résultat	5/5
S3	Surveillance des locaux	5/293	5/34	processus	2/5
O9	Taux de rechute	5/293	4/34	résultat	3/5
O8	Durée d'aplasie	4/293	4/34	résultat	4/4
O8	Incidence de la GVHD	4/293	4/34	résultat	2/4
O9	Taux global de survie	4/293	4/34	résultat	3/4
O3	Proportion de personnes adressées pour une cytophérèse et qui ont pu être prélevées	4/293	3/34	résultat	4/4

Processus cible (Figure 11)	Nom de l'indicateur	Fréquence	Nombre de centres utilisant cet indicateur	Type d'indicateur	Nombre d'indicateurs mis en place dans le cadre de la démarche JACIE
O8	Nombre de plaquettes ou GR transfusés dans les 100 jours post greffe	4/293	3/34	résultat	3/4
O9	Nombre de patients post-greffés hospitalisés pour complications	3/293	3/34	résultat	3/3
S3	Surveillance du matériel	3/293	3/34	processus	2/3
O8	% de complications liées au VVC	3/293	2/34	résultat	3/3
O9	Mortalité liée à la greffe un an post greffe	3/293	2/34	résultat	3/3
O2	Nombre de confirmation du typage HLA prescrit par patient (cas de l'allogreffe)	2/293	2/34	processus	2/2
O3	Nombre de prélèvements contaminés en polynucléaires	2/293	2/34	résultat	2/2
O3	Complications pendant la procédure de prélèvement	2/293	2/34	processus	2/2
O3	Qualité du produit hors bactériologique	2/293	2/34	processus	0/2
O5	Nombre de produits cryoconservés distribués	2/293	2/34	résultat	2/2
O8	Infections fungique invasive	2/293	2/34	résultat	1/2
O8	Nombre de jours avec une fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$	2/293	2/34	processus	2/2
O8	Durée du séjour en soins intensifs	2/293	2/34	processus	1/2
O10	Réclamations	2/293	2/34	résultat	2/2
O5	Suivi du stockage des PTC	2/293	1/34	processus	2/2
O5	Maîtrise de la conservation des produits	2/293	1/34	résultat	2/2
M1	Objectifs qualité atteints	1/293	1/34	résultat	1/1
M1	Nombre de rapports qualité	1/293	1/34	résultat	1/1
M1	Nombre de projets qualité mis en place sur le nombre total de projets par an	1/293	1/34	résultat	1/1
M1	Réunions pour le management de la qualité	1/293	1/34	résultat	1/1
O2	Proportion de personnes prélevées qualifiées	1/293	1/34	processus	0/1
O2	Nombre de personnes admis pour une greffe mais non greffées	1/293	1/34	processus	1/1
O2	Délai pour trouver un donneur compatible	1/293	1/34	résultat	1/1
O2	Origine du donneur par an	1/293	1/34	résultat	1/1
O3	Suivi du test des maladies infectieuses	1/293	1/34	processus	1/1
O3	Hématocrite du produit prélevé	1/293	1/34	résultat	1/1

Processus cible (Figure 11)	Nom de l'indicateur	Fréquence	Nombre de centres utilisant cet indicateur	Type d'indicateur	Nombre d'indicateurs mis en place dans le cadre de la démarche JACIE
O3	Hospitalisation non programmée (complications) durant la mobilisation	1/293	1/34	processus	1/1
O3	Pas de prélèvement en cytophérèse suite à une mobilisation insuffisante	1/293	1/34	résultat	1/1
O4	Suivi du donneur	1/293	1/34	processus	0/1
O5	Nombre de poches pour lesquelles il y a eu des problèmes à la congélation	1/293	1/34	résultat	1/1
O5	Suivi du délai de congélation des produits	1/293	1/34	processus	1/1
O5	% de résultats non conformes en CQE	1/293	1/34	processus	1/1
O5	Date de la transformation du produit	1/293	1/34	résultat	1/1
O5	Délai de rendu des résultats des prélèvements de contrôle qualité des PTC externalisés	1/293	1/34	processus	0/1
O6	Pas de prélèvement en cytophérèse pour différents critères (rechute, progression de la maladie ou état général faible)	3/293	1/34	résultat	3/3
O6	Traçabilité et exhaustivité du dispositif d'annonce lors de la consultation	1/293	1/34	résultat	0/1
O6	Nombre d'inclusions dans un protocole/nombre de diagnostics posés	1/293	1/34	résultat	0/1
O7	Taux de cure de chimiothérapie retardées suite à un manque de lits ou à l'état du patient	1/293	1/34	résultat	0/1
O8	Taux de prescription des examens complémentaires réalisés chez les patients greffés	1/293	1/34	résultat	1/1
O9	Suivi de l'efficacité de la qualité de soins et traitement palliatif post greffe	2/293	1/34	processus	0/2
O9	Taux moyen de survie à 2 ans post-greffe (autogreffe) de patients greffés durant les 5 dernières années	1/293	1/34	résultat	1/1
O9	Nombre de perdues de vue	1/293	1/34	résultat	0/1
O10	Enquête de satisfaction du donneur	1/293	1/34	résultat	1/1

Processus cible (Figure 11)	Nom de l'indicateur	Fréquence	Nombre de centres utilisant cet indicateur	Type d'indicateur	Nombre d'indicateurs mis en place dans le cadre de la démarche JACIE
S1	Taux d'anomalies documentaire	1/293	1/34	processus	0/1
S2	Nombre de publications scientifique du personnel médical	1/293	1/34	résultat	1/1
S4	Budget de l'unité d'allogreffe	1/293	1/34	processus	0/1
S4	Prélèvement de CSH durant les WE ou périodes de vacances	1/293	1/34	résultat	1/1
S4	Coûts	1/293	1/34	processus	1/1

Table 3 : Liste des indicateurs recueillis classés par ordre croissant de fréquence

Un total de 293 indicateurs a été recueilli au travers des deux études française et européenne.

25 indicateurs (8,5%) sont des indicateurs d'activité tels que le nombre de type de greffes réalisé par an (moelle osseuse, sang périphérique ou sang de cordon). La proportion d'indicateurs déclarés par les centres comme étant associé à l'un des 3 domaines d'application de l'étude est la suivante :

- 102 indicateurs (35%) associés à la sécurité des produits de thérapie cellulaire
- 172 (59%) associés à la qualité de soins des patients
- 19 (6,5%) associés aux aspects économiques et financiers des activités.

Plusieurs centres utilisent des indicateurs identiques ou similaires. Les indicateurs les plus redondants dans approximativement la moitié des centres qui ont répondu, sont : la mortalité liée à la greffe, le nombre d'événements indésirables, la sortie d'aplasie, le taux de CD34+ atteint dans un prélèvement de CSH, la satisfaction des patients et la contamination microbiologiques des PTC que ce soit au prélèvement ou pendant la transformation.

La plupart des indicateurs (224/293 soit 76%) recueillis durant l'enquête a été établie durant la phase de préparation de la démarche d'accréditation JACIE. Les 69 autres ont déjà été mise en place dans le cadre d'autres démarches qualité exigés par les lois et règlements nationaux (ex : AFSSaPS, HAS) ou par une norme internationale telle que l'ISO 9001 :

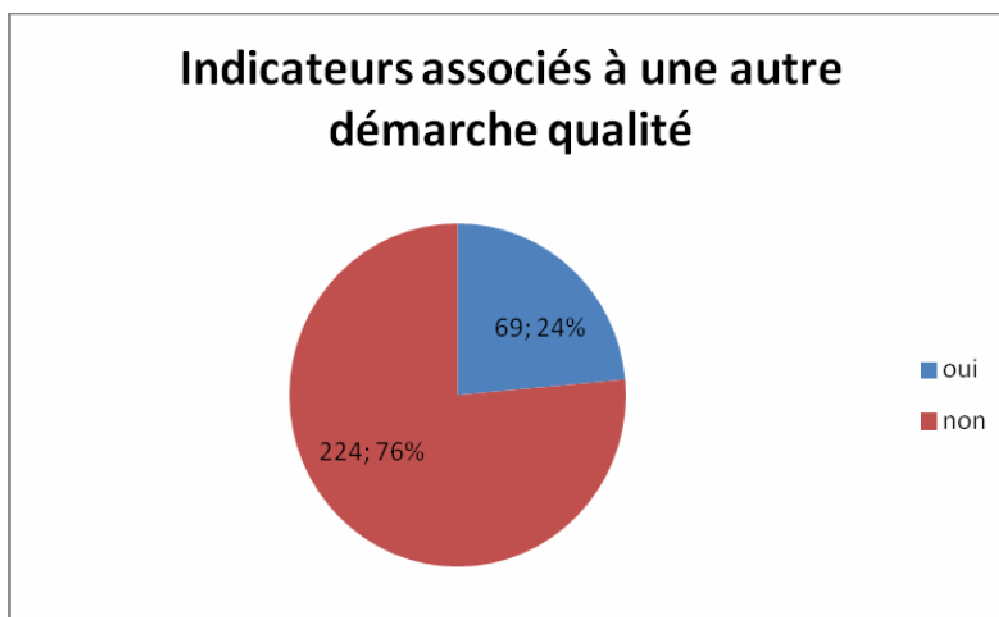


Figure 15: Proportion des indicateurs JACIE recueillis associés à une autre démarche qualité

Les types de démarches seul ou combinés, associés à l'accréditation JACIE sont les suivants :

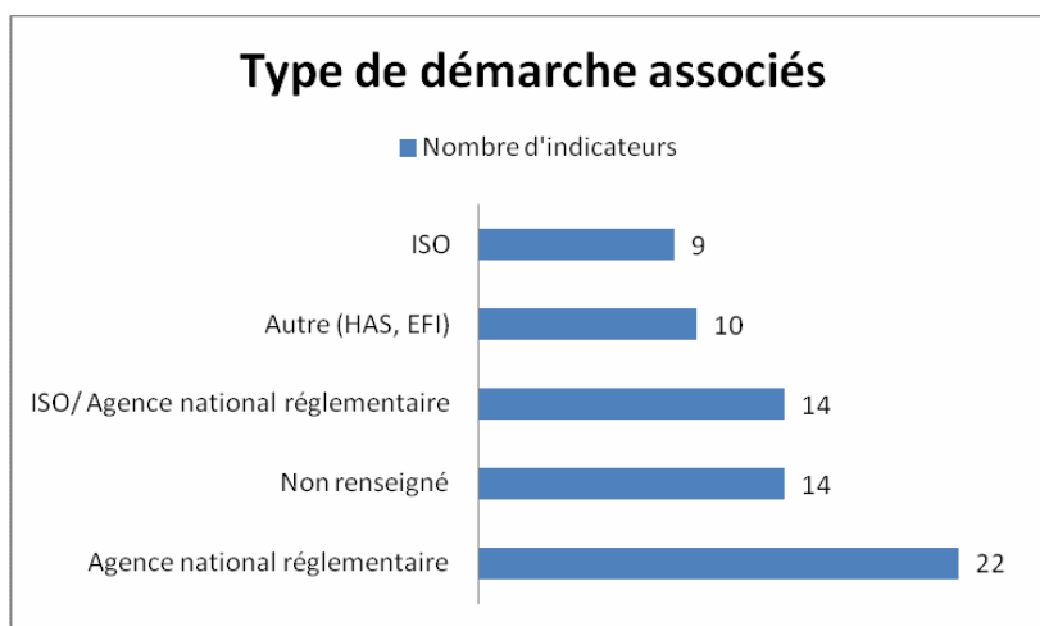


Figure 16: Recensement des autres types de démarches associées à la démarche JACIE

Principalement en France et en Europe, les démarches qualité les plus souvent associées à la démarche qualité JACIE sont celles exigées par les autorités de régulation nationale notamment dans le cadre des autorisations des unités de thérapie cellulaire ; la démarche volontaire ISO 9001 qui peut aussi être menée en parallèle des autorisations pour les unités de thérapie cellulaire et pour les unités de prélèvement en particulier de type aphérèse.

2. Evaluation de la conception des indicateurs

- Champ de la mesure

Selon la norme AFNOR FDX 50-171, un indicateur devrait être associé à un champ de la mesure.

Sur les 32 centres interrogés, 13 centres ont répondu correspondant à un total de 101/293 indicateurs (soit 34%). Sur la base de la définition d'un champ de la mesure dans la norme, seuls 46/293 indicateurs (soit 15%) ont été évalués comme ayant un champ de la mesure conforme.

- Objectif de l'indicateur
 - Seuil de l'objectif

Après analyse des données, 111/293 indicateurs (soit 34%) ont été trouvés conformes à la définition d'un seuil selon la norme FDX 50-171.

Une analyse qualitative des objectifs associés aux indicateurs a permis de relever les principaux intérêts des centres dans les concepts suivants :

- Amélioration continue de la qualité

Mots clés identifiés	Nombre de citations	Citations
Qualité/ Amélioration de la qualité	42	« qualité des CD34+ », « qualité de soins », « qualité du prélèvement », « qualité des CSH », « amélioration de la prise en charge », « qualité de la prise en charge », « amélioration de la qualité des soins », « prioriser les actions d'amélioration à mener », « suivi du processus d'amélioration de la « qualité » « améliorer la qualité en continu »
Evaluer	30	« évaluer l'exactitude », « évaluer la performance », « évaluer la qualité de » « évaluer la viabilité » « évaluation de la pertinence des examens », « évaluation de la tenue de la qualité des dossiers », « évaluation de la qualité du bionettoyage »
Efficience	18	« efficience du coût » ; « efficience de la manipulation »
Cohérence et qualité	19	« cohérence et qualité »
Satisfaction	13	« satisfaction des patients », « niveau de satisfaction », « satisfaction des personnes convoquées » « retour satisfaction patient »
Suivre l'évolution de	12	« suivre l'évolution de l'activité »
Analyser/étudier	5	« étudier le nombre », « analyser un possible excès »
Tester	5	« tester la qualité »
Efficacité	4	« efficacité du traitement », « efficacité des soins »

Conformité avec les exigences / protocoles	4	« conformité avec les obligations réglementaires », « conformité avec les exigences JACIE », « adéquation avec la littérature scientifique », « vérifier si les protocoles sont bien appliqués »
Prise en charge du patient	3	« garantir au patient des conditions optimales », « analyser les méthodes de prise en charge du patient »
Stockage des poches	3	« % poches accidentées congelées en stock » « stock de poches congelées » « stockage des poches »
Viabilité/perte cellulaire	3	« augmenter le % de viabilité cellulaire » « minimiser les pertes cellulaire » « viabilité après décongélation »
Estimation	3	“estimation à court terme”
Pilotage	2	« pilotage et amélioration des processus », « satisfaire à la norme »
Prestation conforme à la prescription	2	« 100% de recueils satisfaisant le prescripteur », « assurer une prestation conforme aux demandes médicales »
PNN	2	« PNN<30% »
Sortie d'aplasie	2	« sortie d'aplasie sur plaquette » sortie d'aplasie sur PNN »
Autres		« % de prélèvements congelés à J0>60% », « diminuer le nombre des prélèvements de cytophérèse », « assurer le maintien des compétences du personnel » « récupérer des cellules... » « respecter le souhait du clinicien sur la quantité de progéniteurs », « retard dans la sortie de l'hôpital », « quantifier le taux de septicémie avérée et infection de VVC », « recenser le nombre de décès toxique »...

Table 4 : Identification des mots clés associés aux objectifs des indicateurs sur le thème de l'amélioration de la qualité

- **Gestion des risques**

Mots clés identifiés	Nombre de citations	Citations
Mesurer/calculer	19	“mesurer l'efficacité”; “mesurer le risque de”; “mesurer la moyenne”...
Contrôler/surveiller	15	« surveiller la sécurité », « surveillance des coûts », « contrôler et documenter » « surveillance de la qualité du processus » « surveillance de la qualité du prélèvement » « gérer incidents prélèvements »
Réduire/minimiser	10	“minimiser les effets secondaires” “réduire la durée d'aplasie” « réduire la morbi-mortalité associée » « minimiser la toxicité de la greffe »

Contamination	9	« 0% de contamination » « suivi des contaminations microbiologiques » « suivi des patients greffés par un produit contaminé » « contamination de greffe » « bilan sérologique » « hémocultures négatives »
Maîtrise	4	« maîtrise de l'environnement » « maîtrise de l'outil de production » « maîtrise de la sécurité sanitaire »
Garantir	4	« garantir la sécurité »
Autre		« mesurer les EIs en rapport avec la réinjection du greffon »

Table 5 : Identification des mots clés associés aux objectifs des indicateurs sur le thème de la gestion des risques

- Critères associés aux objectifs

Après analyse des données, 51/293 indicateurs (soit 17%) ont été trouvés conformes à l'identification de critères conformément à la norme FDX 50-171.

- Format

Le principal mode de présentation opté par les centres pour leurs indicateurs est le format tableau :

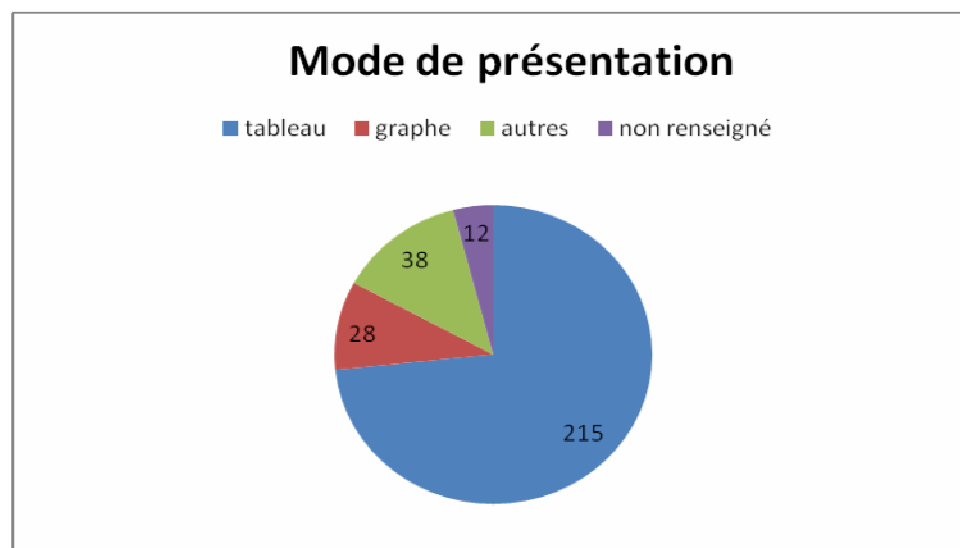


Figure 17: Principaux modes de présentation des indicateurs

Les types de graphes les plus utilisés par les centres pour présenter leurs indicateurs sont l'histogramme ou le diagramme sectoriel. Parmi les autres modes de présentation, on retrouve principalement les documents de traçabilité tels que le dossier clinique, la fiche de traçabilité de

formation, etc...

- Fonctionnement

- o Mode de collecte

Le principal mode de collecte des données utilisé par les centres pour construire leurs indicateurs est de type permanent (201/293 soit 68%) :

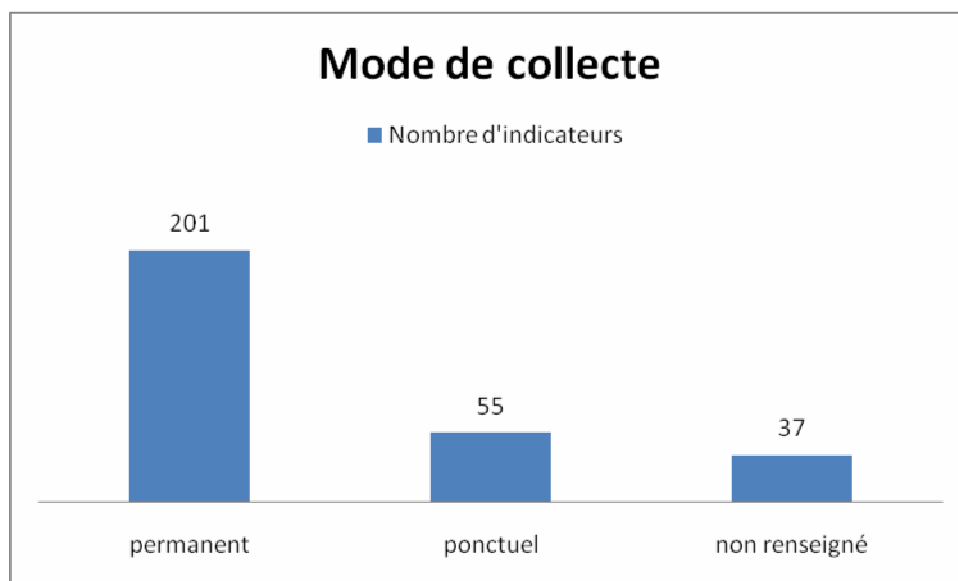


Figure 18: Principaux modes de collecte des indicateurs

- o Fréquence d'exploitation

La fréquence d'exploitation et d'analyse des indicateurs est majoritairement annuelle (132/293 soit 45%) :

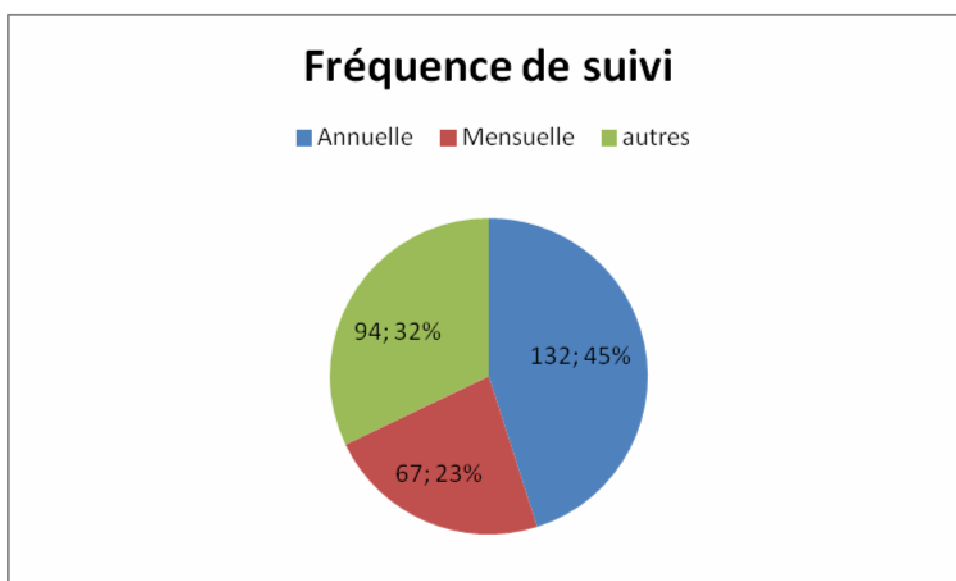


Figure 19: Principaux modes de fréquence d’exploitation des indicateurs

Outre les fréquences annuelle et mensuelle qui sont les plus répandues, les autres types de fréquence sont de l’ordre : journalier, hebdomadaire, trimestriel et semestriel.

Evaluation subjective des indicateurs par les centres

- Indicateur adapté à l’objectif visé

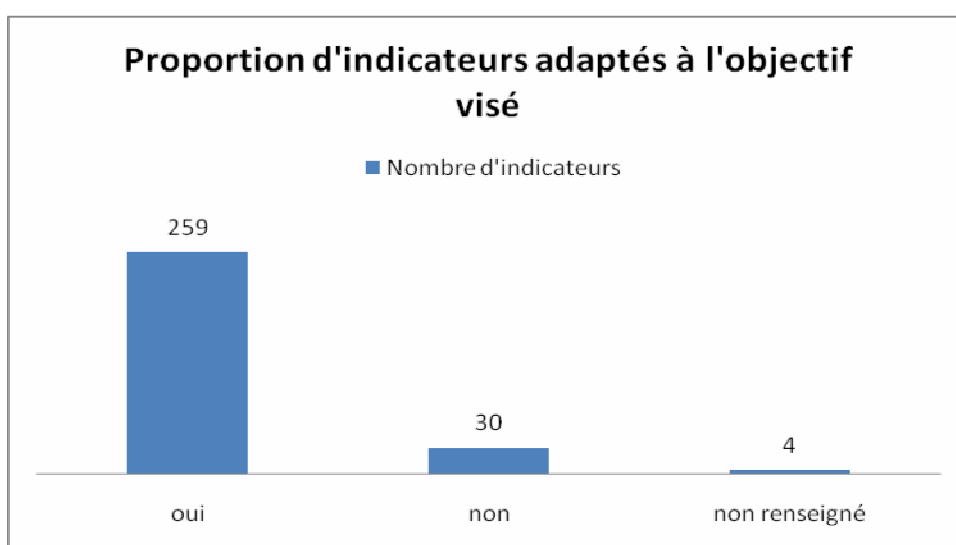


Figure 20: Proportion d’indicateurs évalués comme étant adapté à l’objectif visé

La majorité des indicateurs (259/293 soit 88%) ont été évalués par les centres comme étant adaptés à l'objectif qui leur sont associés. Parmi les indicateurs évalués comme non adaptés , les centres envisagent comme action soit un remplacement, une suppression ou une modification de l'objectif.

- Fiabilité des indicateurs

La majorité des indicateurs (267/293 soit 91%) ont été évalués par les centres comme étant fiable selon les critères suivants :

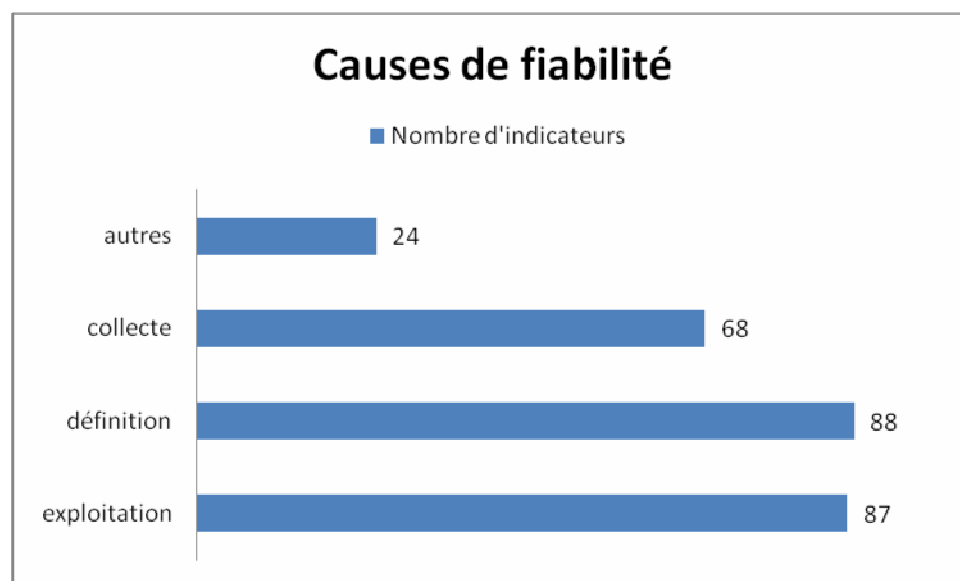


Figure 21: Répartition des indicateurs fiables par type de cause

Les indicateurs sont évalués comme fiables par les centres principalement sur la base de leur méthode d'exploitation (87/267 soit 32%), sur leur définition (88/267 soit 32%) et leur mode de collecte (68/267 soit 23%). Les autres causes définies par les centres sont en raison de l'évolution de l'activité et de la participation active du personnel dans la collecte.

Parmi les indicateurs évalués comme non fiables (26/293 soit 8%) , les centres attribuent la cause principalement à la méthode d'exploitation ou à la collecte de données (perte de documents entre services ; difficulté en cas de turn over du personnel) :

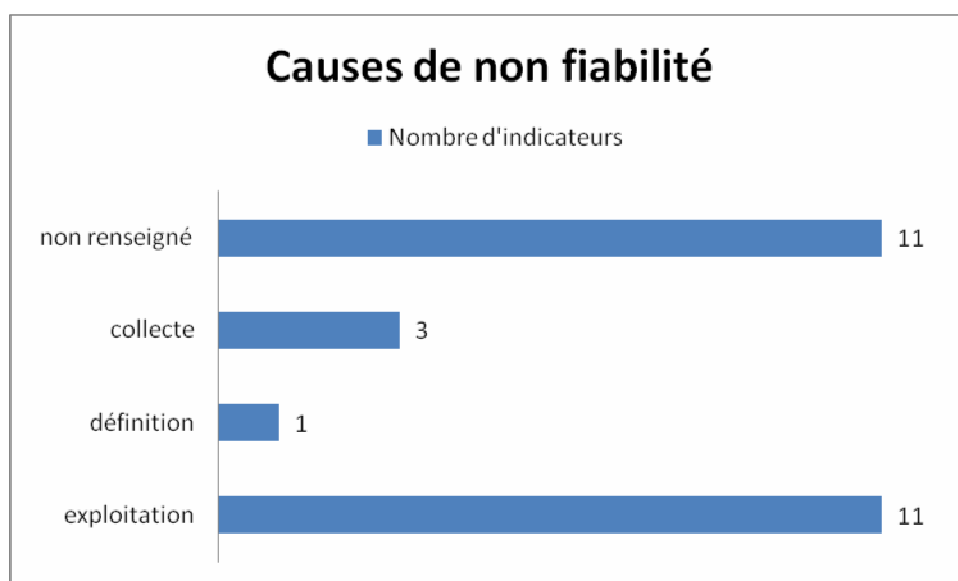


Figure 22: Répartition des indicateurs non fiables par type de cause

3. Mesure de l'impact de la mise en place de la démarche JACIE

Les résultats permettent de dissocier des bénéfices quantitatifs et qualitatifs. Les bénéfices obtenus par les centres sur la base des résultats de certains de leurs indicateurs (29/293 soit 10%) sont présentés dans les deux tableaux ci-dessous :

- Bénéfices quantitatifs

Nom de l'indicateur	Type d'indicateur	Catégorie de ressource(s) obtenue(s)	Description
Nombre de rapports qualité	Résultat	Logistique, équipement etc...	Non renseigné (NR)
Contrôle de la perte cellulaire après décongélation	Processus	Equipe ment ; personnel :	Evolution des équipements ;
Audits	Processus	personnel	Mise à disposition d'auditeurs internes
Indicateurs d'activité	Activité	infrastructure, logistique, équipement, personnel	Construction d'un local de prélèvement
Satisfaction des prescripteurs	Résultat	personnel	Clinicien
Proportion de personnes adressées pour une cytophérèse et qui ont pu être prélevées	Résultat	Personnel ; infrastructure	Secrétaire en thérapie cellulaire
Pas de prélèvement en cytophérèse pour différents critères (rechute, progression de la maladie ou état général faible)	Résultat	infrastructure	NR
Complications pendant la procédure de prélèvement	Processus	logistique	NR

Nom de l'indicateur	Type d'indicateur	Catégorie de ressource(s) obtenue(s)	Description
Contamination microbiologique pendant le processus cellulaire	Processus	Infrastructure; personnel ; logistique	Unité de thérapie cellulaire
Date de la transformation du produit	Résultat	personnel	NR
Prélèvement de CSH: taux de CD34+ cible atteint ?	Résultat	Logistique	NR
Nombre de produits cryoconservés distribués	Résultat	personnel	Un soignant
Sortie d'aplasie	Résultat	Logistique ; personnel	Un poste informatique
Incidence de la GVHD	Résultat	infrastructure	Rénovation des locaux et obtention de lits supplémentaires
Nombre de plaquettes ou GR transfusés dans les 100 jours post greffe	Résultat	personnel	NR
Nombre de jours avec une fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Processus	personnel	NR
Hémoculture positive	Résultat	personnel	NR
Mortalité liée à la greffe	Résultat	Logistique ; équipement	Équipement (PCR) et personnel pour les diagnostics et la transformation des produits
Formation et compétences du personnel médical et paramédical	Processus	Personnel	Un formateur
Budget de l'unité d'allogreffe	Processus	infrastructure et personnel	Nouveau locaux pour l'unité Clinique et organisation de l'activité
Durée d'hospitalisation	Processus	personnel	NR
Enquête de satisfaction du donneur	Résultat	infrastructure	Un agrandissement du local de prélèvement et obtention de chaises
Satisfaction des patients	Résultat	logistique	NR

Table 6 : Recensement par type des bénéfices quantifiables obtenus par les centres accrédités

JACIE

Soit : -16 indicateurs ont permis d'obtenir des moyens en personnel

- 8 indicateurs ont permis d'obtenir des moyens logistiques

- 7 indicateurs ont permis d'obtenir des moyens en infrastructure

- 4 indicateurs ont permis d'obtenir des moyens en équipement

- **Bénéfices qualitatifs**

9 indicateurs ont permis d'obtenir les éléments suivants :

Nom de l'indicateur	Type d'indicateur	Catégorie de ressource(s) obtenue(s)	Description
Nombre d'événements indésirables ou accidents	Processus	autre	Groupe de travail management de la qualité
Contrôle de la perte cellulaire après décongélation	Processus	autre	Amélioration des pratiques ; formalisation des pratiques à l'aide de procédures
Contamination microbiologique pendant le processus cellulaire	Processus	autre	Plus de contamination en relation avec la transformation des produits ; formalisation des pratiques
Maîtrise de la conservation des produits	Résultat	autre	Feuille de demande écrite pour la décongélation d'un produit
Formation et compétences du personnel médical et paramédical	Processus	autre	Plus de formations
Surveillance des locaux	Processus	autre	Convention établie avec une société de nettoyage
Satisfaction des prescripteurs	Résultat	autre	Formalisation des pratiques
Suivi de la qualité prélèvement	Processus	autre	convention
Infections fongique invasive	Résultat	autre	Maintien du renouvellement d'air dans les chambres au sein de nouveaux locaux

Table 7 : Recensement par type des bénéfices qualitatifs obtenus par les centres accrédités JACIE

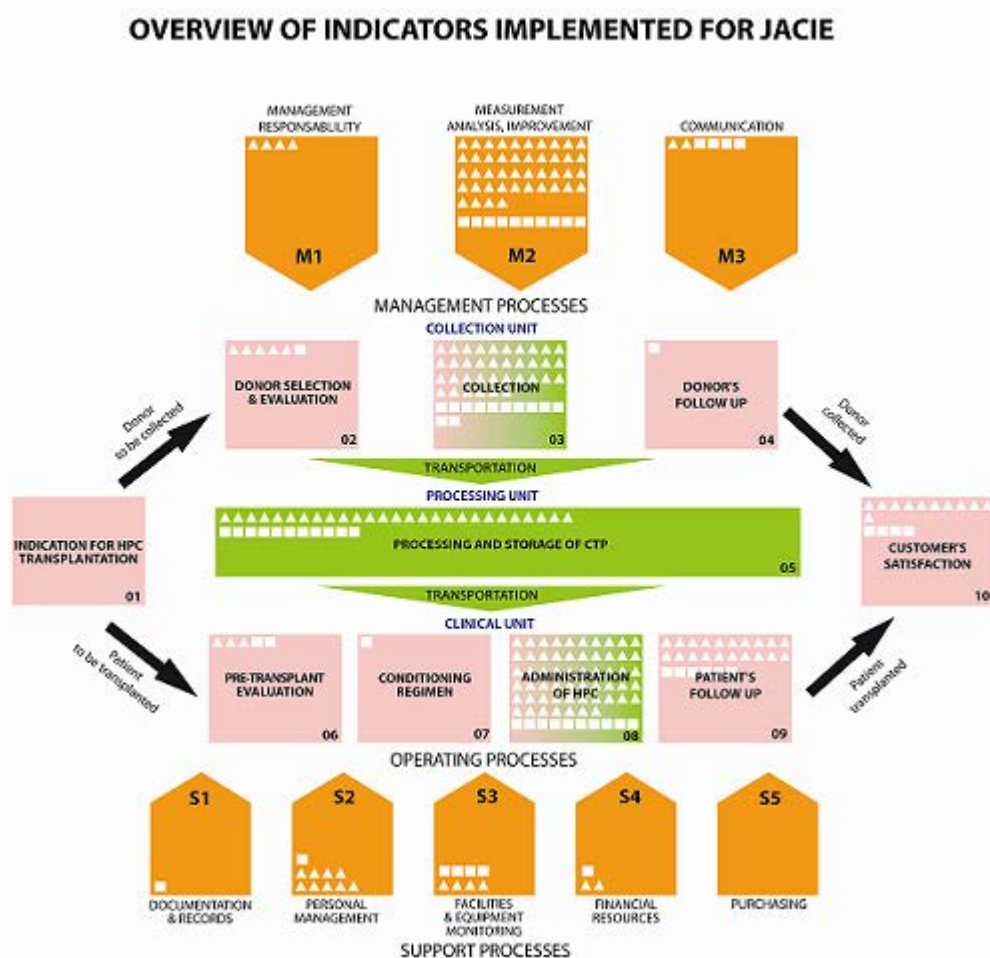
Sur les deux tableaux réunis, le nombre d'indicateurs classé par type est la suivante :

- un indicateur d'activité
- 17 indicateurs de résultat
- 11 indicateurs de processus

III CARTOGRAPHIE DES PROCESSUS DE GREFFE DE CSH

1. Positionnement des indicateurs mis en place pour JACIE

Sur la base de la liste des indicateurs (cf. table 3), les indicateurs spécifiquement mis en place dans le cadre de la préparation de la démarche JACIE et ceux associés à une autre démarche qualité ont été positionnés sur un modèle de cartographie des processus de la greffe de CSH (cf. figure 11). A partir des données recueillies avec les 33 centres accrédités qui ont répondu à l'enquête, le positionnement des indicateurs montre une inégale répartition sur les différents processus de la greffe (cf. figure 21). En effet, les indicateurs recueillis sont le plus souvent associés au processus suivant : mesure, analyse et amélioration (54 indicateurs soit 18%) ; le prélèvement du donneur (49 indicateurs soit 16%), la transformation et le stockage des produits de thérapie cellulaire (37 indicateurs soit 12,5%) et la greffe de CSH (67 indicateurs soit 23%). Cependant, d'autres processus décrits comme à risque dans les standards JACIE ne font peu ou pas l'objet de mesure à l'aide d'indicateurs. C'est le cas pour les processus d'indication de la greffe de CSH, d'évaluation prégreffe du receveur, du conditionnement et du suivi du donneur.



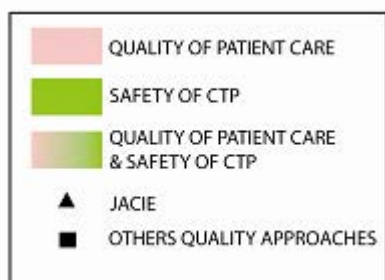


Figure 23 : Positionnement des indicateurs JACIE au sein des processus de la greffe de CSH

2. Positionnement des indicateurs selon leur type

Sur la base de la liste des indicateurs (cf. table 3), les indicateurs selon leur type (activité, résultat ou processus) ont été positionnés sur un modèle de cartographie des processus de la greffe de CSH (cf. figure 11). Les résultats montrent une sous représentation des indicateurs d'activité (25/293 soit 8,5%). Pour les indicateurs de résultat et de processus, ils représentent respectivement 139/293 (soit 47%) et 129/293 (soit 44%). La cartographie (cf. figure 22) montre là encore une inégale répartition des différents types d'indicateurs sur l'ensemble des processus de la greffe de CSH. Les indicateurs de processus sont majoritairement utilisés pour les processus de management, de prélèvement et de transformation alors que les indicateurs de résultat sont plus utilisés pour surveiller les processus clinique (greffe de CSH, suivi du receveur et satisfaction des patients).

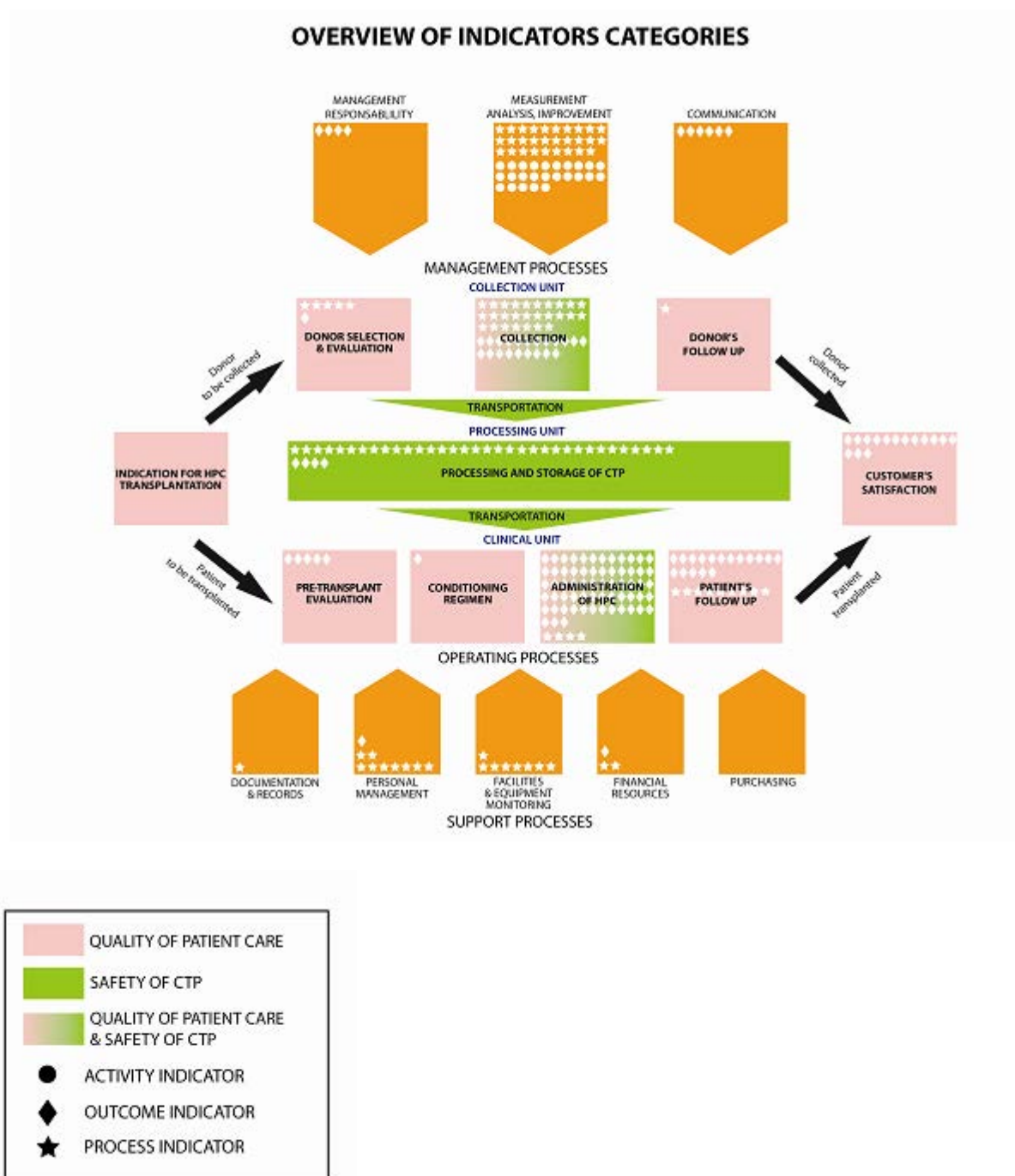


Figure 24 : Positionnement des indicateurs JACIE au sein des processus de la greffe de CSH

Article 1:

Review: Regulatory aspects of cellular therapy product in Europe: JACIE accreditation in a processing facility

Olivia CAUNDAY, Danièle BENSOUSSAN, Véronique DECOT, Pierre BORDIGONI, Jean François STOLTZ

Bio-Médical Materials and Engineering 2009; 19:373-379

En 1997, JACIE (*Joint accreditation committee for ISCT Europe and EBMT*) est créé. L'année suivante, la première édition des standards JACIE relatifs au prélèvement, à la transformation et à la greffe de CSH est approuvée. Le but de ces standards est de garantir un niveau minimal de qualité, de gestion des risques et d'harmonisation dans la mise en œuvre des programmes de CSH en onco-hématologie.

L'obtention de l'accréditation repose sur la base d'une évaluation du système documentaire et d'une inspection sur site par une équipe de trois professionnels formés dans les trois activités concernées. En 2008, la version 4 du référentiel a été publiée.

Le champ d'application des standards inclut à la fois le donneur et le receveur dans tous les phases de la greffe de CSH : prélèvement, transformation, conservation et administration des produits cellulaires.

Parmi les unités de transformation accréditées JACIE, certains ont été amenés à intégrer les standards au sein d'un système de management de la qualité déjà existant, inspecté par les autorités sanitaires nationales. En France, la comparaison entre les standards JACIE et les bonnes pratiques de fabrication des produits de thérapie cellulaire révèlent des points communs mais aussi des différences.

Review

Regulatory aspects of cellular therapy product in Europe: JACIE accreditation in a processing facility

Olivia Caunday^{a,*}, Danièle Bensoussan^a, Véronique Decot^a, Pierre Bordigoni^b and Jean François Stoltz^a

^a *Unité de thérapie cellulaire et Tissulaire, CHU Nancy Braboïs and Faculté de Médecine de Nancy, Vandoeuvre les Nancy, France*

^b *Unité de Transplantation Médullaire allogénique, CHU Nancy Braboïs, Vandoeuvre les Nancy, France*

Abstract. In 1997, the Joint Accreditation Committee ISCT & EBMT (JACIE) was created. The following year, it approved the first edition of standards for haemopoietic progenitor cell collection, processing and transplantation. The purpose of the standards is to ensure a minimal level of quality, alertness and homogeneity in the implementation of autologous and allogeneic haemopoietic stem cell transplantation (HSCT) programme in onco-hematology.

The acquisition of accreditation is based upon the system of examination by trained medical professionals according to countries endorsements with the national regulation obligations applicable to HSCT. In 2008, the fourth edition has been launched.

The range of application of the standards comprises both donors and recipients, and all phases of collection, processing, storage and administration of haemopoietic progenitor cells.

Among the accredited processing facilities, a few have been integrated JACIE standards into their existing management quality system which is inspected by national health authority. In France, the comparison between JACIE standards and the good manufacturing practices of cellular therapy product reveals some common points and some differences to apply.

1. Introduction

Haematopoietic stem cells transplantation (HSCT) as clinical application in Hematology has been subjected to rapid development and evolution since its inception [10]. In the last fifty years, HSCT has been acquired a main part in onco-hematology treatments (it allows the replacement of malignant haematopoietic stem cells after a therapeutic intensification necessary to obtain an anti-tumoral curative effect) and with her has been developed the steps required for HSCT's implementation have been clearly identified: collection, processing, quality control, storage and administration of cellular products including also the quality management.

* Address for correspondence: Olivia Caunday, Unité de thérapie cellulaire et Tissulaire, CHU Nancy Braboïs and UMR CNRS 7561 Faculté de Médecine de Nancy, 54500 Vandoeuvre les Nancy, France. E-mail: o.caunday@chu-nancy.fr.

Indeed the continuing evolution of clinical care and the diverse group of patients and diseases treated with HSCT have entailed the need to establish measures of quality in transplant programs.

Quality of care remains a topic of intense interest at all levels of the health care delivery system and can be evaluated on the basis of structure, process or outcome [3]. The other and probably most important development for quality assessment has been voluntary accreditation in transplant programmes. Accreditation allows centers to demonstrate that they are working within a quality system covering all aspects of the transplantation process designed as quality management system (QMS). A QMS is a means of rapidly identifying errors or accidents and resolving them so that the possibility of repetition is minimized. It assists in training and clearly identifies the roles and responsibilities of the all staff. Once the required level of quality has been achieved, the remaining challenge is to maintain this standard of practice. With a working QMS in place and adequate resources, the fundamental elements necessary to sustain the programme are continued staff commitment, vigilance and regular scrutiny and an update of operational protocols [6].

2. The JACIE standards

The US FDA has raised a growing interest in HSCT quality, most notably through its promulgation of rules governing the collection, processing and storage of cells and tissues.

One of the voluntary programs has been created and managed by the American Association of Blood Banks (AABB) and covers primarily the laboratory processing, collection and storage phases of HSCT.

The other significant and highly successful effort at voluntary accreditation has been the formation and growth of the Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy (FACT). FACT came to being in 1994, when ASBMT developed standards for clinical programs, and the ISCT developed standards for laboratory programs. The standards were merged, published for public comment, reviewed and adopted as the first edition of the FACT standards. FACT was incorporated in 1997 and an inspection program began in 1998 to certify programs that met the quality standards. The FACT standards address both structural characteristics for transplant programs and processes of care.

Early after the initiation of FACT accreditation, the Joint Accreditation Committee European Group for Blood and Marrow Transplantation – Euro-ISHAGE (JACIE) was established. JACIE standards aim to promote and maintain the quality of medical and laboratory practice in HPC transplantation and to ensure harmonisation between JACIE standards and other national/international standards including the EU Tissue & Cells Directives (Directive 2004/23/EC) [8] and the related implementing Directives [4,5].

The scope of the JACIE standards is broad. They cover both donors and recipients and all phases of collection, processing, storage and administration of haematopoietic progenitor cells. They also apply to the use of therapeutic cells derived from blood or marrow, including lymphocytes' donors. Accreditation of clinical programmes includes the clinical use of cord blood stem cells but the JACIE programme does not concern today cord blood collection and banking facilities as this process is currently carried out by NETCORD-FACT [11].

JACIE accreditation is voluntary and provides a means whereby transplant facilities can demonstrate that they are working with a quality system covering all aspects of the transplantation process.

Since 1998, four editions of the JACIE standards have been published (the last one launched in October 2008).

3. The accreditation process

Accreditation of HSCT facilities is through online submission of documentation and an on-site visit by a team of trained inspectors, usually one per facility (clinical/collection/processing). Inspectors are medical, scientific or other professional persons working in HSCT, with specific qualifications and experience for inspecting clinical, collection and/or processing facilities [1].

An inspection visit lasts 1–2 days and involves discussion staff during their work, review of documents/ records and completion of a detailed checklist relating to standards. The inspectors write a report in English, noting any areas of non-compliance with the standards, which is reviewed by the JACIE Office. On the basis of the inspector's findings, a supplementary report from the JACIE medical director is prepared indicating the current level of compliance and making specific recommendations for corrections and improvements.

Between 3 and 12 months is allowed for the centre to correct deficiencies depending on the amount of work required. The inspection report and medical director's report are approved by the JACIE Executive Committee and then issued to the applicant centre. The JACIE Accreditation Committee has been established and takes over this role currently.

The centre must indicate acceptance of the findings and then in due course submit documentary evidence to confirm the corrections or amendments. The medical director then reviews all the reports and relevant documentation and, if satisfied that all previous deficiencies have been corrected, the JACIE Accreditation Committee makes a recommendation to the JACIE Board that the centre be awarded accreditation. If approved, accreditation is awarded, valid for 4 years, subject to an annual report from the centre noting any significant changes in personnel or procedures and including annual activities figures.

Since the first JACIE official inspection programme in January 2004, 74 facilities have been accredited in 15 European countries.

4. Comparison between the JACIE standards and the French good practices of cellular therapy

In France, the allogeneic haematopoietic stem cells transplantation activity is registered by the "Schema Inter regional d'Organisation Sanitaire" [7] whereas the autologous haemopoietic stem cells transplantation activity is not.

The collection (Peripheral Blood Stem Cells (PBSC), Bone marrow and Cord blood) and processing facilities are registered by the health authority (AFSSaPS) for the activities performed.

As the JACIE standards in 1998, the good practices of cellular therapy products [2] were also published for collection and processing facilities which must have been complied with its requirements.

The purpose of the good practices of cellular therapy products is to ensure a minimal level of quality for cellular therapy products administered to the patient in clinical facility, its range of application includes the staff, the facility, the equipment and materials, the processing of cellular therapy products, the shipping, the labels and overall the quality management system.

A comparison between the JACIE standards and the good practices of cellular therapy products about the processing facility shows some common points (Table 1) [9].

In terms of the differences encountered, the JACIE standards define more requirements for the quality management, process controls, labels, distribution, storage, transportation, shipping, receipt and traceability than the good practices of cellular therapy products which emphasize the requirements about the facility management, the personnel (qualification and training) and the equipment and material necessary to realize them.

Table 1
JACIE standards (part D)/Good practices of cellular therapy products

Facility

To register by the appropriate governmental authority
 Have an adequate space, design, defined areas to prevent improper contamination, labelling
 To control environmental conditions such as temperature, lighting, ventilation, humidity
 Secure to prevent the entrance of unauthorized personnel

Safety requirements

Have documented safety procedures
 To wear of gloves and protective clothing while handling biological specimens
 Have medical waste disposal procedures in accordance with applicable laws and regulations
 Have documented cleaning facility procedures

Personnel

Have a processing facility director: with a medical degree or doctoral degree; participate regularly in educational activities related to the field of cellular processing and/or transplantation
 Have an adequate number of trained staff for the volume of all operations
 Have an organizational chart of key personnel and functions
 Have a current description job for all staff. For each member: initial qualifications, initial and continuing training
 Have a processing facility quality management supervisor to establish and maintain systems to review, modify and approve all policies and procedures

Quality management

Have a procedure for writing, approving, implementing, reviewing and archiving all procedures
 To perform audits of the processing facility's activities
 Have policies for:
 • detecting, documenting and reporting errors, suspected adverse events
 • recognition and investigation of the cause that require corrective action
 • follow-up activities
 Have the adverse events reported to appropriate regulatory agencies
 Have procedures for cellular therapy product tracking
 Have a process to ensure continuous operations in the event that the electronic system ceases function including a plan for data backup
 Have documented procedures for: processing and process control, cryopreservation, transportation, facility management, equipment operation, maintenance, cleaning and sanitation, hygiene, safety
 Have a process for validation of critical procedures
 To use equipment in a manner that prevent contamination (clean, standardize, calibrate) and the actions to take in the event of failure

Process controls

To monitor the precision and performance of laboratory instruments
 Communicable disease testing shall be performed
 To store one or more aliquots representing the cryopreserved product
 A written request from the recipient's physician before processing is initiated
 Have documented lot numbers, expiration dates and manufacturers of critical reagents, supplies and identification of key equipment used in each procedure
 To review record for each cellular therapy product prior release by the processing facility director or designee

Labels

To assign a unique numeric or alphanumeric identifier to each cellular product

Table 1
(Continued.)

Distribution
To demonstrate traceability from the donor to the recipient and traceability from the recipient to the donor
Transportation, shipping and receipt
To establish and to maintain procedures for transportation, shipping and receipt of cellular therapy products
To design procedures to protect the integrity of the product and the health and safety of individuals
To minimize the transit time of transportation
Not pass the cellular therapy product through X-ray irradiation
Have distribution records including: date and time product distributed and received, identity of all personnel responsible (transportation, receiving, courier); documentation of any problems or delay

Concerning the processing facility, the JACIE standards specify that the environmental conditions must be controlled to prevent contamination of cellular therapy products whereas the good practices of cellular therapy describe the organization of each technical space (processing, storage and annexe) including qualification and deviations from standards operating procedures (SOPs).

In JACIE, the quality management-policies and procedures parts are defined in accordance with the ISO standards. Thus, the processing facility has to write a quality management plan; to include the way for improving its QMS (audit, procedures for detecting and reporting adverse events, errors, ...); to plan management review; to implement corrective and preventive actions. These requirements are partially mentioned in the good practices of cellular therapy. Some fields like document control, management of cellular therapy products with positive microbial results, process for qualification of critical supplies, reagents and a process for validation and/or verification of critical procedures are less developed in the good practices of cellular therapy than in the JACIE standards.

Among the policies and procedures which are required by JACIE, the product expiration date and the exceptional release procedures are not defined in the current version of the good practices of cellular therapy.

The way to write a SOP in the JACIE standards is more detailed than the ISO and good practices standards.

When considering the requirements about the process controls, it appears clearly that JACIE standards emphasizes the products control, its environmental conditions and the process for validation of reagents and equipments used for realizing the control. In the good practices of cellular therapy, this part is defined as "quality control" and describes only the type of facilities and equipment needed.

Globally, the requirements about the labels, the distribution, the storage and the transportation (including the shipping and receipt) are exhaustive in the JACIE standards. The cellular therapy product disposal and the records management (including paper and electronic records) are fully developed in the JACIE standards and partially described in the good practices of cellular therapy.

5. JACIE integration in an existing quality management system

The comparison between the two standards demonstrates that they complement each other about the requirements on processing facility. The challenge is to integrate the JACIE quality management system in an existing quality system based on the good practices of cellular therapy.

In a first time, a knowledgeable of these standards is required by all of the processing facility staff. A JACIE quality committee has been created including physicians, a laboratory technician and the qual-

ity manager. The committee has defined a plan after an assessment of the quality management system in the processing facility. For each step of the plan, a pilot designated among the committee is in charge of its implementing and its following. All the SOP's have been reviewed and a JACIE quality manual has been written.

In a second time, a schedule for audits will be defined to review the quality system and to improve it according to the JACIE standards before sending a submission file to the JACIE Board for an inspection.

Between the three parts of the JACIE standards (clinical, collection and processing), the last one is easier to implement than the two others. The processing staff is used to work in a quality management system because the health regulatory (AFSSaPS) has already required a quality procedure.

The greatest difficulty is generally found in implementing the JACIE quality management system in the clinical setting [6]. Actually, due to an absence of a quality management culture, all the clinical staff including doctors and nurses has to be trained in quality management.

Therefore and after implementation, the benefits of the JACIE procedure are multiple for many centres: improvement of communication, organisation, standardisation professional practices recognition of each person's work and improvement performances [9].

6. Conclusion

The JACIE accreditation is now firmly established in Europe [9] and the centers which have been inspected are improving in different aspects of their transplant programs. For sure, it provides both an internal and an external recognition.

Its impact can be measured by tools like indicators. Although the implementation of indicators and their follow-up is, for sure, really important as far as the quality approach is concerned, these measures do not often bring enough rewards to the patients and the community involved, in return from granted investments by the hospital. Thus a complementary study is needed to build and assess the accuracy of indicators that are relevant in the process of accreditation JACIE: measuring the quantitative benefits (medical, financial, organizational and logistics) and the qualitative ones (improvement of the confidence of the patients in the health care system, improvement of brand image of the hospital).

References

- [1] Arrêté du 3 février 2000 relative au contenu des dossiers d'autorisation, de renouvellement et de modification de l'autorisation des établissements ou organismes exerçant des activités de préparation, de conservation, de distribution et de cession de cellules et de produits de thérapies génique et cellulaire qui ne constituent pas des spécialités pharmaceutiques ou d'autres médicaments fabriqués industriellement (JORF, n°84 du 9 avril 2003, p. 6274, texte n°16).
- [2] Arrêté du 16 décembre 1998 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement, au transport, à la transformation, y compris la conservation, des cellules souches hématopoïétiques issues du corps humain et des cellules mononucléées sanguines utilisées à des fins thérapeutiques (JORF, n°302, du 30 décembre 1998, p. 19824).
- [3] R.H. Brook, S.A. McGlynn and P.D. Cleary, Part 2: measuring quality of care, *N. Eng. J. Med.* **335** (1996), 966–970.
- [4] Commission Directive 2006/17/EC implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for the donation, procurement and testing of human tissues and cells.
- [5] Commission Directive 2006/86/EC of 24 October 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards traceability requirements, notification of serious adverse reactions and events and certain technical requirements for the coding, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells.
- [6] J.M. Cornish, JACIE accreditation in paediatric haemopoietic SCT, *Bone Marrow Transplant.* **42** (2008), S82–S86.
- [7] Décret 2006-73 du 24 janvier 2006 relatif aux activités de soins faisant l'objet d'un schéma interrégional d'organisation sanitaire prévu à l'article L. 6121-4 du code de la santé publique (JORF, n°22, du 26 janvier 2006, p. 1312, texte n°29).

- [8] Directive 2004/23/EC, <http://europa.eu.int/scadplus/leg/en/cha/c11573.htm>.
- [9] P. Halle, D. Roubeix, C. Sozeau, V. Souquière, C. Glénat, M. Richter, J. Kanold, C. Paillard, J.O. Bay, O. Tournilhac, P. Travade and F. Déméocq, Expérience de mise en place d'une démarche qualité basée sur le référentiel JACIE au sein de la Fédération de greffe de moelle et de thérapie cellulaire d'Auvergne, *Risques & Qualité V* (2008), 31–41.
- [10] C.F. Le Maistre and F.R. Loberiza Jr., What is quality in a transplant program?, *Biol. Blood Marrow Transplant.* **11** (2005), 241–246.
- [11] NETCORD: Details of Cord Blood Bank accreditation process, available at: www.factwebsite.org.

BIO-MEDICAL MATERIALS AND ENGINEERING
Volume 19, Numbers 4,5, 2009

Abstracted/Indexed in: Applied Mechanics Reviews, Biological Abstracts, BIOSIS Previews, Cambridge Scientific Abstracts, Ceramic Abstracts, Chemical Abstracts, Corrosion Abstracts, CPX, EBSCO's database, EMBASE, EMCare, Journal Citation Reports/Science Edition, MasterFILE, Materials Business File – Steels Alert, Materials Science Citation Index™, MEDLINE, Metals Abstracts/METADEx, PubMed, Science Citation Index Expanded, SCOPUS

Special Issue: Cell Therapy, Bioengineering and Regenerative Medicine, September 2008, Nancy, France

Editors: N. de Isla, J. Magdalou, P. Netter and J.-F. Stoltz

CONTENTS

For Contents see pp. v–vi.



Article 2 :

JACIE fête son dixième anniversaire: Utilité d'une démarche de management de la qualité appliqué à la greffe de cellules souches

Olivia CAUNDAY, Catherine FAUCHER, Noël MILPIED, Christian CHABANNON

Medecine Sciences 2010; 26: 652-4

JACIE (*Joint accreditation committee for ISCT Europe and EBMT*) est un système de management de la qualité élaborée à l'échelle européenne sous l'égide de deux sociétés savantes. L'originalité de cette démarche est qu'elle s'applique à l'ensemble des principaux acteurs ; services cliniques et plateaux hospitaliers médicotéchniques et biologiques (responsables du prélèvement de cellules et de l'ingénierie cellulaire) contribuant à une procédure thérapeutiques complexe, la greffe de cellules hématopoïétiques. Le déploiement de JACIE a débuté il y a dix ans. Une analyse rétrospective récente du registre européen des greffes de cellules hématopoïétiques autologues et allogéniques montre que l'un des facteurs influençant positivement la survie globale des patients allogreffés est le fait de recevoir l'allogreffe dans le cadre d'un programme de soins accrédité JACIE. Il s'agit d'une des premières démonstrations, à large échelle, de l'utilité d'une démarche de management de la qualité pour améliorer le taux de succès d'une procédure thérapeutique complexe.

➤ JACIE (*Joint accreditation committee for ISCT Europe and EBMT*) est un système de management de la qualité élaboré à l'échelle européenne sous l'égide de deux sociétés savantes. L'originalité de cette démarche est qu'elle s'applique à l'ensemble des principaux acteurs : services cliniques et plateaux hospitaliers médicotechniques et biologiques (responsables du prélèvement de cellules et de l'ingénierie cellulaire) contribuant à une procédure thérapeutique complexe, la greffe de cellules hématopoïétiques. Le déploiement de JACIE a débuté il y a dix ans. Une analyse rétrospective récente du registre européen des greffes de cellules hématopoïétiques autologues et allogéniques montre que l'un des facteurs influençant positivement la survie globale des patients allogreffés est le fait de recevoir l'allogreffe dans le cadre d'un programme de soins accrédité JACIE. Il s'agit d'une des premières démonstrations, à large échelle, de l'utilité d'une démarche de *management* de la qualité pour améliorer le taux de succès d'une procédure thérapeutique complexe. ◀

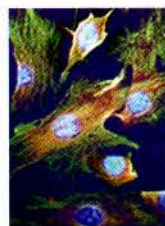
L'acronyme JACIE¹ signifie *Joint accreditation committee for ISCT Europe and EBMT*. Il s'agit d'un dispositif mis en place par deux sociétés savantes : la branche européenne de la Société internationale de thérapie cellulaire (ISCT, *International society for cell therapy*), et le registre européen de transplantation médullaire (EBMT, *European group for blood and marrow transplantation*). L'objectif est de contribuer à l'harmonisation et à l'amélioration des pratiques cliniques et médicotechniques nécessaires à la mise en œuvre des programmes de greffes de cellules hématopoïétiques autologues ou allogéniques dont les principales applications sont aujourd'hui dans le domaine de l'hématologie et de l'oncologie [1-5]. La mise en place d'une démarche de management de la qualité couvre

¹ <http://www.jacie.org/>

JACIE fête son dixième anniversaire

**Utilité de la mise en place
d'une démarche de
management de la qualité
appliquée à la greffe
de cellules souches**

Olivia Caunday, Catherine Faucher,
Noël Milpied, Christian Chabannon



O. Caunday : Centre hospitalier
et universitaire, Nancy, France.

Commission JACIE. Société française de greffe
de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC),
Saint-Denis, France.

C. Faucher : Commission JACIE. Société française
de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC).

N. Milpied : Commission JACIE. Société Française de greffe
de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC),
Centre hospitalier et universitaire, Bordeaux, France.

C. Chabannon : Institut Paoli-Calmettes,
F13009, Marseille, France.

Université de la Méditerranée, F-13007, Marseille, France.

Inserm CIC-B510, F-13009, Marseille, France.

JACIE Accreditation Office, Barcelona, Spain.

Centre de thérapie cellulaire, Institut Paoli-Calmettes,
232, boulevard Sainte-Marguerite,
13273 Marseille Cedex 9, France.

chabannonc@marseille.fnclcc.fr

thercell@marseille.fnclcc.fr

les trois principaux domaines d'activité : prélèvement cellulaire (*collection*), ingénierie cellulaire (*processing*) et activité clinique. Elle est vérifiée par l'examen d'un dossier de candidature (que l'on peut assimiler à un audit documentaire pour reprendre le vocabulaire des démarches qualité), une inspection sur site réalisée par trois professionnels de santé compétents et formés à l'inspection pour les trois domaines d'activité

identifiés, et enfin l'examen des réponses contradictoires aux conclusions de l'inspection. Un référentiel est utilisé dont la quatrième édition a été publiée en 2008 et qui est commun avec la démarche FACT² (*Foundation for the accreditation of cell therapy*) qui poursuit les mêmes objectifs pour les programmes nord-américains de transplantation de cellules hématopoïétiques. La mise en place des démarches FACT et JACIE est justifiée entre autres arguments par la complexité générale de la procédure qui fait appel à des produits thérapeutiques d'origine humaine préparés par des plateaux techniques et laboratoires dépendant d'établissements de santé et non d'établissements pharmaceutiques, et par le nombre croissant des greffons de cellules hématopoïétiques qui font l'objet de cessions internationales³ [6].

Le programme d'accréditation JACIE est unique pour sa couverture simultanée de l'activité des plateaux techniques nécessaires à la mise en œuvre des programmes de greffes de cellules hématopoïétiques et des activités cliniques : c'est le programme de transplantation qui est accrédité, plus que chacune de ses composantes. JACIE ne se substitue pas aux nécessaires et obligatoires démarches d'autorisation ou de certification que doivent obtenir ses différentes composantes : autorisation d'établissement et autorisations de procédés délivrées par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSaPS) aux unités de thérapie cellulaire, autorisation de prélèvement de moelle osseuse (Agence régionale d'hospitalisation, ARH), autorisation des activités de greffe allogénique pour les services de soins, certification des établissements de santé par la Haute autorité de santé (HAS), etc. Un des prérequis de la certification JACIE est précisément de vérifier la conformité de chaque programme candidat à l'accréditation, avec les obligations réglementaires applicables dans le pays concerné. JACIE se distingue néanmoins de ces obligations légales et réglementaires en assurant dans un cadre unique l'évaluation du continuum biologique, technique et médical nécessaire à une activité fortement spécialisée et caractérisée par la production de produits à usage thérapeutique (les « préparations de thérapie cellulaire » autologues ou allogéniques) et leur administration, dans le contexte hospitalier public pour l'essentiel. À des degrés divers, les autorités réglementaires de plusieurs pays européens ont reconnu l'utilité de la démarche JACIE. En France, l'engagement dans la démarche ou l'obtention de l'accréditation JACIE fait dorénavant partie des critères à examiner

lors de la demande de renouvellement d'autorisation des programmes cliniques de greffe allogénique⁴.

Démarches de management de la qualité au sein des établissements de santé et diffusion de JACIE

JACIE célèbre en 2010 son dixième anniversaire, la première inspection d'un programme européen de transplantation ayant eu lieu en 2000 à Barcelone, à l'hôpital de Santa Creu i Sant Pau. En avril 2010, 218 inspecteurs originaires de 21 pays européens différents sont formés, dont 150 ont participé à au moins une inspection. Deux cent six programmes de transplantation répartis dans 17 pays européens ont fait acte de candidature. Cent soixante-treize programmes ont été inspectés (146 premières inspections, 27 inspections pour une première ré-accréditation). Cent quarante-deux programmes ont été accrédités, dont 91 ont encore une accréditation valide.

En France, 36 des 68 programmes qui rapportent leur activité de transplantation de cellules hématopoïétiques au registre européen de l'EBMT ont fait acte de candidature. Quatorze se sont vu octroyer l'accréditation JACIE.

La mise en place de démarches de management de la qualité au sein des établissements de santé est relativement récente. L'ANAES (Agence nationale d'accréditation en santé), devenue depuis l'HAS [5], a mis en place une accréditation puis une certification des établissements de santé qui couvre le fonctionnement global de ces établissements, mais qui, à l'inverse, ne peut examiner en détail le « cœur de métier » de toutes les activités représentées au sein d'un hôpital, si ce n'est pour ce qui concerne la prise en compte des risques et des vigilances sanitaires. Un certain nombre de plateaux techniques se sont engagés dans des démarches qualité ; en biologie, le « guide de bonne exécution des analyses de laboratoire » (GBEA) est inscrit dans la loi française depuis 1999 [6]. Les CREX (cellules de retour d'expérience) [7] ont récemment été mises en place pour l'activité de radiothérapie. Les « qualito-sceptiques » questionnent régulièrement le bien-fondé des investissements nécessaires pour conduire les démarches de management de la qualité [8] : ressources humaines (qualiticiens et temps partiel des professionnels de santé), gestion documentaire, communication [9], etc., par rapport aux bénéfices mesurés, et souhaiteraient que soient plutôt privilégiés des investissements directs destinés à renforcer les équipes médicales et paramédicales. La démarche JACIE n'a pas échappé à ces interrogations sur son utilité.

Impact de JACIE sur l'amélioration de la survie des patients greffés

De ce point de vue, l'analyse du registre des greffes de cellules hématopoïétiques récemment présentée au congrès annuel de l'EBMT à Vienne (Autriche) apporte une information d'une importance considérable [10]. En utilisant l'antériorité de ce registre qui inclut

² <http://www.factwebsite.org/>

³ Les données d'activité de la *World marrow donor association* (WMDA) font apparaître une augmentation du nombre de greffes réalisées à partir de donneurs non apparentés de 3 237 en 1997 à 10 981 en 2008.

⁴ Arrêté du 3 avril 2009 relatif au contenu du document d'évaluation des activités de greffes d'organe et de greffes de cellules hématopoïétiques.

les informations relatives à plus de 100 000 greffes de cellules hématopoïétiques réalisées entre 1999 et 2007 dans 421 centres, il a été possible de montrer que l'engagement des programmes de transplantation européens dans l'accréditation JACIE conduisait à une amélioration de la survie des patients allogreffés. La mesure de cette amélioration prend en compte la taille des différents programmes de greffe, leur recrutement, les critères de gravité des malades allogreffés et même le revenu par habitant des différents pays concernés, de façon à éliminer ou réduire « l'effet centre » [11, 12]. L'amélioration de la survie de patients allogreffés pour une leucémie chronique atteint 14 %. Une telle amélioration est rarement observée à la suite de l'introduction de nouveaux médicaments ou de modifications significatives de stratégies thérapeutiques, parmi lesquelles l'élaboration de régimes d'immunosuppression efficace utilisés en prophylaxie de la maladie du greffon contre l'hôte [13], la substitution des greffons sanguins aux greffons allogéniques [14], l'introduction des unités de sang placentaire comme sources de cellules souches [15], ou la conception des conditionnements non myéloablatifs qui privilégient l'usage des immunosuppresseurs à celui des cytotoxiques avec une réduction de la morbi-mortalité due à la greffe (TRM, *transplant related mortality*) [16].

La publication de cette analyse est susceptible d'apporter aux professionnels de santé, aux établissements de santé et à leurs tutelles des arguments pour favoriser la mise en place de telles démarches de management de la qualité. La difficulté à laquelle la communauté médicale sera confrontée au cours des prochaines années sera d'établir des stratégies institutionnelles. Il faudra en particulier faire des choix compte tenu de la multiplicité des référentiels existants et de leur application, restreinte à des activités très spécialisées (dont un exemple est JACIE) ou plus générale dans le cadre d'activités médicales plus polymorphes (dont un exemple est la démarche HAS ou dans certains cas le référentiel ISO). ♦

SUMMARY

Happy birthday to Joint Accreditation Committee for ISCT Europe and EBMT

JACIE (Joint accreditation committee for ISCT Europe and EBMT) is a comprehensive quality management system built in under the auspices of two European professional societies. The singularity of JACIE is its coverage of all the main actors – clinical wards as well as collection and processing facilities – that contribute to a hematopoietic stem cell transplantation program. Deployment of JACIE started ten years ago. A recent retrospective

analysis of the large-size european registry of autologous and allogenic hematopoietic stem cell transplantations demonstrates that one of the factors affecting the overall survival of recipients of allogenic transplantation is the status of the transplant program regarding JACIE accreditation. This provides one of the first demonstrations that introduction of a quality management system can contribute to the overall survival of patients treated with a highly specific and complex medical procedure. ♦

CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Gratwohl A, Baldomero H. Trends of hematopoietic stem cell transplantation in the third millennium. *Curr Opin Hematol* 2009 ; 16 : 420-6.
2. Gratwohl A, Baldomero H, Frauendorfer K, et al. The EBMT activity survey 2006 on hematopoietic stem cell transplantation: focus on the use of cord blood products. *Bone Marrow Transplant* 2008 ; 41 : 687-705.
3. Gratwohl A, Baldomero H, Frauendorfer K, Urbano-Ispizua A. EBMT activity survey 2004 and changes in disease indication over the past 15 years. *Bone Marrow Transplant* 2006 ; 37 : 1069-85.
4. Gratwohl A, Baldomero H, Frauendorfer K, et al. Results of the EBMT activity survey 2005 on haematopoietic stem cell transplantation: focus on increasing use of unrelated donors. *Bone Marrow Transplant* 2007 ; 39 : 71-87.
5. Gratwohl A, Baldomero H, Schwendener A, et al. The EBMT activity survey 2007 with focus on allogeneic HSCT for AML and novel cellular therapies. *Bone Marrow Transplant* 2009 ; 43 : 275-91.
6. LeMaistre CF, Loberiza FR Jr. What is quality in a transplant program? *Biol Blood Marrow Transplant* 2005 ; 11 : 241-6.
7. Lartigau E, Coche-Dequeant B, Dumortier V, et al. Experience feed back committee in radiotherapy (CREx): a compulsory tool for security management evaluation at two years. *Cancer Radiother* 2008 ; 12 : 610-3.
8. Apperley J. Just another cost increasing exercise (JACIE)? *Bone Marrow Transplant* 2004 ; 34 : 835-8.
9. Pamphilon D, Apperley JF, Samson D, et al. JACIE Accreditation in 2008: Demonstrating Excellence in Stem Cell Transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2009 ; 2 : 311-9.
10. Gratwohl A, Brand R, Niederwieser D, et al. Impact of JACIE accreditation on outcome after haematopoietic stem cell transplantation: an EBMT megafile registry based analysis. *Bone Marrow Transplant* 2010 ; 45 : S63 (abstract).
11. Klingebiel T, Cornish J, Labopin M, et al. Results and factors influencing outcome after fully haploidentical hematopoietic stem cell transplant in children with very-high risk acute lymphoblastic leukemia. Impact of center size: an analysis on behalf of the acute leukemia and pediatric disease working parties of the European blood and marrow transplant group. *Blood* 2009 ; 115 : 3437-46.
12. Afalalu B, Troidle L, Osayimwen O, et al. Technique failure and center size in a large cohort of peritoneal dialysis patients in a defined geographic area. *Perit Dial Int* 2009 ; 29 : 292-6.
13. Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, et al. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *N Engl J Med* 1986 ; 314 : 729-35.
14. Allogeneic peripheral blood stem-cell compared with bone marrow transplantation in the management of hematologic malignancies: an individual patient data meta-analysis of nine randomized trials. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 5074-87.
15. Rocha V, Cornish J, Sievers EL, et al. Comparison of outcomes of unrelated bone marrow and umbilical cord blood transplants in children with acute leukemia. *Blood* 2001 ; 97 : 2962-71.
16. Niederwieser D, Maris M, Shizuru JA, et al. Low-dose total body irradiation (TBI) and fludarabine followed by hematopoietic cell transplantation (HCT) from HLA-matched or mismatched unrelated donors and postgrafting immunosuppression with cyclosporine and mycophenolate mofetil (MMF) can induce durable complete chimerism and sustained remissions in patients with hematologic diseases. *Blood* 2003 ; 101 : 1620-9.

TIRÉS À PART
C. Chabannon

Article 3 :

Identification, categorization and mapping of indicators used by JACIE accredited European stem cell transplantation programs reveals an uneven distribution and coverage of processes

Olivia CAUNDAY, Odette AGULLES, Eoin Mc GRATH, Fabienne EMPEREUR, Jean François STOLTZ, Christian CHABANNON

Soumis (Bone Marrow Transplantation)

Plus de 145 programmes de greffes de cellules souches hématopoïétiques ont été accrédités JACIE depuis 2000 sur la base de leur évaluation conforme aux standards FACT-JACIE. L'association de la mise en place d'un système de management de la qualité tel que JACIE avec l'amélioration du taux de survie des patients a été récemment démontrée. Cependant, les conditions dans lesquelles ces systèmes qualité sont mis en place au sein des secteurs cliniques et les bénéfices associés restent à être évalués.

L'étude a consisté à focaliser un des aspects du management de la qualité à savoir la mise en place et l'utilisation des indicateurs qualité. A travers un questionnaire d'enquête adressé aux centres accrédités JACIE, nous avons identifié d'une part les indicateurs mis en place et analysé si certains étaient récurrents parmi les centres ; compris comment les centres les ont définis et si tous les processus de la greffe de CSH étaient surveillés.

Entre 2009 et 2010, une enquête a été adressée dans un premier temps à 14 centres accrédités en France et dans un deuxième temps à 68 autres centres accrédités JACIE dans 11 pays d'Europe. Le but était de collecter des informations concernant leurs indicateurs JACIE : nom, domaine d'application, type d'indicateur, fréquence et mode de collecte. Au besoin, les centres ont été re-contactés pour obtenir des informations complémentaires à leur réponse initiale.

Le taux de réponse est de 40% (32 programmes). Deux cent quatre vingt treize indicateurs ont été collectés, incluant 224 (76%) définis durant la phase de préparation de l'accréditation JACIE. Les indicateurs identifiés sont associés au processus suivant : mesure, analyse et amélioration (54/293 ou 18%) ; prélèvement du donneur (49/293 ou 16%) ; transformation et conservation des produits de thérapie cellulaire (37/293 ou 12,5%) ; administration du greffon

de CSH (67/293 ou 23%). La cartographie des processus révèle une inégale répartition des indicateurs au travers des processus de la greffe de CSH. De plus, seulement 101/293 indicateurs (34%) ont été évalués conformes au guide de mise en place d'un indicateur de l'AFNOR FDX 50-171.

Cette étude révèle que les risques associés à la prise en charge du donneur et du receveur sont inégalement surveillés, laissant les étapes cliniques critiques avec un faible niveau de surveillance.

1 IDENTIFICATION, CATEGORIZATION AND MAPPING OF INDICATORS USED BY JACIE
2 ACCREDITED EUROPEAN STEM CELL TRANSPLANTATION PROGRAMS REVEAL AN UNEVEN
3 DISTRIBUTION AND COVERAGE OF PROCESSES (2909 words)

4 Olivia CAUNDAY^{1,2}, Odette AGULLES¹, Eoin McGRATH ³, Fabienne EMPEREUR¹, Jean François
5 STOLTZ^{1,2}, Christian CHABANNON ^{3,4,5,6}

6 ¹ Centre Hospitalier et Universitaire de Nancy- UTCT, F-54500, Vandoeuvre les Nancy, France

7 ² CNRS-UMR 7561, Faculté de Médecine, 54500 Vandoeuvre les Nancy, France

8 ³ JACIE Executive Office, Barcelona, Spain

9 ⁴ Institut Paoli-Calmettes, Centre de Lutte Contre le Cancer, F-13273 Marseille, France

10 ⁵ Inserm CBT-510, Centre d'Investigations Cliniques en Biothérapie, F-13009 Marseille,
11 France

12 ⁶ Université d'Aix-Marseille, Faculté de Médecine, F-13007 Marseille, France

13
14 Subtitle: Quality Management in Hematopoietic Stem Cell Transplantation

15
16 Correspondence : Olivia Caunday, Unité de Thérapie Cellulaire et Tissulaire (UTCT), Centre
17 Hospitalier et Universitaire de Nancy, rue du Morvan, 54500 Vandoeuvre les Nancy, France,
18 e-mail : o.caunday@chu-nancy.fr or Christian Chabannon, Centre de Thérapie Cellulaire,
19 Institut Paoli-Calmettes, 232, bd Ste Marguerite, 13273 Marseille cedex 9, France, e-mail :
20 chabannonc@marseille.fnclcc.fr

21
22 Acknowledgements: This work was supported in part by the JACIE executive office, by
23 Institut Paoli-Calmettes and by Centre Hospitalier et Universitaire de Nancy. The authors
24 thank Catherine Faucher and Noel Milpied at the Société Française de Greffe de Moelle
25 (SFGM-TC) for their help in establishing the French survey. They thank all members of the
26 JACIE Executive Office, of the JACIE Accreditation Committee, all JACIE inspectors, and all
27 healthcare personnel at European HSCT programs that care for patients. They also thank

28 Nicolas Birouste at the Agence Française de la Normalisation (AFNOR) for helpful
29 discussions. The list of JACIE accredited programs that answered the survey appears in the
30 legend to supplementary Figure 1; the authors wish to express their appreciation to all
31 respondents for their interest in the conduct and analysis of this survey.
32

33 **ABSTRACT (299 words)**

34 CONTEXT: More than 145 European hematopoietic stem cell transplantation programs
35 received JACIE accreditation since 2000, demonstrating compliance with the FACT-JACIE
36 international standards. The association of JACIE with improved patient outcome was
37 recently documented. However, conditions in which quality management systems are
38 introduced in medical activities and actual associated benefits remain to be fully evaluated.

39 OBJECTIVES: The study focuses on one aspect of quality management i.e. introduction and
40 use of indicators. Through a self questionnaire sent to JACIE accredited centers, we aimed at
41 identifying indicators, understanding how they were set in place, whether or not similar
42 indicators were used by different programs, and whether all of the HSCT processes were
43 monitored.

44 DESIGN: Over the 2009-2010 period, a survey was first sent to 14 accredited HSCT centers
45 in France and second to 68 other programs in 11 European countries. The goal was to collect
46 information regarding indicators used in the process of obtaining JACIE accreditation: name,
47 domain of application, category, longevity and general description. Whenever necessary,
48 respondents were re-contacted to complete the original response; categorization was
49 double-checked against published criteria.

50 RESULTS: The response rate was 40% (32 programs). Two-hundred and ninety-three
51 indicators were collected, including 224 (76%) that were introduced during the preparatory
52 phase of JACIE accreditation. Reported indicators were associated with the following
53 processes: measurement, analysis and improvement (54/293 or 18%); donor collection
54 (49/293 or 16%); processing and storage of cell therapy products (37 /293 or 12.5%),
55 administration of HPC (67/293 or 23%). Mapping reveals an uneven distribution of indicators
56 across the different sub-processes that contribute to this highly-specialized medical
57 procedure. Moreover, we found that only 101/293 indicators (34%) comply with the rules for
58 implementation of a quality indicator, as defined by the FDX 50-171 nomenclature.

59 CONCLUSION: This suggests that risks to donors / recipients are unevenly monitored,
60 leaving critical medical steps with low levels of monitoring.

61

62 INTRODUCTION

63 Following the publication of several reports on patients safety^{1, 2} and under increasing
 64 pressure from regulatory agencies, the healthcare community has started to introduce
 65 quality and risk management in hospital practices. It is expected that stringent and better
 66 control of conditions in which medical procedures are carried out will contribute to harmonize
 67 medical practices, improve patient outcome, improve hospital logistics and reduce indirect
 68 costs associated with iatrogenic events, such as damage to hospital reputation. Quality
 69 indicators are increasingly being used in healthcare to support and document improvements
 70 and risk management. The purpose of implementing quality indicators is to periodically
 71 report and monitor data in order to evaluate organizations or practices. Different categories
 72 of indicators as defined by agencies issuing standards and regulations are used in
 73 healthcare; the most widely used are related to activity, outcome or process.

74 Autologous and allogenic hematopoietic stem cell transplantations (HSCT) represent two
 75 examples of highly sophisticated medical procedures, with major applications in hematology
 76 and oncology^{3, 4}. They take place in a challenging environment, designed to treat pediatric
 77 or adult patients with life-threatening congenital or acquired disorders. The procedure is
 78 associated with substantial morbidity and mortality, and novel approaches to reduce its
 79 toxicity are warranted⁵⁻⁸. While health authorities and regulatory agencies have enforced
 80 more and more stringent rules for inspection and authorization of activities in the field, these
 81 regulations differ from one country to another, and mostly target processing facilities, as
 82 being responsible for the production and delivery of therapeutic cells; it is largely
 83 unconcerned with the other partners – clinical and collection activities – as well as the
 84 interactions between the different components of the HSCT program. Additionally, the
 85 increasing use of unrelated donors and cord blood units (CBU) has fostered international
 86 exchanges of cell therapy products, with the need for improved harmonization in these
 87 practices^{9, 10}. The HSCT medical community has responded to this situation with the design
 88 of an accreditation system that includes quality management¹¹ called FACT (Foundation for
 89 the Accreditation of Cell Therapy, <http://factwebsite.org>) in the US and Canada where it was
 90 first established in 1996, and JACIE (Joint Accreditation Committee for ISCT Europe and
 91 EBMT, <http://www.jacie.org>) in Europe where it was established soon thereafter in 1999^{12,}
 92 ¹³. Those programs are the first of their kind in clinical medicine. The goal of FACT and JACIE
 93 is to promote excellence and harmonization in HSCT, and this is achieved by measuring
 94 compliance of candidate programs with a comprehensive set of international standards that

cover the three major areas of the activity (clinical, collection and processing) as well as their interactions with external resources. FACT and JACIE have successfully established the organizations needed to carry out the accreditation process for the benefit of a large number of HSCT programs in north-America, Europe and elsewhere (the complete list of JACIE-accredited centers appears at <http://www.jacie.org>). Applications from HSCT programs for accreditation have emerged at varying rates in the US and European countries, depending on internal motivation and the pressure that was imposed upon hospitals either by health authorities or by healthcare payers ^{14, 15}. Whereas the hypothesis that implementation of a quality management system can truly improve patient outcome remains to be definitively demonstrated, a recently published retrospective analysis of the EBMT file of European transplanted patients supports this view, with a stepwise improvement in the outcome of individuals transplanted in the context of a JACIE-accredited HSCT program, as compared to programs that have not engaged in the preparation of JACIE accreditation ¹⁶. It is thus arguable that quality management adds to other organizational and patient-related factors to improve HSCT outcome ¹⁷.

However, conditions in which quality management is introduced in medical care have not been fully evaluated, and whether or not sufficient resource and expertise is allocated remains an issue. As an example, most common deficiencies reported by JACIE inspectors are in relation with the quality management system ^{18, 19}. The toolbox for quality management includes the reporting of unexpected results and adverse events, internal and external audits, and indicators. The aim of our study was: (i) to identify the number and nature of indicators that were implemented by French and other European HSCT programs in the course of JACIE preparation, (ii) to understand whether a method was used to implement them, (iii) to assess if all the HSCT processes were efficiently monitored.

STUDY DESIGN

Surveyed programs

In a first step between April and October 2009, 14 French JACIE accredited HSCT programs registered with the “Société Française de Greffe de Moelle & de Thérapie Cellulaire” (SFGM-TC; <http://www.sfgm-tc.com>) were contacted to participate in the survey through 21 individuals acting as program director, medical director or quality manager for each component of the program (clinical, collection and processing).

In a second-step, the study was extended to all other European JACIE accredited HSCT programs (located in Austria, Belgium, Czech Republic, Finland, Germany, Italy, Netherlands, Spain, Switzerland and United Kingdom). Between April and June 2010, a total of 68 programs were invited to complete the questionnaire through contacts with 79 persons identified with the help of the JACIE accreditation office (Supplementary Figure 1).

Questionnaire

In the first step, an internet-based questionnaire was created in French and made accessible through a secure website (<http://www.wysuforms.com>). For the second step, the same questionnaire was translated from French to English, integrated in an Excel worksheet and e-mailed to non French JACIE accredited European HSCT programs by the JACIE office. The survey objectives were to collect information on indicators covering the safety of cellular therapy products, the quality of patient care and the organizational and economical aspects of the activity. The questionnaire was meant to identify indicators that were set up or used during the preparation of the JACIE accreditation, with the purpose to categorize these indicators, measure the frequency with which identical or similar indicators were used by different HSCT programs (redundancy), and evaluate the extent to which all processes (including management, operating as well as biomedical activities relating to clinical, collection or processing and support) were covered. Respondents were invited to provide a brief description of each indicator including the date of implementation, purpose, category (process, outcome or activity). In addition, they were asked to provide their own evaluation of the practicality and utility of each indicator to provide relevant information, the use (or pre-existence to JACIE) of each indicator for authorization or certification/accreditation approach other than JACIE (national or international regulations, ISO, EFI, others) and the

reliability of the definition and collection method of each indicator. The full questionnaire appears in supplementary data (supplemental Appendix 1).

Between October and December 2010, an additional questionnaire (supplementary Appendix 2) was sent by e-mail to all respondents, in order to complete the initial description of the indicator implementation, with the guidance contained in the nomenclature established by the French Agency for Standardization (“Agence Française de Normalisation”, AFNOR; <http://www.afnor.org>; FDX 50-171 document) ²⁰.

Coverage of HSCT processes

All declared indicators were reviewed by the investigators, with the goal to: i) measure to which extent identical or similar indicators were used by several HSCT programs (redundancy) (supplementary Table 1), ii) map each indicator implemented for JACIE or other quality approaches to the different sub-processes that contribute to the delivery of HSCT. Figure 1 provides an overview of indicators implemented for JACIE.

The general description of HSCT activities is shared by many programs, and largely borrows from standards such as ISO 9001, by identifying three major types of processes: management, operating and support. The management processes include the definition of an organization policy and strategy, and the steering of actions taken to achieve the organization goals. Operating processes are highly specific of the activity; they here cover all medical and technical activities that are necessary for the delivery of HSCT, ensuring donor and patient safety and satisfaction. The three most critical processes are identified in the JACIE standards (clinical, collection and processing). In addition, each of the processes was associated with one of the main two fields: quality of patient care or safety of cell therapy product (very few indicators were used to monitor economical and logistical aspects of the activity, and this aspect will not be further discussed here). In some instances, the link with either one of the two fields was obvious (donor selection & evaluation, donor follow-up ...), while in others (such as CTP collection and administration), a link with both fields would be established. Supportive processes provide the necessary resource (training, communication, infrastructure, purchasing ...) to conduct the main activity.

Categorization of indicators

Each identified indicator was ascribed to one of the three types of measures used in quality management: “Activity”, an indicator that measures the level of activity; “Process”,

181 an indicator that measures how the system works, or “Outcome”, an indicator that measures
182 the final product or result, including customer/patient/donor/healthcare satisfaction.

183

184

185

RESULTS

Many accredited programs use identical or similar indicators (redundancy)

Forty-four responses were received (mainly from clinical program directors, collection facility directors, processing facility directors and quality managers). We were unable to exploit one set of answers, and thus, there were 43 evaluable responses from 32 programs (including 11 French centres and 21 European ones) - a response rate of 40% (80% in France and 30% in Europe).

Two-hundred and ninety-three indicators were collected (Supplementary Table 1). A minority (25/293 or 8.5%) were descriptive statistics, such as numbers of HSC transplantations split by cell source (BM, Apheresis, Cord blood). Responders associated 102 indicators (35%) with the safety of the cellular therapy product, 172 (59%) with the quality of patient care and 19 (6.5%) with organizational and economical aspects of their activities. Identical or similar indicators were implemented in approximately half of the programs: these include transplant related mortality (TRM) (18/32-53%), numbers of reporting severe adverse events (16/32 or 47%), microbial contamination during processing and patient satisfaction (11/32 or 34%).

Mapping indicators reveals an uneven distribution across processes that interact for the delivery of HSCT

Next, we mapped indicators across the different processes that are typically at work within an HSCT program. Figure 1 illustrates the uneven distribution of indicators across the different processes that interact within the 33 JACIE accredited European programs. Reported indicators are most often associated with the following processes: measurement, analysis and improvement (54 indicators, 18%); donor collection (49 indicators, 16%); processing and storage of cell therapy products (37 indicators, 12.5%) and administration of HPC (67 indicators, 23%). Conversely, several at-risk operating processes described in the JACIE standards are rarely associated with indicators: this is the case for decision-making process for HSCT indication, pre-transplant patient evaluation, conditioning regimen and donors follow up.

Most indicators (224/293-76%) that were identified during this survey were established during the preparation of the JACIE accreditation (and appear as ▲ in Figure 1). The 69

others had been in use since the implementation of quality management systems such as imposed by laws and regulations, or included in the ISO standards, and are in relation with collection, processing and administration of cell therapy products (and appear as ■ in Figure 1).

Categorization of indicators

Splitting collected indicators into the three above-described types: “Activity”, “Process” and “Outcome”, reveals that the first category is under-represented: (25/293 or 8.5%). “Outcome” and “Process” indicators respectively represent 139/293 (47%) and 129/293 (44%). There is again an uneven distribution of the various types of indicators across the different processes, as illustrated in Figure 2: “Process” indicators are mainly used for management, collection and processing processes; while “Outcome” indicators are mainly used to monitor clinical processes (transplantation, patient follow-up, and patient satisfaction).

Moreover, while respondents considered most declared indicators as reliable (270 - 92%) only 101/293 or 34% were compliant with the AFNOR recommendations.

233 **DISCUSSION**

234 The FACT and JACIE quality management programs and standards were established in
 235 north-America and Europe respectively, in part as a response to the observation that errors
 236 could occur even at experienced medical institutions, in the context of long-established HSCT
 237 programs. Since 2000 and the first accreditation of a European HSCT program, more than
 238 145 inspected centres have achieved JACIE accreditation at least once, and 32 centres have
 239 achieved re-accreditation in Europe. In 2009, we launched a survey of 82 programs that
 240 were holding a valid accreditation, starting with French centres, and then extending to
 241 accredited programs in other European countries. The objectives of this survey were to
 242 understand how the use of indicators could contribute to running and monitoring daily
 243 operations as well as the quality management system in place, and to determine whether all
 244 the HSCT processes were monitored.

245 The response rate was quite high among French JACIE accredited centres, denoting both the
 246 interest of surveyed centre representatives, and the good communication through the
 247 channel of the national scientific society: SFGM-TC. It was significantly lower in the second
 248 part of the survey targeting other European programs, likely as the result of the mode of
 249 communication between the JACIE executive office and accredited centres. Ultimately, the
 250 number of answers was high enough to provide a valid representation of the surveyed
 251 aspect of quality management systems, although it may favour programs with the highest
 252 level of engagement in the preparation and maintenance of JACIE accreditation.

253 Analysis of declared indicators demonstrates that many of these are used by different
 254 programs, and that a minor albeit significant proportion were used prior to the preparation of
 255 JACIE, in the context of the preparation for authorizations such as those imposed upon cell
 256 therapy facilities by regulatory authorities, or in the context of voluntary certifications such
 257 as ISO 9001. Fifty-nine % of indicators are in relation with quality of patient care (TRM,
 258 report of severe adverse events and patient satisfaction) underlining the main objective
 259 pursued by medical teams. Thirty-five % of indicators are in relation with the risk and safety
 260 of cell therapy products (such as microbial contamination during processing); this is likely a
 261 consequence of the introduction of many regulations in this field by competent authorities. It
 262 is noteworthy that only a small proportion of declared indicators (6.5%) are used to measure
 263 efficiency in the production of care and the adjustment of resources to the activity. While
 264 benefits to the patients are of utmost importance and standards were built to promote
 265 excellence rather than efficiency, costs dedicated to quality management and accreditation

266 policies such as JACIE may also be offset with the demonstration of improved hospital
267 logistics and organization.

268 Mapping of indicators implemented for JACIE however reveals an uneven distribution across
269 the different processes that interact in the production of this highly-specialized medical care
270 (Figures 1). The high-proportion of these indicators that covers cell collection and cell
271 processing activities denotes again the fact that these two domains are tightly regulated by
272 health authorities throughout Europe and developed countries. Conversely, the low “density”
273 of declared indicators for certain areas of clinical activity is quite surprising, especially in view
274 of the fact that errors in the administration of high-dose chemotherapy were among the
275 reasons that triggered the establishment of FACT and JACIE. While it is difficult to assess
276 whether all indicators were declared for a given program, and some underreporting may
277 have occurred in the clinical field, it is unlikely to account for the gross lack of monitoring
278 that our survey reveals. It is also surprising that only 20% of reporting programs had set an
279 indicator on personnel training and re-training. Taken together our observations are
280 consistent with deficiencies that have been most commonly reported by JACIE inspectors
281 (quality management, documentation, donor screening, CTP transportation)^{18, 19}.

282 The uneven distribution between the 3 types of indicators over the different processes
283 (Figure 2) suggests that weaknesses exist in the methodology used for the establishment of
284 the quality management system, an observation consistent again with inspectors' reports.
285 Theoretically, it is important to monitor all the steps of a process by using indicators. In
286 order to produce improvements, a balance in the definition of the 3 types of indicators
287 (activity, process and outcome) is strongly recommended. Although quality indicators are
288 applied as a tool to guide the process of quality improvement in healthcare, hospitals that
289 adopt quality indicators are faced with problems concerning implementation^{21, 22}. Successful
290 implementation, however, is critical to maximise the effect of quality indicators on the quality
291 of care²³. The need for additional training in implementation of indicators for healthcare
292 professionals has been stressed in a previously published report²⁴. The fact that many
293 programs have stressed the difficulty to obtain and maintain human specialized and
294 dedicated resources for quality management probably contribute to the observed defects;
295 goodwill of healthcare professionals who usually have little or no training in quality
296 management may not be sufficient to correct these issues^{22, 24}.

297 In conclusion, our study reveals (i) a need for improved support and better methodology in
298 the establishment of quality management, to prepare accreditations in healthcare such as

JACIE (ii) the low level of monitoring of some critical processes contributing to the delivery of HSCT in part due to a different perception among diverse teams of what is a potential risk and the allocation of a severity to this one. Risk management should be an ongoing part of the quality management process. A mechanism to review or monitor events should be implemented. Once a quality risk management process has been initiated, that process should continue to be used for events that might impact the original quality risk management decision, whether these events are planned (inspections, audits...) or unplanned (incident and adverse events report). However, to initiate a quality risk management process, process mapping is a method commonly used ²⁵.

REFERENCES

1. Committee on the Quality of Health Care in America. *To err is human: building a safer health system*. Washington DC1999.
2. Committee on the Quality of Health Care in America. *Crossing the quality chasm: a new health system for the 21st century*. Washington DC2001.
3. Armitage JO. The history of autologous hematopoietic cell transplantation. In: Appelbaum F, Forman SJ, Negrin RS, eds. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*. 4 ed. Oxford, UK: Willey Blackwell; 2009:8-14.
4. Thomas ED. A history of allogeneic hematopoietic cell transplantation. In: Appelbaum FR, Forman SJ, Negrin RS, eds. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*. 4 ed. Oxford, UK.: Willey Blackwell; 2009:3-7.
5. Appelbaum FR. Hematopoietic-cell transplantation at 50. *N Engl J Med*. Oct 11 2007;357(15):1472-1475.
6. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med*. Apr 27 2006;354(17):1813-1826.
7. Gratwohl A, Baldomero H, Aljurf M, et al. Hematopoietic stem cell transplantation: a global perspective. *Jama*. Apr 28 2010;303(16):1617-1624.
8. Ljungman P, Bregni M, Brune M, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant*. Feb;45(2):219-234.
9. Baldomero H, Gratwohl M, Gratwohl A, et al. The EBMT activity survey 2009: trends over the past 5 years. *Bone Marrow Transplant*. Apr 2011;46(4):485-501.
10. Gratwohl A, Baldomero H. Trends of hematopoietic stem cell transplantation in the third millennium. *Curr Opin Hematol*. Nov 2009;16(6):420-426.
11. LeMaistre CF, Loberiza FR, Jr. What is quality in a transplant program? *Biol Blood Marrow Transplant*. Apr 2005;11(4):241-246.
12. FACT-JACIE. FACT-JACIE International Standards For Cellular Therapy Product Collection , Processing , and Administration. 4th edition2008.
13. Kvalheim G, Berli M. EBMT and ISHAGE-Europe create a foundation for inspection and accreditation in Europe. *Cytotherapy*. 1999;1(5):363-364.

- 340 **14.** Pamphilon D, Apperley JF, Samson D, Slaper-Cortenbach I, McGrath E. JACIE
341 Accreditation in 2008: Demonstrating Excellence in Stem Cell Transplantation.
342 *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2009;2(2):311-319.
- 343 **15.** Warkentin PI. Voluntary accreditation of cellular therapies: Foundation for the
344 Accreditation of Cellular Therapy (FACT). *Cytotherapy.* 2003;5(4):299-305.
- 345 **16.** Gratwohl A, Brand R, Niederwieser D, et al. Introduction of a Quality Management
346 System and Outcome After Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *J Clin Oncol.*
347 Apr 11 2011;29(15):1980-1986.
- 348 **17.** Loberiza FR, Jr., Zhang MJ, Lee SJ, et al. Association of transplant center and
349 physician factors on mortality after hematopoietic stem cell transplantation in the
350 United States. *Blood.* Apr 1 2005;105(7):2979-2987.
- 351 **18.** Samson D, Slaper-Cortenbach I, Pamphilon D, McGrath E, McDonald F, Urbano
352 Ispizua A. Current status of JACIE accreditation in Europe: a special report from the
353 Joint Accreditation Committee of the ISCT and the EBMT (JACIE). *Bone Marrow*
354 *Transplant.* Feb 2007;39(3):133-141.
- 355 **19.** Warkentin PI, Nick L, Shpall EJ. FAHCT accreditation: common deficiencies during on-
356 site inspections. *Cytotherapy.* 2000;2(3):213-220.
- 357 **20.** AFNOR. Système de management de la qualité - Indicateurs et tableaux de bord. FD
358 X50-171. AFNOR; 2000.
- 359 **21.** de Vos ML, van der Veer SN, Graafmans WC, et al. Implementing quality indicators in
360 intensive care units: exploring barriers to and facilitators of behaviour change.
361 *Implement Sci.* 2010;5:52.
- 362 **22.** Kollberg B, Elg M, Lindmark J. Design and implementation of a performance
363 measurement system in Swedish health care services: a multiple case study of 6
364 development teams. *Qual Manag Health Care.* Apr-Jun 2005;14(2):95-111.
- 365 **23.** Bourne MH, Neely A, Platts K, Mills J. The success and failure of performance
366 measurement initiatives. Perceptions of participating managers. *Int J Operations*
367 *Product Management.* 2002;22(11):1288.
- 368 **24.** Weiner BJ, Alexander JA, Shortell SM, Baker LC, Becker M, Geppert JJ. Quality
369 improvement implementation and hospital performance on quality indicators. *Health*
370 *Serv Res.* Apr 2006;41(2):307-334.

371 **25.** Guidance for Industry. Q9 Quality Risk Management. In: US Department of Health
372 and Human Services FDA, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center
373 for Biologics Evaluation and Research (CBER). ed2006.

374

375

376 FIGURE LEGENDS

377 Figure 1: an overview of processes interacting in the delivery of HSCT to candidate patients.
378 Mapping indicators identified by the survey of 33 JACIE accredited European programs
379 reveals an unequal distribution across the many processes that interact for the production of
380 HSCT, with regards to indicators being set in place before (■) or during (△) the JACIE
381 accreditation preparation. The pink color denotes processes that mainly deal with quality of
382 patient care while the green color denotes processes that mainly deal with safety of cell
383 therapy products; a mixed color denotes a process that contributes to both objectives. A
384 code has been attributed for each process, allowing for an association with every quality
385 indicator (see also supplementary Table 1).

386 Figure 2: the same overview of processes interacting in the delivery of HSCT to candidate
387 patients. Mapping indicators identified by the survey of 33 JACIE accredited European
388 programs reveals an unequal distribution across the many processes that interact for the
389 production of HSCT, this time with regards to indicators falling into the “Activity” (●),
390 “outcome” (◆) or “Process” (*) categories. The pink color denotes processes that mainly deal
391 with quality of patient care while the green color denotes processes that mainly deal with
392 safety of cell therapy products; a mixed color denotes a process that contributes to both
393 objectives.

394

395

396 SUPPLEMENTARY DATA

397 Supplementary data 1: English version of the questionnaire, as sent to non-French JACIE
 398 accredited HSCT program representatives.

399

400 SUPPLEMENTARY FIGURES

401 Supplementary Figure 1: Number of JACIE accredited centers answered the questionnaire/
 402 number solicited. The following programs (and individuals) answered the survey: CHU
 403 Clermont Ferrand, France (Delphine ROUDEIX/Frédéric DEHAUT); Hôpital E.Herriot, Lyon,
 404 France (Mauricette MICHALLET/Anne Geneviève GUILLEMARD); CHU Besançon, France
 405 (Nicole MOREL/Eric PETITPROST); CHU Lille, France (Florence BOULANGER); Centre Léon
 406 Bérard Lyon, France (Pierre-Emmanuel DONOT); AP-HP Hôpital Saint Louis Paris, France
 407 (Andre DESPROGES); CHU Bordeaux, France (Krimo BOUABDALLAH/Ridha BOUZGARROU);
 408 AP-HP Hôpital Henri Mondor Créteil, France (Cécile PAUTAS); Institut Gustave Roussy
 409 Villejuif, France (Christelle DUFOUR/Valérie LAPIERRE); Institut Paoli-Calmettes Marseille,
 410 France (Christian CHABANNON); CHU Nantes, France (Céline MARCOUL). Settore Aferesi &
 411 Centro Manipolazione e Criopreservazione Cellulee Staminali; SIMT Brescia, Italy (Camillo
 412 ALMICI); Ospedale Maggiore Policlinico Milan, Italy (Claudio ANNALORO); Haemato-
 413 Oncology division, European Institute of Oncology, Milan, Italy (Daniele LASZLO); Centro
 414 Trapiantu Cellule Staminali e Terapia Cellulare Turin, Italy (Franca FAGIOLI); Ospedali Riuniti
 415 Ancona Bergamo, Italy (Giorgia MANCINI); A. O Ospedali Niguarda Ca' Granda Milan, Italy
 416 (Paola MARENCO); SZT Programm DOLS&DFKSE University Bern, Switzerland (Marion Maria
 417 BLECKMANN); Service Hématologie, Unité HSCT Hôpitaux Universitaires Genève, Switzerland
 418 (Saadia HUGUET); Unita Trapianta Bellinzona, Switzerland (Sabine VAN DEN BOSCH);
 419 Section Blood&Marrow Tranplantation University Children's Hospital Zurich, Switzerland
 420 (Tayfun GUENGOER); Kantonsspital St Gallen, Switzerland (Carin SCHWANENBERG); Servicio
 421 de Hematologia y Oncologia Medica Hospitalo Clinico Universitario de Valencia, Spain (Marisa
 422 CALABUIG MUNOZ); ICO-H Germans Tria i Pujol Barcelona, Spain (Marie José JIMENEZ); H.
 423 Morales Mesegner Centro Regionl de Hemodonacion Murcia, Spain (Felipe DE ARRIBA DE
 424 LA FUENTE); Centre des tumeurs de l'Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium
 425 (Sandra MICHIELS); Cliniques Universitaires Saint Luc, Brussels, Belgium (Laure
 426 SALPETEUR); University Hospital of North Staffordshire, UK (Richard CHASTY); NHSBT
 427 Oxford/ UK (Alison COOPER); St Anna Children's Hospital Vienna, Austria (Susanne

428 MATTHES); Turku University Hospital Turku, Finland (Kari REMES); Leipzig, Germany
429 (Nadezda BASARA).

430

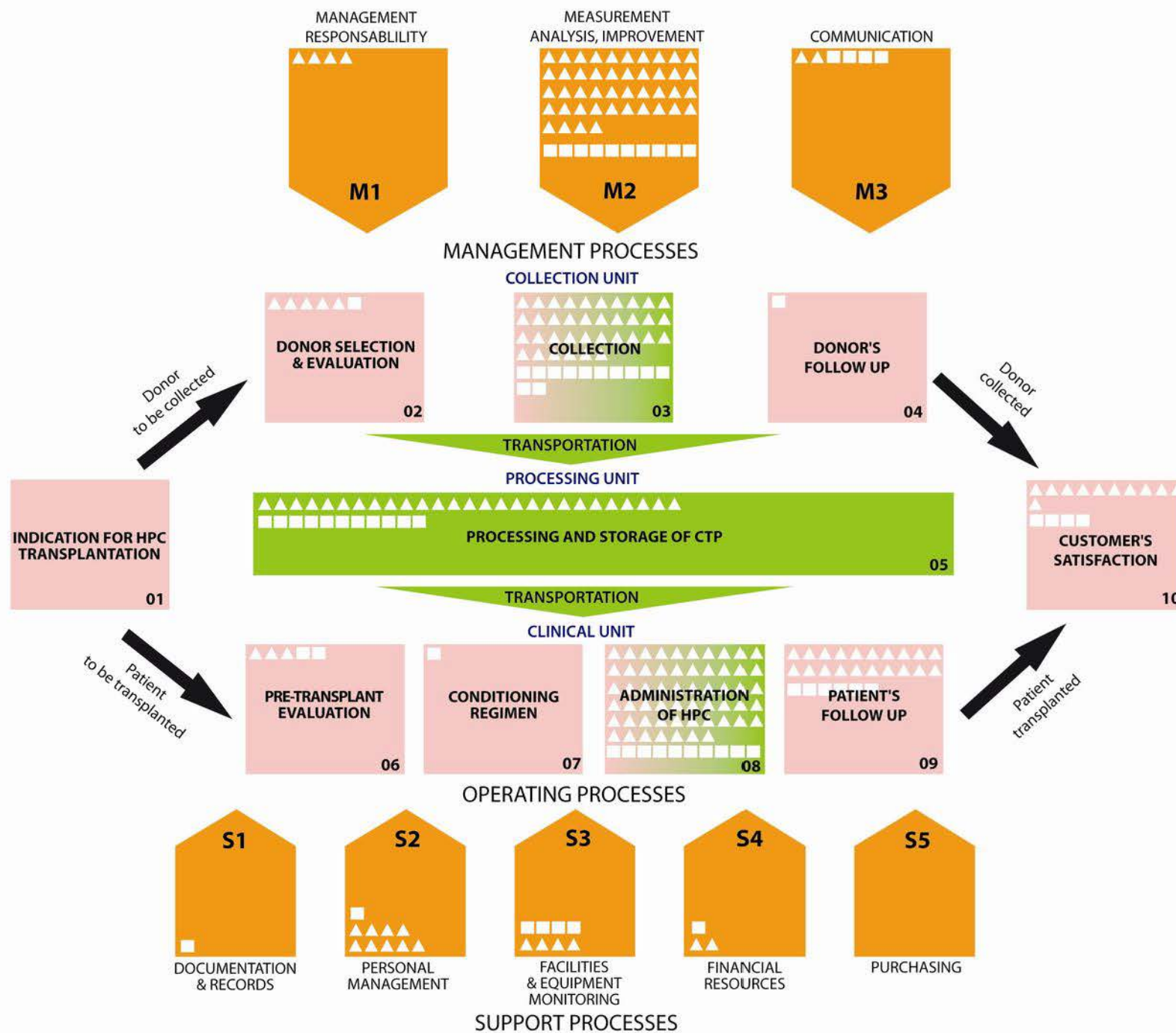
431 SUPPLEMENTARY TABLES

432 Supplementary Table 1: A consolidated list of indicators declared by responding programs
433 and individuals. Indicators showing high levels of similarity are grouped together. TRM:
434 Transplant Related Mortality/Morbidity. HSC: Hematopoietic Stem Cells. HSCT:
435 Hematopoietic Stem Cell Transplantation. GVHD: Graft-Versus-Host Disease. CTP: Cell
436 Therapy Products.

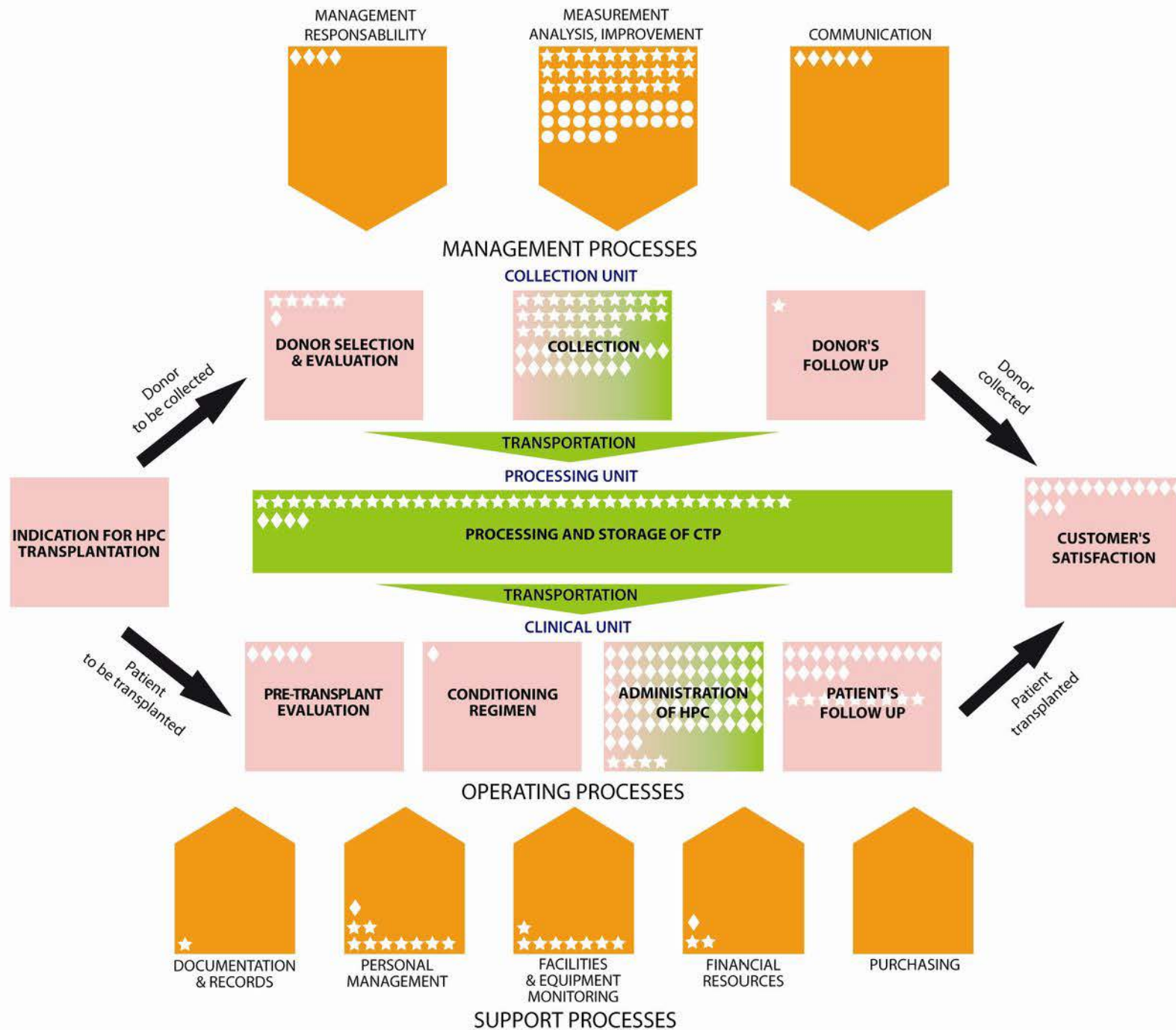
437

438

OVERVIEW OF INDICATORS IMPLEMENTED FOR JACIE



OVERVIEW OF INDICATORS CATEGORIES



Article 4 :

French and European Regulation for Tissue and Cell Therapy

Olivia CAUNDAY, Stéphanie BULTEL, Véronique DECOT, Danièle BENSOUSSAN, Jean François STOLTZ

Sous presse (Bio-Médical Materials and Engineering)

En France comme en Europe, la réglementation tend à garantir la qualité et la sécurité des soins à la fois des donneurs et des receveurs dans le cadre des greffes de cellules souches hématopoïétiques. Dans le cas du donneur, elle porte notamment une attention particulière à l'obtention du consentement éclairé, à la gratuité du don et à la garantie de son anonymisation vis-à-vis du receveur. Pour le receveur, elle veille à garantir sa protection contre le risque de transmission des maladies. La réglementation relative aux tissus et cellules distingue par ailleurs les prélèvements à visée scientifique de ceux à visée thérapeutique.

Cette revue présente un état des lieux des textes réglementaires en France et en Europe sur les produits cellulaires et tissulaires débutant par les Directives Européennes parues entre 2004 et 2009, par le Décret paru en France 2007 à visée scientifique, par la Décision d'Octobre 2010 relative aux « Bonnes Pratiques tissus et cellules » et finissant par le référentiel JACIE dont la 5^{ème} édition est attendue pour l'année 2012.

FRENCH AND EUROPEAN REGULATION FOR TISSUE AND CELL THERAPY

O.Caunday^{1,2}, S. Bultel¹, V. Decot^{1,2}, D. Bensoussan^{1,2}, JF. Stoltz^{1,2}

¹ CHU Nancy, UTCT-Brabois 54500 Vandoeuvre les Nancy, FR

² Université de Nancy and CNRS UMR 7561-Faculté de médecine-54500 Vandoeuvre les Nancy, FR

I) INTRODUCTION

Nowadays three kinds of stemcells (SC) can be used for clinical or research applications according to their multipotentiality. Embryonic stem cells seem the most interesting cells because of their pluripotency properties. However, even if cells from bone marrow or umbilical cord ⁽¹⁾ adult hematopoietic stem cells (HSC) have more limited potentiality, their isolations is not an ethical problem. Considering the SC, it must satisfy two major characteristics: self renewal capacity and ability to undergo multilineage differentiation. Stem cells can be suitable candidate for possible clinical use considering the following criteria: (i) should be present in a large amount, (ii) should be easily collected and harvested by a minimally invasive procedure, (iii) should be possible induce differentiation along multiple cell lineages in a reproducible manner, (iv) should be transplantable in autologous or allogeneic host in a safe way ².

The French and EU regulations intend to protect both the donor and the recipient. On the one hand, the donor is given a great deal of attention about topics like: the process of consent, the absence of any kind of payment regarding the donation and the future use of tissues, cells and human body products as well as the complete anonymity towards the patient. On the other hand, the regulation aims at protecting the patients against the risk of transmissible of diseases.

II) REGULATORY FRAMEWORKS

According to European regulation, cellular and tissue therapy falls under the scope of different Directives³⁻⁷: 2004/23/CE, 2006/17/CE, 2006/86/CE, 2009/120/CE of the European Parliament, as well as the 1394/2007 Regulation (the latter modifying the 2001/83/CE Directive and the 726/2004 Regulation). Those European decisions that aim at promoting the convergence of national legislations of member states of the EU have been transposed in France through the 2011-814 Bioethics Law⁸ as well as through the 2008-968⁹ and 2008-891¹⁰ Decrees. From a general point of view, a two level distinction can be made regarding cellular and tissue products regulations: the ones that are science-oriented and the therapeutic-oriented ones. Once the application has been made at the Ministry for Education and Research, the latter along with the ARS (Regional Hospital Agency) issues to the organization, an authorisation to undertake preparation and storage of human body elements in order to transfer them for scientific purposes within a five year time period.

III) SCIENCE-ORIENTED RESEARCH

The French 2007-1220¹¹ Decree that was published on August 10th, 2007, gives a frame regarding the preparation and storage for scientific purposes of human tissues and cells that a research organization would need as a feed for its own research program or for the use by a third party for scientific purposes yet. In the first scenario, a declaration file is established based on the model that has been set by the August 16th, 2007 Order. In the second scenario, an authorisation file is established based upon the very same model.

The elements that are required in those files relate to the quality system (the type of activity that has been planned regarding the cells or tissues, the organization's data management, the description of the premises including the handling and the dumping of waste, the technical facilities that are used, the safety procedures for the staff, the labelling, the data of transportation and the traceability) as well as to the procedure to get the sample, the donor's consent, the clear description of the research program, or the management of samples exchanges. It is also required from the organization to disclose whether it also undertakes therapy-oriented activities on top of the science-oriented ones. The new French 2011-814 Bioethics Law that was voted by the parliament in July 2011 maintains this simplification and the joint venture between the regulation of authorisation and declaration of research using human biological samples sets as well as the measure that relates to the regulation of authorisation of research on tissues.

IV) THERAPY –ORIENTED REGULATION

Innovative therapies, and most notably gene therapy, cellular therapy and tissue engineering, open the way to new treatment techniques for human diseases. Given the fact that innovative therapies medications are complex and still relatively new, they have to be ruled by an appropriate set of regulations in order to preserve public health. Therefore, the 1394/2007 Regulation, known as Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP) Regulation, sets up standards for innovative therapies medications that are manufactured or conceived based on industrial processes, and that have to be launched in the market (EU). Indeed, it modifies some measures of the 2001/83/CE Directive¹² and 726/2004 Regulation¹³. In France, the 2011-814 Bioethics Law stipulates the solely authorisation that has to be granted by the AFSSaPS for research that is conducted on innovative medications. Traditionally, regulators are reactive to emerging science and technology and there is a risk that the ATMP Regulation, especially for products like TEPs which are at a nascent stage, be outpaced by technological changes^{14,15}.

The 2004/23/CE, 2006/17/CE and 2006/86/CE European Directives are to be applied to donations of tissue, human cells and products made with those tissue and cells for human applications. Their goal is to ensure a very high level of human health protection. The 2011-814 Bioethics Law, through the articles 17, 18 and 19, gives more precisions: a harmonisation of the legal regime for hematopoietic stem cells (HSC) that are obtained from bone marrow and peripheral blood; the principle of the allogeneic use of HSC obtained from umbilical cord blood and the authorisation requirements of organizations that are allowed to collect cells. The 2008-968 Decree reviews the authorisation requirements of public health organizations and organizations that handle the preparation,

the storage, the logistics, the release and distribution of tissue, cells and cellular therapy preparations (that AFSSaPS can grant them the authorisation), as well as the authorisation requirements for the processes that are related. The 2008-891 Decree reviews the authorisation requirements for the importation and exportation of human tissue and/or cells, towards therapeutic or scientific oriented purposes. Anyhow, the authorisation is granted for 5 years.

These different activities are subject to new tissues and cells good manufacturing practices GMPs (10/27/2010 Decision¹⁶) that first aim at transposing on a national law the European directives mentioned above and secondly to review the former tissue and cells GMPs texts (12/16/1998¹⁷ and 12/29/1998¹⁸). They take into account the feedbacks of the inspections that have been done in France by the AFSSaPS as well as by the people in charge of inspection in the different organizations; they also take into account some ISO standards and European GMPs. The aim is to simplify some measures that appeared to mismatch this area and to strengthen others that might have more impact on the safety and quality of the prepared and distribution tissue and cells. The text is more specific regarding the following topics: roles, missions and qualifications of the staff; the storage procedures of contaminated or yet to be checked products, the classification of the different air qualities that are required for the handling of tissue or cells products in accordance with European GMPs; the prevention of contaminations during the implementation of the processes; the air quality and the maintenance of this one in accordance with ISO 14644¹⁹ Standards; the premises and equipment cleaning procedures; the labelling procedures in accordance with the order on the organs, tissue and cells traceability; the measures that relate to the storage rooms of products equipped with cryogenic tanks; the quality control procedures of tissues and cellular therapy procedures and the close down procedures for activities led by the tissue and cells organizations. Two remarks need to be specified:

- The new text does not review the measures that relate to the collection, and that have to be reviewed. Therefore, the 12/16/1998 Order measures that apply to the collection of cellular products and the 04/01/1997²⁰ one that apply to the collection of tissue still abide.
- The GMP also apply to the biomedical research on human²¹

V) INTERNATIONAL REGULATIONS

The JACIE²² programme (Joint Accreditation Committee of ISCT Europe and EBMT) and its standards have been set up by using the first version of the American Standards, namely the FACT (Foundation for the Accreditation of Cell Therapy), that has been developed by the ISCT (International Society for Cellular Therapy) and by the ASBMT (American Society of Blood and Marrow Transplantation). The FACT programme has been adapted by the EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) to match European practices. The aim of the programme is to come up with a set of international minimal recommendations for the infrastructures and the staff involved in the allogeneic or autologous HSCT (Hematopoietic Stem Cells Transplantation). These recommendations should help improving the quality of all the activities that are related to the use of HSC in whatever stage of the process (selection and evaluation of donors, collection of products, lab processes, infusion and follow-up of recipient), thus ensuring the ethics of donations and transplantations of cord blood but does not address the issues of collection, typing, storage and distribution of products that are subject to independent accreditation in accordance with the NetCord-FACT

standards²³. The JACIE standards are up to date with the use of the programme and the modifications of the practices. The current JACIE version is the fourth one.

Even though the JACIE programme has been developed in HCST centers, it does also apply to all clinical uses of HSC, whether the treatments are designed for haematological affections or not. Therefore, at a time when HSCT centers have been leading the way in terms of development of the JACIE, the use of HSC, and especially for tissue fixing purposes, could some day spread to other speciality users of HSC, this kind of accreditation.

The JACIE accreditation is not subject to national regulations duties, and more specifically to allograft activities authorisations that are granted in France by the ARS (Regional Hospital Agency) or the ones of cellular therapy laboratories that are granted by AFSSaPS. However, in order to be eligible for the JACIE accreditation, the inspected centers already have been granted authorisation by national abiding authorities (AFSSaPS, ARS).

VI) CONCLUSION

Regulatory agencies and standard-setting organizations have attempted to address concerns and often unknown risks associated with production and clinical use of advances cell therapies, by increasing regulatory oversight and stringency. Accordingly, the growth and development of cellular therapies has been accompanied by a parallel evolution in the regulations governing them²⁴. Fundamentally, the regulations support good clinical care by increasing safety and control, and enable good science by improving the quality and reliability of data.

REFERENCES

1. De Isla N, Huseltein C, Jessel N ; Bultel S, Jessel N, Pinzano A, Decot V, Magdalou J, Bensoussan D, Stoltz JF, Introduction to tissue engineering and application for cartilage engineering Bio-Medical Materials and Engineering 20(2010) 127-133
2. Carella C, Capone F, Botta R et al. European regulations of MSC for clinical uses
3. Directive n°2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains
4. Directive n°2006/17/CE de la Commission du 8 février 2006 portant application de la directive n°2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil concernant certaines exigences relatives au don, à l'obtention et au contrôle distribution des tissus et cellules humains
5. Directive n°2006/86/CE de la Commission du 24 octobre 2006 portant application de la directive n°2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les exigences de traçabilité, la notification des réactions et incidents indésirables graves, ainsi que certaines exigences techniques relatives à la codification, à la transformation, à la conservation, au stockage, à la distribution des tissus et cellules d'origine humaine
6. Directive n°2009/120/CE de la Commission du 14 septembre 2009 portant application de la directive n°2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain en ce qui concerne les médicaments de thérapie innovante

7. Règlement n°1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n°726/2004
8. Loi n°2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique (JO 07/2011)
9. Décret n°2008-968 du 16 septembre 2008 relative aux conditions d'autorisation des activités portant sur les tissus et leurs dérivés, les préparations de thérapie cellulaire, de thérapie génique et de thérapie cellulaire xénogénique, et aux conditions d'autorisation de ces produits (JO 09/2008)
10. Décret n°2008-891 du 2 septembre 2008 relatif à l'importation et l'exportation des produits du corps humain (JO 09/2008)
11. Décret n° 2007-1220 du 10 août 2007 relatif au prélèvement, à la conservation et à la préparation à des fins scientifiques des éléments du corps humain
12. Directive n°2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain
13. Règlement n°726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne du médicament
14. Brevignon-Dodin L and F. Livesey. Regulation of tissue-engineered products in the European Union: where are we heading? *Regen. Med.* 1 (2006), 709-714
15. Brevignon-Dodin and P. Singh, ATMP in practice: Towards a new industry landscape in tissue engineering. *J. Com. Biotechnol.* 15 (2008), 59-65
16. Décision du 27 octobre 2010 définissant les règles de bonnes pratiques relative à la préparation, à la conservation, au transport, à la distribution et à la cession des tissus, des cellules et des préparations de thérapie cellulaire (BO 2010/11)
17. Arrêté du 16 décembre 1998 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement, au transport, à la transformation, y compris la conservation, des cellules souches hématopoïétiques issues du corps humain et des cellules mononucléées sanguines utilisées à des fins thérapeutiques (JO 12/1998)
18. Arrêté du 29 décembre 1998 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives à la conservation, à la transformation et au transport des tissus d'origine humaine utilisés à des fins thérapeutiques (JO 01/1999)
19. ISO 14644. Cleanrooms and associated controlled environments
20. Arrêté du 1er avril 1997 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement des tissus et au recueil des résidus opératoires issus du corps humains utilisés à des fins thérapeutiques (JO 04/1997)
21. Teskrat F, French regulations on tissue and cells products. *Med droit* (Paris) (2011)
22. FACT-JACIE. International Standards For Cellular Therapy Product Collection, Processing, and Administration. 4th edition 2008
23. Boccacio C, Esperou H, Rouard H et al. The JACIE program (Joint Accreditation Committee of ISCT-Europe and EBMT): why and who? *Hematologie* 2008; 14(1): 48-55
24. SR Burger. Current regulatory issues in cell and tissue therapy. *Cytotherapy* (2005) vol 5, n°4, 289-298

DISCUSSION

En 1998 est créé le référentiel JACIE, programme européen d'accréditation. Il est inspiré du référentiel américain FACT et touche à l'ensemble des activités de greffe de CSH allo et autologues. Depuis l'année 2000 et la première accréditation d'un programme de greffe de CSH en Europe, plus de 145 centres ont été accrédités JACIE et 32 centres ont obtenu leur ré-accréditation. Très rapidement, les standards JACIE ont été reconnus par les professionnels comme une démarche de référence pour la qualité des pratiques médicales et de laboratoire pour la greffe de CSH en Europe. Ce document s'inscrit dans cette démarche puisque pendant ces trois dernières années, nous avons initié puis diffusé une enquête auprès de 82 centres accrédités au travers de l'Europe afin d'évaluer la pertinence des indicateurs en relation avec la démarche d'accréditation JACIE à mesurer des bénéfices tangibles, tant pour les patients receveurs d'une greffe, que pour l'établissement de santé qui contribuent à leur prise en charge. Nous avons aussi cherché à déterminer si tous les processus à risque de la greffe de CSH faisaient l'objet d'une surveillance au moyen d'indicateurs.

I Description des centres et des répondants

Le fait que 80% des centres français interrogés aient répondu à l'enquête démontre d'une part l'intérêt porté à l'étude mais aussi le bon moyen de communication existant entre les centres de greffe de CSH et la Société Française de Greffe de Moelle- Thérapie Cellulaire (SFGM-TC). En effet, l'établissement d'un annuaire JACIE France avec le soutien de la Commission JACIE France a permis d'identifier de façon exhaustive tous les interlocuteurs (clinique et/ou prélèvement et/ou transformation) impliqués pour chaque centre de greffe de CSH dans la démarche JACIE. Tous les référents JACIE de chaque centre accrédité ont reçu le questionnaire à compléter. Le taux de réponse des centres européens est significativement plus faible (30%) probablement à cause d'une déficience dans le mode de communication entre le JACIE Executive Office et les centres accrédités, ce qui s'est vérifié notamment avec les centres néerlandais où aucune réponse n'a été reçue. Certains parmi les centres (15%) qui ont reçu l'enquête mais qui n'étaient pas en mesure faute de temps et de ressources de le compléter, l'ont spécifié par retour de mail. Le taux de réponses global de 40% peut être considéré dans un premier temps comme suffisant pour avoir une représentation valide des résultats de l'enquête et dans un deuxième temps

comme intéressant dans la mesure où l'on peut penser que les centres qui ont répondu sont ceux qui sont les plus impliqués dans une démarche qualité.

En France en particulier, le profil des répondants révèle une implication significative dans la démarche JACIE de professionnels de santé autres que des professionnels de la qualité. Dans la grande majorité des centres déjà accrédités ou en cours de démarche, le travail a été fait à moyens constants. Certains hôpitaux ont aidé les équipes en dotant les programmes d'ingénieur qualité à temps partiel pour aider à la mise en place de la démarche. Ce constat se vérifie dans les autres pays européens qui semblent être dotés pour la plupart d'un professionnel de la qualité (cf figure 12) Les centres de greffe d'Ile de France ont bénéficié de l'aide de deux ingénieurs qualité employés sur le budget d'un PHRC spécifique en 2002-2003 (Boccacio et al, 2008). L'annuaire JACIE Francophone montre que parmi les 11 centres qui ont répondu à l'enquête, 5 centres ont obtenu un temps de qualicien pour la préparation de leur démarche. Les 6 autres centres ont pris un temps médical ou paramédical sur les équipes existantes comme le montre les résultats (cliniciens, biologistes, cadre de santé) (cf. figure 11). Un point important à souligner est que s'il est indispensable d'être aidé dans la démarche par des professionnels de la qualité, la préparation du programme ne pourrait en aucun cas réussir si elle était totalement, ou du moins en partie, assurée par des acteurs extérieurs à l'activité. L'implication complète des équipes médicales et paramédicales telle qu'elle peut l'être actuellement dans les centres accrédités ou en cours d'accréditation est indispensable à la réussite du programme et l'aide logistique de professionnels l'est également pour la transmission du savoir-faire que l'équipe ensuite s'approprie.

II Description des indicateurs

L'analyse montre que la majorité des indicateurs (76%) a été mise en place au cours de la phase de préparation de la démarche JACIE dans les centres. Les 24% d'indicateurs restant sont associés à d'autres démarches qualité qui relèvent soit d'obligations légales et réglementaires (autorisation AFSSaPS, certification HAS) soit de démarches volontaires telle que l'ISO 9001 ou l'accréditation EFI. En terme de fréquence de répartition, seul 6,5% des indicateurs concernent les aspects purement économiques ce qui traduit bien le fait que les équipes sont peu focalisées sur les aspects quantitatifs des programmes Cependant, la démarche JACIE coûte beaucoup plus cher qu'un poste d'ingénieur qualité et la justification du retour sur investissement passe aussi par la mise en place d'indicateurs d'ordre économique et financier. Une évaluation du coût de la

démarche a été cependant effectuée à l'hôpital de Bern, qui réalise environ 40 autogreffes par an. Le coût estimé du temps passé (945 heures) par les différents acteurs des trois unités-clinique, prélèvement et laboratoire- a été de 150 KE sur 14 mois (Apperley et al, 2004 ; Jarlier et al, 2000 ; Zahnd et al, 2004).

- 59% des indicateurs concernent la qualité de la prise en charge des patients, ce qui démontre que la démarche globale de qualité est bien ce qui domine dans la préoccupation des équipes dans leur démarche. Ce constat vient appuyer l'analyse du registre des greffes de CSH (autogreffes et allogreffes) entre 1999 et 2007 dans 421 centres qui montre que la mise en place d'un système de management dans l'unité clinique est associée à une amélioration de la survie des patients après greffe (Gratwohl et al, 2011).

- 35% des indicateurs concernent la sécurité des produits de thérapie cellulaire ce qui reflète probablement le résultat des incitations des autorités de tutelle en terme de rigueur pour l'octroi des autorisations.

- En ce qui concerne l'analyse des indicateurs les plus récurrents pour le suivi des performances de ce traitement à haut risque, l'ensemble des participants se préoccupe, en règle générale, du taux de mortalité relatif à la transplantation ainsi que de la fréquence des EIs. Par ailleurs, la plupart des autres indicateurs concernent des points cruciaux de la sécurité des soins et de la gestion des risques du processus de greffe de CSH détaillés en Introduction. Parmi ceux-ci, on retrouve le risque microbien particulièrement important dans ce contexte de patients immunodéprimés, la sortie d'aplasie et la qualité du prélèvement. Les indicateurs relatifs aux complications post-greffe (GVHD), aux complications infectieuses, au suivi post-greffe, aux risques liés au prélèvement et à la surveillance de l'environnement ont été déclarés par moins de 8% des centres (soit 3/34 centres). D'autres processus à risque tels que l'indication de la greffe, la sélection, le suivi du donneur et la chimiothérapie sont peu voir non surveillés par les centres accrédités.

Un indicateur fréquemment retrouvé concerne la satisfaction des patients démontrant qu'il n'y a pas uniquement une obligation de résultat scientifiquement prouvé mais également de qualité vécue par le patient. D'une manière générale, il est à noter que la déclinaison des indicateurs dans les centres accrédités suit étroitement les grands chapitres des standards JACIE et que les indicateurs autres ont été définis pour répondre à des obligations normatives ou réglementaires mis en place en parallèle telles que l'ISO ou la certification par l'HAS sans forcément intégrer une démarche de gestion des risques.

III Conception et utilisation des indicateurs

L'évaluation de la conception des indicateurs montre que les programmes accrédités JACIE créent aujourd'hui leurs indicateurs le plus fréquemment sans s'appuyer forcément sur une méthodologie éprouvée telle que préconisée par la norme AFNOR FDX 50-171. Ce constat peut être fait d'une part sur la base du faible taux de réponses au deuxième questionnaire de l'étude (40% de réponses) ce qui peut laisser supposer que les équipes n'ayant pas répondu n'avaient pas les éléments de réponses à communiquer. D'autre part pour les 13 centres ayant répondu, il s'en est trouvé après leur évaluation peu de réponses conformes à la norme ce qui peut laisser supposer que les centres ont créé leurs indicateurs intuitivement sans réflexion au préalable méthodologiquement guidée et qu'à l'occasion de l'enquête, certains les ont défini de façon explicite. En effet, la méthodologie de la norme préconise plusieurs étapes avant de valider un indicateur. Il s'agit de définir le champ de la mesure (soit une action que l'on a décidé de mener, soit un domaine que l'on veut surveiller en particulier), de déterminer les objectifs, d'identifier les critères et les paramètres de ceux-ci avant de composer un indicateur.

Les résultats montrent que parmi les indicateurs déclarés :

- 15% ont un champ de la mesure (ou domaine d'application) évalué comme étant conforme à la définition de la norme. Le contexte d'utilisation ou le champ de la mesure de l'indicateur est fondamental. L'équipe qui va assurer la construction détaillée puis la mise en œuvre de l'indicateur maîtrise parfaitement les objectifs poursuivis et les difficultés éventuelles liées aux limites du domaine d'application. Par exemple, pour une équipe obstétricale, l'indicateur le taux de césariennes peut s'intégrer dans un programme d'évaluation des pratiques professionnelles aboutissant sur un taux de conformité à des recommandations pour la pratique clinique. Par contre, dans le cadre d'un suivi d'une politique sanitaire régionale, le taux de césariennes dans les différentes maternités peut être analysé parallèlement aux taux de grossesses à risque. Le même indicateur sous la même forme ou sous des formes voisines peut être utilisé à des fins différentes selon son domaine d'application (ANAES, Mai 2002).

- 100% des indicateurs déclarés par les centres ont un objectif défini. L'analyse qualitative a permis de relever des mots ou expressions clés reflétant les principaux intérêts des centres en matière de résultats à atteindre ou d'axes d'amélioration. Ainsi, deux concepts de l'évaluation des soins ont pu être définis à la suite de l'analyse de ces objectifs : l'amélioration continue de la qualité et la gestion des risques. Pour le concept de l'amélioration continue de la qualité, les objectifs démontrent là encore le souci d'améliorer la qualité de la prise en charge des patients et de leurs pratiques en employant les termes tels que : « qualité, évaluer, satisfaire ». Il est

cependant à noter que certains objectifs déclarés ne sont pas suffisamment explicites voir même ne pas être considérés comme tel selon la définition de la norme AFNOR FD X50-171, pour exemples : « cohérence et qualité », « taux de rechute », « activité de greffe ». La définition précise des objectifs d'utilisation est une condition essentielle pour généraliser un indicateur. Saisir l'intérêt d'une mesure relativement à une utilisation donnée est un pré-requis pour éviter ambiguïté et découragement de la part des utilisateurs. Par utilisation, il faut comprendre des dispositifs d'amélioration de la qualité comme le fait de développer des classements, d'établir des tableaux de bord de performance sur la qualité, ou d'évaluer les pratiques des professionnels (Corriol et al, 2008). 17 % des indicateurs ont des critères associés à l'objectif évalués comme étant conforme à la définition de la norme. Ces critères permettent de se situer par rapport aux objectifs. 38% des indicateurs déclarés ont un seuil associé à l'objectif (minimum ou maximum à respecter, valeur à atteindre), parfois nécessaire notamment pour les indicateurs relatifs à des fréquences devant être exprimés sous la forme d'un pourcentage. Le seuil correspond à un niveau qui déclenche une évaluation/une intervention.

Les données concernant le choix des différents paramètres de chaque critère sont manquantes car non demandées au moment de l'enquête.

- Concernant le mode de fonctionnement les résultats montrent que pour 68% des indicateurs, les centres privilégient un recueil permanent de leurs données à partir de base de données plutôt qu'un mode de collecte ponctuel (audit, enquête) probablement dû à une meilleure stabilité et reproductibilité au cours du temps des informations produites mais aussi à une minimisation de la charge de travail. Cette notion se retrouve dans la littérature (Sheldon, 2005) ou associée à la notion du coût de la mesure de la qualité (Rubin et al, 2001). La construction d'un indicateur suppose des recueils de données qui ont un coût. Quelque soit l'ingéniosité dont il est fait preuve pour le réduire, ce coût est important, pouvant limiter l'implication des services à utiliser ces indicateurs (Corriol et al, 2008). Cependant, chaque fois que la construction d'un indicateur est envisagée, il est utile de recenser les informations nécessaires et de vérifier au préalable leur disponibilité, leur fiabilité et leur pérennité. Les qualités d'un indicateur sont en effet largement tributaires de la qualité des données et de la fiabilité du mode de recueil, lesquelles peuvent évoluer dans le temps. La charge de travail acceptée par les services suppose de raisonner d'une manière pragmatique sur les tailles d'échantillon des cas recueillis pour la mesure, surtout lorsque le recueil nécessite de recourir au dossier du patient. Des travaux ont montré que des échantillons de 60 à 100 cas peuvent suffire pour exprimer des différences (Arkin et al, 1990 ; Mc Glynn et al, 2003). Les indicateurs doivent dans la mesure du possible être des sous-produits des systèmes

d'information existants (cas de la base de données) sinon le recueil doit avoir un coût humain et matériel aussi faible que possible (dans le cas du choix du mode de collecte de type ponctuel). D'une manière générale, il est souhaitable qu'un indicateur soit testé avant sa mise en œuvre. Les résultats montrent que 74% des indicateurs déclarés sont restitués sous forme de tableau si on tient compte que le choix du mode de présentation doit être adapté à l'audience visée. La clarté de la présentation des résultats des mesures est déterminante pour l'utilité et la pérennité de la démarche. Des graphiques montrant l'évolution des mesures en fonction du temps, avec des réactualisations fréquentes, permettent à l'équipe en charge d'un domaine de disposer d'éléments de suivi clairs et simples. La clarté des résultats dépend en grande partie de la clarté des objectifs préalablement déterminés et de l'engagement des acteurs à rendre compte de la réalité de la situation observée.

Paradoxalement, les questions d'évaluation posées aux centres sur la pérennité (indicateur adapté à l'objectif visé) et la fiabilité (avoir confiance dans les mesures successives) de leurs indicateurs révèlent un taux respectif de satisfaction des centres de 88% et 91%. Ceci pourrait être interprété soit par une non remise en cause régulière soit par un phénomène d'effets secondaires des indicateurs :

- En effet, un indicateur doit être régulièrement remis en cause. La pérennité de l'indicateur ne se justifie que tant que l'indicateur est utile, notamment tant que l'objectif initial est maintenu ; au-delà, il doit être abandonné. Certains centres ont démontré cette dynamique d'amélioration en évaluant certains de leurs indicateurs comme non pérennes et envisagent ainsi de les supprimer, de les remplacer ou de modifier leur objectif. La fiabilité des indicateurs évalués de façon subjective par les centres le sont principalement sur la base de leur méthode d'exploitation, de leur définition et de leur collecte or un indicateur fiable est caractérisé par son aptitude à une mesure précise et reproductible. Les sources d'erreur qui peuvent affecter la fiabilité des mesures sont nombreuses. Elles peuvent venir de l'outil de collecte, de la personne qui fournit l'information, de la façon dont elle est demandée. Les résultats de ce travail montrent notamment que la raison principale pour laquelle les centres ont évalué 8% de leurs indicateurs comme non fiables est due au choix de leur méthode d'exploitation.

- Un indicateur peut avoir des effets secondaires imprévus, négatifs ou paradoxaux et ainsi donner lieu à une interprétation erronée. Sa signification peut ne pas être la même pour tout le monde. De ce fait un indicateur doit toujours être confronté aux appréciations issues d'autres sources (manque de reproductibilité entre les observateurs, interprétation différentes des critères à vérifier), toute situation de divergence entre différentes appréciations devant être examinée. Ce n'est pas parce

qu'une amélioration de l'indicateur est observée que, nécessairement, la situation doit être considérée comme correcte. Si au lieu de rassembler les moyens, de mettre en œuvre les pratiques et de s'organiser pour atteindre l'objectif initialement fixé pour la démarche, on ne fait qu'essayer d'atteindre une certaine valeur, alors l'« indicateur » perd de sa signification ; il perd sa validité à titre d'indicateur.

Enfin, le positionnement des indicateurs sur la cartographie des processus (cf. figure 22) selon leur type révèle une inégale répartition des 3 types d'indicateurs (activité, processus et résultat). Ce constat vient appuyer nos résultats précédents sur un défaut de méthodologie et de formation des professionnels de santé sur la mise en place des indicateurs dans les centres. En fait, il est souvent utile de disposer d'indicateurs tout au long de la chaîne. Il est même souvent utile d'utiliser plusieurs types d'indicateurs. Toute activité dans le domaine de la santé comporte des sous-processus qui interagissent, s'interpénètrent, comportent des boucles de régulation et produisent de multiples « résultats ». Cette complexité est importante lorsque l'on tente de produire des améliorations ; elle justifie que soit utilisé un ensemble « équilibré » d'indicateurs des 3 différents types. Ce qui ressort de l'analyse de cette cartographie en corrélation avec la liste des indicateurs recueillis (table 3) est que les indicateurs d'activité se retrouvent peu implantés dans les centres accrédités JACIE (8/34 centres en ont déclaré) alors qu'ils sont les plus à même de justifier de moyens supplémentaires auprès des directions et peuvent même être utilisés en l'absence de démarche qualité avérée. Le fait que la plupart des indicateurs utilisés par les équipes cliniques correspondent à des indicateurs de résultats, démontre bien que l'ensemble des acteurs de la prise en charge recherche la performance et une médecine fondée sur les preuves. Ils se préoccupent majoritairement de l'impact direct de leurs pratiques sur un résultat quantifié pour des patients. Pour ce qui concerne les indicateurs de processus utilisés majoritairement par les équipes de prélèvement et de transformation, on y retrouve principalement une démarche de quantification et de vérification de l'application des points clés permettant de sécuriser ces processus au travers notamment de l'application des procédures et protocoles définis afin de déceler les écarts entre pratique effective et pratique souhaitée. Ceci démontre bien, les préoccupations de rigueur que se sont donnés les acteurs du prélèvement et de la transformation, coutumiers des démarches qualité et dont la logique professionnelle est plus proche de l'aspect préparation/fabrication.

En conclusion de cette partie relative à l'évaluation théorique sur la base de la norme AFNOR FD X50-171 de la conception des indicateurs recueillis au cours de l'étude, les résultats obtenus prouvent que les indicateurs ne sont pas instaurés selon une méthodologie permettant d'assurer

leur pleine exploitation et la constitution d'un tableau de bord pertinent pour la maîtrise globale de la qualité et la gestion des risques dans les centres accrédités JACIE. Ces résultats permettent d'envisager deux pistes d'amélioration :

-Tout projet reposant sur l'utilisation d'indicateurs suppose donc, après réflexion initiale relative aux objectifs et au contexte d'utilisation, une réflexion de nature statistique et, parfois, un investissement en formation. En effet le succès d'une démarche d'évaluation de la qualité en vue de son amélioration suppose un engagement institutionnel, une culture collective (travail en collaboration, apprentissage à partir des erreurs, etc...), une formation et un soutien méthodologique et logistique, ainsi que des systèmes de mesure et de gestion des données appropriés. La réalisation de ces conditions devrait être considérée comme un préalable à toute mise en œuvre d'indicateurs. Bien que les indicateurs qualité soient de plus en plus utilisés comme outil d'amélioration de la qualité, les hôpitaux doivent face à des problèmes concernant leur mise en place. (Beata et al, 2005 ; Bourne et al, 2002) Une étude a démontré que le succès de la mise en place des indicateurs est soumis à 3 conditions : 1) tous les professionnels de santé impliqués doivent être familiarisés en continue avec les indicateurs qualité 2) avoir une attitude positive envers l'utilisation des indicateurs comme étant un outil d'amélioration de la qualité de soins et 3) les barrières relatives au comportement tels que le temps et les contraintes organisationnelles ont besoin d'être traités (LG de Vos et al, 2010).

Outre la familiarisation de l'ensemble des professionnels de santé sur les indicateurs qualité impliqué dans le recueil des données, l'institution doit aussi veiller à ce que la personne en charge de la mise en œuvre du système d'indicateurs puisse elle aussi acquérir les compétences requise pour cette mission en lui permettant de suivre une formation adaptée.

- Dans le cadre du processus de l'accréditation JACIE des centres en lui-même, ces résultats montrent une lacune en matière d'évaluation du programme de management de la qualité lors des inspections. En effet, les indicateurs qualité ne sont pas évalués par les inspecteurs (Samson et al, 2007) d'une part en raison de leur formation pendant laquelle ils ne sont pas sensibilisés sur cet aspect et d'autre part sur le fait que le *board* JACIE n'a pas inclus dans leur programme d'inspection un « audit des indicateurs ». En effet, la diversité des qualités à obtenir du système d'indicateurs mis en place et leur volatilité dans le temps, implique un contrôle régulier s'apparentant à un véritable audit. L'audit peut être défini de la façon suivante : il consiste en un examen méthodique en vue de déterminer si ces indicateurs sont techniquement et conceptuellement aptes à mesurer, avec une précision acceptable, les phénomènes qu'ils sont

sensés mesurer et s'ils demeurent pertinents dans le cadre du déploiement actuel de la politique qualité.

Un tel examen impliquerait :

- de vérifier si les indicateurs retenus se rattachent effectivement à un but actuellement poursuivi ;
- d'inventorier les liaisons entre les indicateurs (de façon à éviter les suppressions intempestives ou de mettre en évidence les simplifications possibles) ;
- de s'assurer qu'ils ont les qualités requises pour éclairer convenablement les phénomènes qu'ils mesurent.

A cette fin, le *board* JACIE pourrait envisager d'associer au sein du trinôme d'inspecteurs formés à l'inspection et expérimentés dans la mise en place de JACIE, un professionnel de la qualité dans le cadre de la visite d'accréditation JACIE. Le professionnel de la qualité auditerait pour sa part dans les trois unités tous les aspects relatifs au management de la qualité incluant les indicateurs alors que les autres inspecteurs se chargeraient des aspects cliniques et techniques.

IV Mesure de l'impact de la démarche qualité JACIE

Un des buts de l'utilisation d'un indicateur est de permettre d'appuyer la demande ou de justifier l'attribution de ressources complémentaires. Ainsi les résultats montrent que pour 29/293 soit 10% des indicateurs, les centres ont déclaré avoir obtenu par leur mesure des ressources complémentaires d'ordre humaines, logistique, d'infrastructures et d'équipements. D'après les descriptions apportées par les centres, certains ont obtenu en moyens humains soit des ressources quantifiables telle que la création de postes de travail supplémentaires (un clinicien, une secrétaire en thérapie cellulaire, du personnel soignant, un formateur) soit des ressources qualitatives d'ordre organisationnelle telle que la mise en place d'un groupe de travail de management de la qualité ou la mise à disposition d'auditeurs internes. En matière de moyens logistiques et infrastructures, les centres ont pu justifier sur la base de leurs indicateurs des demandes de nouveaux locaux ou de rénovation voir même de prestations de service dans le cadre du bionettoyage des locaux. Il est à noter que parmi ces indicateurs ayant permis d'obtenir des ressources figure un indicateur de type économique permettant de suivre le budget d'une unité clinique ce qui démontre ainsi l'importance de surveiller les aspects quantitatifs des programmes pour justifier de moyens supplémentaires. Parmi les autres bénéfices qualitatifs obtenus, les centres ont déclaré avoir

amélioré leurs pratiques (exemple : plus de contamination des PTC après transformation sur la base du suivi de l'indicateur contamination microbiologique pendant le processus cellulaire) ou formalisé leurs pratiques à l'aide de procédures ou de fiches de travail. Ces données montrent clairement que la mise en place de la démarche qualité JACIE permet aux centres d'une part de justifier auprès de leur institution de ressources complémentaires et d'autre part d'obtenir des bénéfices *a priori* immatériels passant par une amélioration de leurs pratiques sur la base d'une organisation/ ré-organisation de leur activité ou d'une formalisation à l'aide de procédures. Ce qui ressort aussi de cette analyse de l'impact de la mise en place de JACIE à l'aide des indicateurs est que quelque soit le type d'indicateur (activité, résultat ou processus), des demandes de moyens peuvent être justifiées d'où l'importance de veiller à un équilibre dans la définition des 3 types d'indicateurs comme mentionné plus haut.

V Evaluation des soins selon une approche par indicateur

L'utilisation d'indicateurs dans le cadre de l'évaluation de soins permet la surveillance d'un phénomène important (processus, activité...) et d'agir en fonction des résultats. La cartographie des processus sur laquelle figure le positionnement des indicateurs mis en place pour JACIE (cf.figure 21) révèle leur inégale répartition sur l'ensemble des processus de la greffe de CSH et par la même la non surveillance de certains processus considérés comme à risque selon la littérature. De façon attendue, une forte proportion des indicateurs est positionnée sur les processus de prélèvement et d'ingénierie cellulaire, 2 activités étroitement réglementées par les autorités de tutelles dans les pays européens. L'implantation d'un nombre significatif d'indicateurs sur le processus « mesure, analyse et amélioration » (ex : nombre d'EIs) démontre là encore que les centres accrédités JACIE ont le souci de la performance vis-à-vis de l'amélioration systématique de leur processus et l'élimination des dysfonctionnements, sur lesquelles se fonde l'amélioration continue de la qualité. Avec toutes les limites inhérentes à ce type d'étude, la faible proportion d'indicateurs recueillis sur les processus managériaux « responsabilité, management » et « communication » reste néanmoins cohérente avec l'observation des inspecteurs JACIE lors de l'évaluation dans les centres de leur programme de management de la qualité (Samson et al, 2007). Certains processus de réalisation relatifs à la qualité de soins des patients et du donneur (ex : indication de la greffe, évaluation du receveur, conditionnement et évaluation et suivi du donneur) sont peu ou pas surveillés par des indicateurs ; pour exemple les médicaments utilisés pour le conditionnement sont connus pour leurs effets iatrogènes. Dans le cadre de l'indication de la greffe de CSH, l'arrêté du 3 avril 2009 a défini comme une EPP *l'existence d'une réunion de concertation pluridisciplinaire* (RCP) et le manuel de certification V2010 de l'HAS impose pour

les services ayant une activité de cancérologie de mettre en place des RCP. Le même constat est fait pour les processus supports tels que le management du personnel, la gestion documentaire et les ressources financières/achats qui sont peu surveillés. En effet, seuls 20% des centres ayant répondu à l'enquête ont déclaré avoir mis en place des indicateurs évaluant le formation et la compétence de leur personnel, critère important dans les standards JACIE des points de vue médical et paramédical permettant de garantir une bonne prise en charge des patients, du produit mais aussi pour la sécurité du personnel.

Une autre défaillance révélée par la cartographie est la non surveillance des processus de transports des produits que ce soit au prélèvement (du site préleveur au site de transformation) ou à la distribution (du site de transformation au site greffeur). Mis en commun, nos constats sont cohérents avec les déficiences relevées lors des inspections JACIE au niveau de la gestion documentaire, de l'évaluation du donneur et du transport des PTC.

Le rapport annuel de biovigilance de l'AFSSaPS 2010 vient appuyer nos remarques en particulier sur le suivi post-don et le transport des PTC. En effet, 2 déclarations concernant les donneurs de moelle osseuse ont consisté en l'observation d'anomalies biologiques post-don de type anémie ferriprive. Ces déclarations soulèvent des questionnements sur notamment la surveillance post-don des donneurs (contrôle de la ferritinémie) qui pourraient faire l'objet d'un groupe de travail.

L'AFSSaPS a par ailleurs été informé dans le cadre de ses activités de biovigilance de la survenue d'incidents mettant en cause l'organisation des transports des cellules souches hématopoïétiques. Ces événements ont pu aboutir à la perte ou à l'altération de la qualité de produits le plus souvent irremplaçables. Ainsi le groupe biovigilance-cellules a établi un courrier le 10 décembre 2010 signé par le Directeur général de l'AFSSaPS à l'attention des directeurs d'établissements. Ce courrier rappelle le rôle central des unités de thérapie cellulaire dans l'organisation des transports des CSH, notamment via la validation des circuits de transport et l'approbation des moyens humains, matériels et techniques alloués.

Au vu des limites de l'utilisation des indicateurs reposant sur leur qualité, sur la lourdeur éventuelle du recueil il vaut mieux essayer de limiter leur nombre lorsque l'on démarre cette approche de gestion des risques. La démarche de gestion des risques rejoint celle de la démarche d'amélioration de la qualité dont elle ne doit pas être exclusivement séparée. Elles ont pour objectif la maîtrise simultanée de plusieurs aspects de la délivrance de soins tels que en autres la sécurité, l'efficacité (ou atteinte d'objectifs) et l'efficience (ou l'atteinte des objectifs au meilleur coût) en considérant pour chaque étape du cheminement, le système constitué du malade, de

l'environnement, des intervenants, etc. Pour initier une démarche de gestion des risques, la cartographie de processus est une méthode communément utilisée afin de repérer les processus potentiellement à risque (FDA, QRM, 2006). Cette étape consistant en une identification des risques *a priori* peut être adoptée par les centres de greffe de CSH qui sont actuellement en cours de démarche d'accréditation ou qui l'envisagent et qui impliquent notamment l'utilisation d'outils qualité tel que l'AMDEC/AMDE (visant à fiabiliser les systèmes reposant sur l'analyse des processus) Dans le cadre de l'EPP, une démarche a été initiée par l'Institut national de la transfusion sanguine et la Société française d'hémodiagnostic pour développer un référentiel dont l'objectif premier est d'aider les unités de prélèvement d'aphérèse à s'évaluer dans les différents domaines de leurs responsabilités mais aussi d'initier une démarche de gestion des risques structurée et formalisée (Lefèvre et al, 2010). Pour les centres accrédités JACIE qui souhaiteraient intégrer la démarche de gestion des risques, l'identification des risques *a posteriori*, c'est-à-dire après la survenue d'événements indésirables, peut aussi être envisagée. Dans le cadre de l'évaluation des soins selon une approche par problème, le manuel de certification impose aux services ayant une activité de cancérologie de mettre en place des Revues de mortalité-morbidité (RMM) (HAS 2005). L'objectif est d'identifier et d'analyser les événements graves ayant ce type de conséquences et d'identifier les événements évitables, de mettre en place les solutions pour éviter qu'ils se reproduisent. L'intérêt de la méthode est d'assurer un retour d'expérience essentiel ; de tirer les enseignements d'erreurs et situations particulières ; d'assurer la transparence et la cohésion de l'équipe et d'améliorer la sécurité des soins. Au niveau national, la Direction de la Recherche des Etudes et d'Evaluation et des Statistiques (DREES) a réédité en 2009 l'enquête nationale sur les événements indésirables graves associés aux soins (ENEIS). L'objectif principal est d'estimer la fréquence et la part d'évitabilité des événements indésirables graves (EIG) dans les établissements de santé par rapport à 2004 (année de la première enquête). Globalement, les résultats de 2009 sont proches de ceux de 2004 traduisant une absence d'amélioration sur la gestion des risques évitables (Michel et al, 2010).

La méthodologie de ces 2 étapes consistant à identifier les risques *a priori* et *a posteriori* figure parmi la série d'articles de P. Roussel et al en 2007 et 2008. Le manuel de certification V2010 (juin 2009) établit 5 critères principaux soutenant la démarche de gestion des risques dont 2 intégrant ces 2 étapes.

Dans la mesure où la 5^{ème} version des standards JACIE est disponible depuis début mars 2012, un guide méthodologique basé sur une démarche « qualité-risque » peut être rédigé à l'instar du guide de management de la qualité déjà disponible sur le site www.jacie.org. Ce guide intégrerait les 2

étapes prospective et rétrospective applicables aux processus de greffe de CSH pour les centres qui souhaiteraient déployer une démarche de gestion des risques.

Les arguments pour le déploiement d'une démarche intégrée « qualité-risque » sont en effet multiples :

- la sécurité est une dimension de la qualité, de la qualité des soins en particulier
- des outils et méthodes sont communs (analyse de processus, audit, indicateurs)
- la démarche d'amélioration continue de la qualité est une stratégie efficace d'amélioration de la sécurité
- les facteurs de réussite des 2 approches sont les mêmes (politique d'établissement, engagement managérial, définition des responsabilités, implication des acteurs, accompagnement du changement culturel).

CONCLUSION-PERSPECTIVES

Ce travail a permis de révéler que la mise en place de la démarche qualité JACIE évaluée au travers des indicateurs qualité apporte des bénéfices matériels et immatériels dans les programmes de greffe de CSH. Les centres accrédités en ont ainsi retirés des ressources leur permettant d'assurer leur fonctionnement mais aussi une amélioration de leurs pratiques, constat intéressant dans les services cliniques peu familiers des démarches qualité et qui démontrent ainsi leur volonté de s'inscrire dans une dynamique d'amélioration de la qualité et de la sécurité de la prise en charge des patients.

Il apparaît par ailleurs au travers de l'évaluation de la conception des indicateurs dans les centres et par le positionnement des différents types d'indicateurs sur la cartographie des processus de la greffe de CSH, un défaut de méthodologie dans la mise en place de ces indicateurs ce qui donne une part de subjectivité notamment dans l'évaluation de leur fiabilité par les centres, mais aussi pourrait faire craindre qu'ils n'apportent pas à leurs pilotes toutes les performances attendues.

Le positionnement des indicateurs mis en place pour JACIE sur la cartographie des processus de la greffe de CSH révèle un faible niveau de surveillance de processus critique de la greffe de CSH en partie due à une différence de perception parmi les équipes de la définition du risque et de la notion de criticité qui lui est associée. Nous préconisons aux centres d'intégrer une démarche de type qualité-risque : soit en repérant les processus potentiellement à risque sur leur cartographie, de les analyser à l'aide d'outil adapté (type AMDEC), puis de mettre en place leur plan d'action et de définir des indicateurs de plusieurs types (activité, résultat et processus) à l'aide d'une méthodologie standardisée permettant de suivre les résultats obtenus ; soit en identifiant les risques *a posteriori* sur la base d'une gestion des événements indésirables.

Les futures versions des standards JACIE peuvent intégrer ces recommandations dans un chapitre qui serait dédié aux préconisations sur le management de la qualité et qui n'existe pas dans le référentiel actuel. D'une manière générale, cette approche qualité-risque peut être appliquée à tous les domaines d'activité de soins au sein d'un établissement de santé.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Afolalu, B., L. Troidle, et al (2009). "Technique failure and center size in a large cohort of peritoneal dialysis patients in a defined geographic area." *Perit Dial Int.* 2009; 29 : 292-6
- (AFNOR) AFdNeS. Système de management de la qualité – Indicateurs et tableaux de bord FD X50-171. AFNOR ; 2000
- Afssaps. Recommandations pour la pratique clinique. Transfusion de globules rouges homologues: produits, indications, alternatives 2002.
[http : //www.afssaps.sante.fr/pdf/5/rbp/glreco.pdf](http://www.afssaps.sante.fr/pdf/5/rbp/glreco.pdf).
- (ANAES). Construction et utilisation des indicateurs dans le domaine de la santé. Principes généraux. ANAES ; 2002
- Anderlini, P., M. Korbling, et al. (1997). "Allogeneic blood stem cells transplantation considerations for donors." *Blood.* 1997; 90 : 903-8
- Apperley, J., (2004). "Just another cost increasing exercise (JACIE)?." *Bone Marrow Transplant.* 2004; 34 : 835-8
- Arkin, C.F., M.S. Wachtel, et al. (1990). "How many patients are necessary to assess test performance?." *JAMA.* 1990; 12; 263(2) : 275-8
- Astagneau, P., E. Serringe. "Infections nosocomiales et associées aux soins". EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Savoirs et Soins Infirmiers*, 60-590-B-10, 2010
- Attal, M., J.L. Harousseau, et al. (1996). "A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myelome." *N Engl J Med.* 1996; 335 : 91-7
- Aversa, F., A. Tabilio, et al. (1998). "Treatment of high risk acute leukemia with T – cell – depleted stem cells from related donors with one fully mismatched HLA haplotype." *N. Eng J Med.* 1998; 339 : 1186-93
- Bambi, F., I. Spitareli, et al (2009). "Analysis and management of the risks related to the collection, processing and distribution of peripheral blood haematopoietic stem cells." *Blood Transfus.* 2009; 7 : 3-17
- Barker, J.N., J.E. Wagner, (2002). "Umbilical cord blood transplantation: current state of the art." *Curr Opin Oncol.* 2002; 14(2) : 160-4

- Beata, K., E. Mattias, et al. (2005). "Design and implementation of a performance measurement system in Swedish Health Care Services: A multiple case study of 6 development teams ." Quality Management in Health Care. 2005; 14 : 95-111
- Boccacio, C., C. Haioun, (2007).Grefe de cellules souches hématopoïétiques. Elsevier-Masson 2007
- Boccacio, C., H. Esperou, (2008). " Le programme JACIE (*Joint Accreditation Committee of ISCT-Europe and EBMT*). Pourquoi? Pour qui?" Hématologie. 2008; 14(1) : 48-55
- Boiron, J.M., N. Ifrah, et al. " Autogrefe de cellules souches hématopoïétiques en hématologie."EMC (Elsevier, Paris), Hématologie, 13-060-A-10, 2006
- Bourne, M., A. Neely, et al. (2002). "The success and failure of performance measurement initiatives: Perceptions of participating managers." International journal of operations & production management. 2002; 22 : 1288-1310
- Browmeyer, H.E., GW. Douglas, et al. (1989). « Human ombilical cord blood as a potential source of transplantable hematopoietic stem / progenitor.cells » Proc Natl Acad Sci USA. 1989; 86(10) : 3828-32
- Brown, J.R., H. Yeckes, et al. (2005). " Increasing incidence of late second malignancies after conditioning with cyclophosphamide and total body irradiation and autologous bone marrow transplantation for non – hodgkin’s lymphoma." J Clin Oncol. 2005; 23 : 2208-14
- Buckner, C., F. Petersen, et al. (1994). Bone marrow donors. In: Forman SJ, Blume KG, Thomad ED, editors. Bone marrow transplantation. Boston: Blackwell Scientific Publications; 1994, p. 259-69
- Bulletin des vigilances n°39 (www.afssaps.sante.fr)
- Cahn, J.Y., J.P. Klein, et al. (2005). " Prospective evaluation of 2 acute graft-versus-host (GVHD) grading systems: a joint Société Française de Greffe de Moelle et Thérapie Cellulaire (SFGM-TC). Dana Farber Cancer Institute (DFCI), and International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) prospective study." Blood 2005; 106 : 1495-500
- Cassens, U., C. Ahlke, et al. (2002). "Processing of peripheral blood progenitor cell components in improved clean areas does not reduce the rate of microbial contamination." Transfusion. 2002; 42 : 10-17
- Civin, C.I., T. Trischmann, et al. (1996). "Highly purified CD34+ cells reconstitute hematopoiesis." J Clin Oncol. 1996; 14 : 2224-33

- Corriol, C., C. Grenier, et al. (2008). "COMPAQH: recherches sur le développement des indicateurs qualité hospitaliers." Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique. 56S (2008); S179-S188
- Cutler, C., S. Giri, et al. (2001). "Acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic peripheral - blood stem - cell and bone marrow transplantation: a meta analysis." J Clin Oncol. 2001; 19(16) : 3685-91
- Debertrand, N. Les infections nosocomiales sont en nette régression dans les établissements de santé. EMC (Elsevier SAS, Paris), Soins, 2011 ; 752S (56) p.6
- Deconinck, E., C. Foussard, et al. (2005). "High -dose therapy followed by autologous purged stem - cell transplantation and doxorubicin - based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by GOELAMS." Blood. 2005; 105 : 3817-23
- Deméocq, F., J. Kanold, et al. (1994). "Successful blood stem cell collection and transplant in children weighing less than 25 kg." Bone Marrow Transplant. 1994; 13 : 43-50
- De Vos, M.L, S.N. Van der Veer, et al. (2010). "Implementing quality indicators in intensive care units: exploring barriers to and facilitators of behavior change." Implement Sci. 2010; 5 : 52
- Diaz, M.A., A. Alegre, et al. (1998). "Peripheral blood progenitor cell collection by large-volume leukapheresis in low-weight children." Journal of hematotherapy. 1998; 7 : 63-8
- Directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains
- Directive 2006/86/CE de la Commission du 24 octobre 2006, portant application de la directive 2004/23/CE du Parlement Européen et du Conseil en ce qui concerne les exigences de traçabilité, la notification des réactions et incidents indésirables graves, ainsi que certaines exigences techniques relatives à la codification, à la transformation, à la conservation, au stockage et à la distribution de tissus et cellules d'origine humaine.
- Donot, P.E., (2009). "Le programme JACIE: du référentiel à son appropriation pour l'amélioration continue de la qualité ; l'expérience du centre de lutte contre le cancer Léon,-Bérard." Bull Cancer. 2009; 96 : 797-804
- FACT-JACIE International Standards for CellularTherapy Product Collection, Processing, and Administration.4th Edition 2008

- Fleury, L., M.M. Fort, et al (1998). « Aspergilloses. In : *infections nosocomiales et environnement hospitalier* .» Paris : Médecine- Sciences Flammarion ; 1998. p. 30-9
- Food and Drug Administration. Current good tissue practice for human cell tissue, and cellular and tissue – based product establishments ; inspection and enforcement ; final rule (November 18, 2004). Fed Regist 2004; 69: 68612-68688
- Forrest, D., L. Heemskerk, et al. (2003). “High dose chemotherapy (HDCT) and autologous hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) does not increase the risk of second neoplasms for patients with Hodgkin’s lymphoma: a comparison of conventional therapy alone versus conventional therapy followed by AHSCT.” Blood. 2003; 102 : A397 (abstract)
- Gluckman, E., V. Rocha, et al. (1997). “Outcome of cord blood transplantation from related and unrelated donors. Eurocord Transplant Group and the European Blood and Marrow Transplantation Group.” N Engl J Med. 1997; 337 : 373-81
- Gluckman, E. (1989). “Bone marrow transplantation for Fanconi’s anaemia.” Baillieres Clin Haematol. 1989; 2(1) : 153-62
- Gratwohl, A., H. Baldomero, et al. (2009). “The EBMT activity survey 2007 with focus on allogeneic HSCT for AML and novel cellular therapies.” Bone Marrow Transplant. 2009; 43 : 275-91
- Gratwohl, A., R. Brand, et al. (2010). “Impact of JACIE accreditation on outcome after haematopoietic stem cell transplantation: an EBMT megafile registry based analysis.” Bone Marrow Transplant. 2010; 45 : S63 (abstract)
- Gratwohl, A., JE. Wagner, et al. (2011). “Introduction of a quality management system and outcome after hematopoietic stem cell transplantation.” J Clin Oncol. 2011; 29(15) : 1980-86
- Grewal, S.S., J.N. Barker, et al. (2003). “Unrelated donor hematopoietic cell transplantation: marrow or umbilical cord blood?” Blood. 2003; 101(11) : 4233-44
- Guidance for Industry. Q9 Quality Risk Management. In: US Department of Health and Human Services FaDA, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). ed2006
- Haas, R., R. Möhle, et al. (1994). “Patient characteristics associated with successful mobilizing and autografting of peripheral blood progenitor cells in malignant lymphoma.” Blood. 1994; 83 : 3787-94
- Haematopoietic Stem Cell Transplantation. EBMT Handbook 5th Edition (2008 revised edition)
- Halter, J., Y. Kadera, et al. (2009). Haematologica. 2009; 94 : 94-101

- Haute Autorité de Santé. Maîtrise statistiques des processus en santé : comprendre et expérimenter. HAS 2004 ; 1 vol : 92 p.
- Haute Autorité de Santé. Une méthode d'amélioration de la qualité : Revue de mortalité-morbidité. HAS 2005 ; 1 vol : 63 p.
- Herve, P., P. Bordigoni, et al. (1992). "Chemotherapy versus allogeneic or autologous bone marrow transplantation in second complete remission of acute lymphoblastic leukemia." Leukemia. 1992; 6(suppl4) : 59-61
- Hirji, Z., R. Saragosa, et al. (2003). "Contamination of bone marrow products with an Actinomycete resembling *Microbacterium* species and reinfusion into autologous stem cell and bone marrow transplant recipients." Clin Infect Dis. 2003; 36 : 115-121
- Jarlier, A., S. Charvet-Protat, et al. (2000). "Can improving quality decrease hospital costs?." Int J Qual Health Care. 2000; 12 : 125-31
- Jestice, H.K., M. Farrington, et al. (1996). "Bacterial contamination of peripheral blood progenitor cells for transplantation." Transf Med. 1996; 6 : 103-110
- Julvez, J., S. Cohen, (2001). "Biovigilance des greffes." Rev Fr Lab. 2001; 330
- Juttner, C.A., L.B. To, et al. (1990). "Peripheral blood stem cell selection, collection and autotransplantation." Prog Clin Biol Res. 1990; 333 : 447-59; discussion 460
- Kamble, R., S. Pant, et al. (2005). "Microbial contamination of hematopoietic progenitor cell grafts – incidence, clinical outcome, and cost-effectiveness an analysis of 735 grafts." Transfusion. 2005; 45 : 874-878
- Kelley, L., (2003). "The role and activities of the ISCT Regulatory Affairs Committee." Cytotherapy. 2003; 5 : 279-83
- Kessinger, A., J.O. Armitage, et al. (1988). "Autologous peripheral hematopoietic stem cell transplantation restores hematopoietic function following marrow ablative therapy." Blood. 1988; 71(3) : 723-7
- Klein, H.G., D. Anderson, et al (2007). "Pathogen inactivation: making decisions about new technologies. Report of a consensus conference." Transfusion. 2007; 47 : 2338-47
- Klingebl, T., J. Cornish, et al (2009). "Results and factors influencing outcome after fully haploidentical hematopoietic stem cell transplant in children with very – high risk acute lymphoblastic leukemia. Impact of center size: an analysis on behalf of the acute leukemia and pediatric disease working parties of the European blood and marrow transplant group." Blood. 2009; 115 : 3437-46

- Knobel, H., J.H. Loge, et al. (2000). "High level of fatigue in lymphoma patients treated with high dose therapy." J Pain Symptom Manage. 2000; 19 : 446-56
- Kuehnert, M.J., V.R. Roth, et al. (2001). "Transfusion- transmitted bacterial infection in the United States, 1998 through 2000." Transfusion. 2001; 41 : 1493-9
- Laughlin, M.J., M. Eapen, et al. (2004). "Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia." N Engl J Med. 2004; 351(22) : 2265-75
- Larrea, L., J. de la Rubia, et al. (2004). "Quality control of bacterial contamination in autologous peripheral blood stem cells for transplantation." Haematologica. 2004; 89 : 1232-1237
- Lefevre, P.A., F. Audat, (2010). "Qualité et sécurité des pratiques en hémaphérèse: d'un référentiel d'évaluation des pratiques professionnelles vers une démarche systématique de gestion des risques" Transfus Clin Biol. 2010; 17: 69-80
- Lenz, G., M. Dreyling, et al. (2004). "Moderate increase of secondary hematologic malignancies after myeloablative radiochemotherapy and autologous stem – cell transplantation in patients with indolent lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group." J Clin Oncol. 2004; 22 : 4926-33
- Limat, S., M.C. Woronoff-Lemsi, et al. (2000). "Cost-effectiveness of CD34+ dose in peripheral blood progenitor cell transplantation for non- Hodgkin's lymphoma patients: a single centre study." Bone Marrow Transplant. 2000; 25 : 997-1002
- Locatelli, F., V. Rocha, et al. (2003). "Eurocord Transplant Group. Related umbilical cord blood transplantation in patients with thalassemia and sickle cell disease" Blood. 2003; 101(6) : 2137-43
- Lowder, J.N., P. Whelton, et al. (2003). "Microbial contamination of cellular products for hematolymphoid transplantation therapy: assessment of the problem and strategies to minimize the clinical impact." Cytotherapy. 2003; 5 : 377-390
- Marmier-Sarvet, C., F. Larosa, et al. (2010). "Persistence of lymphocyte function perturbations after granulocyte – colony – stimulating factor mobilization and cytapheresis in normal peripheral blood stem cell donors." Transfusion. 2010; 50 : 2676-85
- Martin, P., G. Aulagner. La greffe de cellules souches hématopoïétiques. EMC (Elsevier SAS, Paris), Actualités Pharmaceutiques hospitalières, 2009 ; 20(5) : 16-28
- Martinière, K., S. Lucas, et al. (2008). "Les incidents et effets indésirables de biovigilance: analyse descriptive des données nationales après quatre années de pratique." Transfus Clin Biol. 2008; 15 : 179-189

- Mc Glynn, E.A., E.A. Kerr, et al. (2003). "Quality of health care for women: a demonstration of the quality assessment tools system." Med Care. 2003; 41(5) : 616-25
- Michallet, M. (2011). "Allogreffes de cellules souches hématopoïétiques." Transfus Clin Biol. 2011; 18 : 235-245
- Michel, P., C. Minodier, et al. (2010). Enquête nationale sur les événements indésirables associés aux soins (ENEIS) dans les établissements de santé. Solidarité Santé. n°17-2010
- Milpied, N., E. Deconinck, et al. (2004). "Groupe Ouest- Est des leucémies et des autres maladies du sang. Initial treatment of aggressive lymphoma with high - dose chemotherapy and autologous stem – cell support." N Engl J Med. 2004; 350 : 1287-95
- Minvielle, E., C. Grenier-Sennelier, et al. (2003). "COMPAQH: rapport d'étape." INSERM ed. 2003 ; 1 vol : 115 p.
- Moreau, P., C. Hullin, et al. (2006). "Intergroupe francophone du myeloma group. Tandem autologous stem cell transplantation in high risk de novo multiple myeloma: final results of the prospective and randomized IFM 99-04 protocol." Blood 2006; 107 : 397-403
- Morris, C., E. Siegel, et al. (2003). "Mobilization of CD34+ cells in elderly patients with multiple myeloma: influence of age, prior therapy, platelet count and mobilization regimen." Br J Haematol. 2003; 120 : 423
- Nichols, W.G., T.H. Price, et al (2003). "Transfusion-transmitted cytomegalovirus infection after receipt of leuko-reduced blood products." Blood. 2003; 101) : 4195-200
- Niederwieser, D., M. Maris, et al. (2003). "Low dose total body irradiation (TBI) and fludarabine followed by hematopoietic cell transplantation (HCT) form HLA-matched or mismatched unrelated donors and postgrafting immunosuppression with cyclosporine and mycophenolate mofetil (MMF) can induce durable complete chimerism and sustained remissions in patients with hematological diseases ." Blood. 2003; 101 : 1620-9
- Nguyen, L., Y. Ozier, (2008). "Risques transfusionnels." Reanimation. 2008; 17 : 326-338
- Nguyen, S., N. Dhedin, et al. (2005). "NK-cell reconstitution after haploidentical hematopoietic stem-cell transplantations: immaturity of NK cells and inhibitory effect of NKG2A override GvL effect." Blood. 2005; 105 : 4135-42
- Patah, P.A., S. Parmar, et al (2007). "Microbial contamination of hematopoietic progenitor cell products: clinical outcome." Bone Marrow Transplant. 2007; 40 : 365-368
- Pelletier, J.P. S. Transue, et al. (2006). "Pathogen inactivation techniques." Best Pract Res Clin Haematol. 2006; 19 : 205-42

- Perez, P., L.R.. Salmi, et al. (2001). “Determinants of transfusion – associated bacterial contamination: results of the French BACTHEM case control study.” Transfusion. 2001; 41 : 862-72
- Philip, T., C. Guglielmi, et al. (1999). “Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy – sensitive non – Hodgkin’s lymphoma.” N Engl J Med. 1999; 333 : 1540-5
- Quaranta, J.F., A. Myx-Staccini, (2002). “La biovigilance, une vigilance exercée sur l’utilisation des produits issus du corps humain.” Transfus Clin Biol. 2002; 9 : 144-51
- Rapport annuel de biovigilance de l’AFSSaPS 2010. (www.afssaps.sante.fr)
- Reisner, Y., M.F. Martelli. (1995). “Bone marrow transplantation across HLA barriers by increasing the number of transplanted cells.” Immunol Today. 1995; 12 : 437-40
- Rocha, V., M. Labopin, et al. (2004). “Acute leukemia working party of European Blood and Marrow Transplant Group; Eurocord – Netcord Registry. Transplants of umbilical cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with acute leukemia.” N Engl J Med. 2004; 351(22) : 2276-85
- Rocha, V., J. Cornish, et al. (2001). “Comparison of outcomes of unrelated bone marrow and umbilical cord blood transplants in children with acute leukemia.” Blood. 2001; 97 : 2962-71
- Roussel, P., M.C. Moll, et al. (2007). “Méthodes et outils essentiels de la gestion des risques en santé étape 1: structurer une démarche collective de gestion des risques” Risques & Qualité en milieu de soins. 2007; IV (3) : 171-9
- Roussel, P., M.C. Moll, et al. (2007). “Méthodes et outils essentiels de la gestion des risques en santé étape 2: Identifier les risques a priori” Risques & Qualité en milieu de soins. 2007; IV (4) : 239-47
- Roussel, P., M.C. Moll, et al. (2007). “Méthodes et outils essentiels de la gestion des risques en santé étape 3: Identifier les risques a posteriori ” Risques & Qualité en milieu de soins. 2007; V (1) : 46-58
- Roussel, P., M.C. Moll, et al. (2007). “Méthodes et outils essentiels de la gestion des risques en santé étape 4 et 5: hiérarchiser les risques identifiés puis mettre en œuvre le plan d’action en assurant son suivi” Risques & Qualité en milieu de soins. 2008; V (2) : 106-15
- Rowley, SD., G. Donaldson et al. (2001). “Experiences of donors enrolled in a randomized study of allogeneic bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation.” Blood. 2001; 97(9):2541-8

- Rubin, H.R., P. Pronovost, et al. (2001). "From a process of care to a measure: the development and testing of a quality indicator." Int J Qual Health Care. 2001; 13(6) : 489-96
- Samson, D., I. Slaper-Cortenbach, et al. (2007). "Current status of JACIE accreditation in Europe: a special report from the Joint Accreditation Committee of the ISCT and EBMT (JACIE)." Bone Marrow Transplant 2007; 39 : 133-41
- Schmitz, N., P. Ljungman, et al. (2004). "Lenograstim after autologous peripheral blood progenitor cell transplantation: results of double – blind, randomized trial" Bone Marrow Transplant. 2004; 34(11) : 955-62
- Schmitz, N., P. Dreger, et al. (1995). "Primary transplantation of allogeneic peripheral blood progenitor cells mobilized by filgrastim (granulocyte colony - stimulating factor)." Blood. 1995; 85(6) : 1666-72
- Schrezenmeier, H., G. Walther-Wenke, et al (2007). "Bacterial contamination of platelet concentrates: results of a prospective multicenter study comparing pooled whole blood-derived platelets and apheresis platelets." Transfusion. 2007; 47 : 644-52
- Schwella, N., O. Rick, et al. (1998). "Bacterial contamination of autologous bone marrow: reinfusion of culture – positive grafts does not result in clinical sequelae during the posttransplantation course." Vox Sang. 1998; 74 : 88-94
- Schots, R., I. Van Riet, et al. (1996). "The absolute number of circulating CD34+ cells predicts the number of hematopoietic stem cells that can be predicted by apheresis." Bone Marrow Transplant. 1996; 17 : 509-15
- Scott, I., J. O'Shea, et al. (1998). "Molecular typing shows a high level of HLA class I incompatibility in serologically well matched donor/patient pairs: implications for unrelated bone marrow donor selection." Blood. 1998; 92 : 4864-71
- Sheldon, T.A. (2005). "The healthcare quality measurement industry: time to slow the juggernaut?" Qual Saf Health Care. 2005; 14(1) : 3-4
- Shpall, E.J., R. Champlin, et al. (1998). "Effect of CD34+ peripheral blood progenitor cell dose on hematopoietic recovery." Biol Blood Marrow Transplant. 1998; 4 : 84-92
- Siena, S., R. Schiavo, et al. (2000). "Therapeutic relevance of CD34 cell dose in blood cell transplantation for cancer therapy." J Clin Oncol. 2000; 18 : 1360-77
- Socie, G., N. Salooja, et al. (2003). "Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation." Blood. 2003; 101 : 3373-85
- Stem Cell Trialists Collaborative Group (2005). "Allogeneic peripheral blood stem cell compared with bone marrow transplantation in the management of hematologic malignancies:

- an individual patient data meta-analysis of nine randomized trials.” J Clin Oncol. 2005; 23(22) : 5074-87
- Storb, R., H.J. Deeg, et al. (1986). “Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia.” N Engl J Med. 1986; 314 : 729-35
- Storek, J., T Gooley, et al. (1997). “Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation may be associated with a high risk of chronic graft - versus - host disease.” Blood. 1997; 90(12) : 4705-9
- Vamvakas, E.C. (2005). “Is white blood cell reduction equivalent to antibody screening in preventing transmission of cytomegalovirus by transfusion? A review of the literature and meta-analysis.” Transfus Med Rev. 2005; 19 : 181-99
- Vergnenègre, A. (2006). « Les outils d'évaluation des soins. » Rev Mal Respir. 2006 ; 23 : 3S47-3S60
- Villalon, L., J. Odriozola, et al. (2000). “Autologous peripheral blood progenitor cell transplantation with $<2 \times 10^6$ CD34+/kg: an analysis of variables concerning mobilization and engraftment.” Hematol J. 2000; 1 : 374-81
- Wagner, J.E., J.N. Barker, et al. (2002) “Transplantation of unrelated donor umbilical cord blood in 102 patients with malignant and nonmalignant diseases: influence of CD34 cell dose and HLA disparity on treatment – related mortality and survival.” Blood. 2002; 100(5) : 1611-8
- Warkentin, P.I. (2003). “Voluntary accreditation of cellular therapies: Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy (FACT).” Cytotherapy. 2003; 5 : 299-305
- Warkentin, P.I., L. Nick et al. (2000). “FAHCT accreditation: common deficiencies during on-site inspections.” Cytotherapy. 2000; 2 : 213-20
- Williams, S.F., T. Zimmerman, et al. (1993). “Source of stem cells rescue: bone marrow vs peripheral blood progenitors.” J Hematother. 1993; 2 : 521-3
- Yakoub-Agha, I., F. Mesnil, et al. (2006). “Allogeneic marrow stem cell transplantation from human leukocyte antigen- identical siblings versus human leukocyte antigen-allelic-matched unrelated donors (10/10) in patients with standard – risk hematologic malignancy: a prospective study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy.” J Clin Oncol. 2006; 24 : 5695-702
- Zahnd, D., K. Leibundgut, et al. (2004). “Implementation of the JACIE standards for a haematopoietic progenitor cell transplantation programme: a cost analysis.” Bone Marrow Transplant. 2004; 34 : 847-53

EVALUATION DE LA QUALITE DES SOINS : APPROCHE PAR INDICATEUR DANS LES CENTRES EUROPEENS DE GREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏETIQUES ACCREDITES JACIE

La démarche d'accréditation JACIE est une démarche volontaire à laquelle se soumettent des programmes de greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), couvrant les trois activités partenaires (clinique, prélèvement de cellules et ingénierie cellulaire) et leurs interfaces. L'objectif est d'assurer un niveau minimal de qualité, de gestion des risques et d'harmonisation dans la mise en œuvre des programmes de greffe de CSH en onco-hématologie. La construction et l'exploitation des indicateurs qualité doivent démontrer des progrès objectifs en matière de qualité et de sécurité des soins en retour des investissements consentis pour la mise en place de la démarche JACIE.

Dans ce travail, nous proposons d'identifier et d'évaluer la pertinence des indicateurs mis en place dans le cadre de la démarche JACIE à mesurer des bénéfices tangibles (matériels et immatériels) tant pour les patients receveurs d'une greffe, que pour l'établissement de santé qui contribue à leur prise en charge. Pour cela, une enquête a été diffusée auprès de 82 centres accrédités JACIE en France puis dans les autres pays d'Europe.

Dans le cadre de l'évaluation des soins pour laquelle la mise en place d'indicateurs est une approche de gestion des risques, nous avons cherché à déterminer si d'une part la construction des indicateurs dans les centres avait suivi une méthodologie de référence et d'autre part si tous les processus à risque de la greffe de CSH faisaient l'objet d'une surveillance.

Mots clés : Greffe de cellules souches hématopoïétiques. Accréditation JACIE. Indicateur qualité. Gestion des risques. Evaluation des soins.

ASSESSMENT OF THE QUALITY OF CARE BY INDICATOR APPROACH IN JACIE ACCREDITED EUROPEAN STEM CELL TRANSPLANTATION PROGRAMS

JACIE relies on transplant programs voluntarily applying for accreditation: it is important to understand that programs, rather than centres, apply meaning that all three infrastructures and teams (cell collection, cell processing and patient care unit) jointly engage in the accreditation process. The purpose of JACIE standards is to ensure a minimal level of quality, and harmonize laboratory and clinical practices in the field of onco-hematology. Implementation and follow-up of indicators do not necessarily reflect on quality and safety of patient care.

The first aim of this study is to identify indicators set in place by the programs and to assess how their measure could be translated in qualitative benefit or quantitative benefit for the patient or the hospital. A survey was launched to 82 programs that were holding a valid accreditation, starting with French centres, and then extending to accredited programs in other European countries.

Quality indicator is a tool for assessing healthcare delivery and indicator approach is commonly employed for risk management in healthcare systems. Thus, the second aim of this study is to understand whether a method was used to implement efficiently the indicators and to evaluate if all the HSCT processes are monitored.

Key words : Hematopoietic stem cell transplantation. JACIE accreditation. Quality indicator. Risk management. Assessment of the quality of care.