

Universités Pierre et Marie Curie

Sorbonne Universités

MEMOIRE

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME UNIVERSITAIRE

« ASSURANCE QUALITÉ AU LABORATOIRE DE BIOLOGIE MEDICALE »

AMELIORATION DE LA GESTION DES ESSAIS CLINIQUES

AU LABORATOIRE D'ANATOMIE ET DE CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

HAMEL-VIARD Frédérique

2017 - 2018

Note au lecteur

Le mémoire des stagiaires du Diplôme Universitaire « Assurance Qualité au laboratoire de biologie médicale » sont des travaux réalisés pendant l'année de formation.

Les opinions exprimées n'engagent que les auteurs.

Les travaux ne peuvent faire l'objet d'une publication en tout, ou partie, sans l'accord de l'auteur et du responsable du Diplôme Universitaire concerné.

Frédérique HAMEL-VIARD

Technicienne Hybridation In Situ en Fluorescence (FISH)
Référent Gestion Electronique Documentaire (GED)
Référent Essai clinique
Référent Cytologie

Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques (ACP)

Pôle de Médecine Diagnostique et Théranostique (MDT)

INSTITUT CURIE

26, rue d'Ulm

75 005 Paris

REMERCIEMENTS

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude, pour leurs soutiens attentionnés et constants à ma formation et à mon mémoire, au Docteur Anne VINCENT SALOMON, chef de service du Pôle de Médecine Diagnostique et Théranostique (MDT) et chef du service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques (ACP), et à Sophie OGER-HODGE, Directrice Qualité et Gestion des Risques (DQGR) au sein de l'Institut Curie.

J'exprime ma sincère reconnaissance, pour m'avoir permis de mener à bien ce mémoire, au Docteur Brigitte SIGAL, référent Qualité du service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques (ACP), et à Isabelle LHERMITTE, ingénieur qualité de la Direction Qualité et Gestion des Risques (DQGR) au sein de l'Institut Curie.

Je suis reconnaissante à Anne BLONDEL, Co-coordinatrice de la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) sur le site de Paris, et Karine VENANZI ingénieur qualité en recherche clinique de la Direction Qualité et Gestion des Risques (DQGR), pour leurs disponibilités et leurs conseils avisés.

Je remercie Remi GOUDEFROYE, cadre du laboratoire ACP, et Sophie LASSALE, Cadre de l'imagerie médicale, pour leur attention constante et leurs conseils avisés.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS

GLOSSAIRE

INTRODUCTION.....	7
<u>CHAPITRE I : L'INSTITUT CURIE FACE AUX DEFIS DE LA QUALITE</u>	8
1- PRESENTATION DU CONTEXTE MEDICAL	8
1.1 Description des structures dédiées	8
1.1.1 <i>L'Institut Curie</i>	8
1.1.2 <i>Le Pôle de Médecine Diagnostique et Théranostique (MDT) et le Laboratoire ACP</i>	9
1.1.3 <i>La Recherche clinique</i>	10
1.2 Avancements de la démarche Qualité	11
1.2.1 <i>L'accréditation ISO 15189 du Pôle Médecine Diagnostique et Théranostique (MDT)</i> ...	11
1.2.2 <i>La certification ISO 9001 de la Recherche Clinique</i>	12
1.3 Nature des activités confiées	13
1.4 Evolutions des pratiques organisationnelles	13
2- PRESENTATION DES CONCEPTS OPERATIONNELS.....	14
2.1 Les essais cliniques au laboratoire ACP	14
2.2 Les méthodologies appliquées en qualité	15
<u>CHAPITRE II : LES ESSAIS CLINIQUES FACE AUX ENJEUX DE LA QUALITE</u>	17
1- DEMARCHES INITIALES : ACTIONS MENEES SUITE AU CREX DU 2 SEPTEMBRE 2017	17
1.1 Formalisation du processus de prise en charge des essais cliniques (PA 15-05 450)	17
1.2 Harmonisation des pratiques entres sites (PA 15-05 452)	18
1.3 Optimisation des fiches de transmission (PA 15-05 453)	18
2- MAITRISE DES RISQUES	19
2.1 Gestion des risques	19
2.2 Plans d'action	21
2.2.1 <i>Création de document</i>	21
2.2.2 <i>Présence et relais d'informations en réunions de service et aux CREX Investigation</i> ...	21
2.2.3 <i>Participation aux formations</i>	22
3- VERIFICATION DES PLANS D' ACTIONS MIS EN ŒUVRE	23
3.1 Choix des indicateurs	23
3.2 Suivi des indicateurs	24
4- RESULTATS DE LA DEMARCHE QUALITE	26
4.1 Résultats et interprétation	26
4.2 Recommandations	27
CONCLUSION	28
BIBLIOGRAPHIE	29
ANNEXES	30

GLOSSAIRE

ACP	Anatomie et Cytologie Pathologiques
AMDEC	Analyse des Modes de Défaillances de leurs Effets et de leur Criticité
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARC	Attaché de Recherche Clinique
CLCC	Centre de Lutte Contre le Cancer
CNIL	Commission Nationale de l'Information et de la Liberté
COFRAC	Comité Français d'accréditation
CPP	Comité de Protection des Personnes
CREX	Comité de Retour d'Expérience
CRC	Centre de Recherche Clinique
DQGR	Direction Qualité et Gestion des Risques
DREH	Direction de la Recherche de l'Ensemble Hospitalier
DRCI	Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation
FFPE	Formalin-Fixed Paraffin-Embedded
FISH	Hybridation In-Situ en Fluorescence
GED	Gestion Electronique Documentaire
HPV	Human Papilloma Virus
IHC	ImmunoHistoChimie
INCa	Institut National du Cancer
MDT	Médecine Diagnostique et Théranostique
NCI	Non-Conformités Internes
PA	Plan d'Action
SGL	Système Gestion de Laboratoire
UIC	Unité d'Investigation Clinique
UGEC	Unité des Gestion des Essai Cliniques
RGPD	Règlement Général sur la Protection Des personnes

INTRODUCTION

Le projet d'établissement « Marie Curie 21^{ème} siècle » (MC21) « *s'inspire directement du modèle inventé par Marie Curie en 1909 : faire cohabiter chercheurs et médecins, pour amener au plus vite de nouveaux traitements aux patients* »¹.

Ainsi, l'un des axes prioritaires du projet médical est l'accès à l'innovation pour tous les patients en développant davantage la recherche clinique et la médecine de précision : « *La médecine de précision vise à déterminer les meilleurs options thérapeutiques et le dosage optimal en fonction des caractéristiques biologiques et génétiques des tumeurs et des individus* ». Dans ce contexte, il s'agit d'affirmer un des enjeux majeurs du Laboratoire d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques (ACP) au sein du Pôle de Médecine Diagnostique et Théranostique (MDT) : « *Nous pouvons ainsi établir un diagnostic précis, un pronostic, identifier des cibles thérapeutiques spécifiques et prévoir la sensibilité aux traitements (examen théranostique)* »². La recherche clinique est un accès privilégié à l'innovation thérapeutique. Elle offre un traitement alternatif à des patients, dont les tumeurs sont réfractaires à tout traitement conventionnel en évaluant de nouveaux médicaments ou en explorant de nouveaux marqueurs. Lors de la revue de Direction 2017, un des grands enjeux 2018 consiste à une « *Meilleure structuration de la prise en charge des échantillons par l'organisation d'un laboratoire central de pathologie, d'immunologie et de génétique pour les essais cliniques multicentriques* »³. Ainsi, grâce à la conduite de l'accréditation au sein du pôle de MDT selon la norme NF EN ISO 15189, la maîtrise de la qualité est un levier stimulant dans l'amélioration de la gestion des essais cliniques au sein du laboratoire ACP.

En cohérence d'une part avec la certification ISO 9001 obtenue début 2017, par la Recherche Clinique de l'Institut Curie et en attendant d'autre part une éventuelle application réglementaire spécifique de la prise en charge des essais cliniques en ACP au niveau national, une approche empirique s'est avérée nécessaire mais demeure incomplète, pour normaliser le circuit opérationnel d'une façon plus officielle. La limite de cette étude réside donc dans la difficulté d'une part d'anticiper ce processus de qualité, alors que l'accréditation n'est pas encore en place au sein du laboratoire ACP, et d'autre part de transmettre ces exigences aux différents personnels qui ne mesurent peut-être pas assez encore les perspectives à longs termes.

Après la présentation des acteurs concernés et des essais cliniques à l'Institut Curie, face aux défis de la Qualité (Chapitre I), il sera abordé l'amélioration du circuit opérationnel en ACP face aux enjeux de la Qualité (Chapitre II) en utilisant la maîtrise des risques selon « L'Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leur Criticité » (AMDEC), afin de développer des plans d'action et des indicateurs pertinents, avant une interprétation des résultats et des perspectives d'évolution.

¹ Goupillon, Catherine, « Communiqué de presse MC21 le projet d'établissement de l'Institut Curie pour franchir une nouvelle étape dans la lutte contre le cancer », Institut Curie, Pôle Communication, janvier 2017, p 2

² « Projet médical de l'Ensemble Hospitalier 2015-2020 », Institut Curie, Pôle Communication, mars 2016, p 36

³ Lhermitte, Isabelle, « Revue de Direction du Pôle MDT année 2017 », Institut Curie, DQGR, février 2018, p 54

1. PRESENTATION DU CONTEXTE MEDICAL

1.1. Description des structures dédiées

1.1.1 L'Institut Curie

C'est en 1903 que Marie Curie reçoit le prix Nobel de Physique, avec son mari Pierre Curie et Henri Becquerel, au sujet de leurs travaux sur la radioactivité. L'Institut du Radium voit le jour en 1909, au cœur du 5^{ème} arrondissement de Paris. Cet Institut conjugue la recherche fondamentale en physique et en chimie, ainsi que leurs applications directes dans le domaine médicale avec une visée plus particulièrement thérapeutique.

C'est ainsi qu'est née « *la marque de fabrique de l'Institut Curie qui s'appuie sur ce pilier fondamental pour innover : recherche et soins* »¹.

En 1920, la Fondation Curie regroupe l'Institut du Radium et l'Institut Pasteur, reconnue d'utilité publique en 1921. Les nombreuses découvertes sur la radioactivité permettent des applications nouvelles dans le domaine médical, plus particulièrement dans l'imagerie, le diagnostic et la radiothérapie pour la prise en charge des patients de plus en plus nombreux en cancérologie.

Suite au dispensaire créé rue d'Ulm en 1922, qui accueille les premiers patients, un hôpital en 1936 se construit. En parallèle, de nombreux laboratoires de physique nucléaire et de radiobiologie s'organisent à Orsay.

En 1970, l'Institut Curie est fondé par l'union de l'Institut du Radium et de la Fondation Curie. Depuis plusieurs bâtiments ont été édifiés afin de répondre aux besoins et aux exigences des trois missions fondamentales de l'Institut Curie : la recherche, l'enseignement et les soins.

En 1989, la maison des parents est créée. En 1992, le Centre de photonthérapie voit le jour. En 2008, le Pôle de Biologie du Développement et Cancer est aménagé. Enfin, en 2010, l'Institut Curie et le Centre de Lutte Contre le Cancer (CLCC) René Huguenin à Saint Cloud, fusionnent.

Par son histoire et ses évolutions, l'Institut Curie est devenu un centre de référence internationale dans le domaine de la cancérologie à travers son centre de recherche toujours à la pointe de l'innovation, son enseignement pluridisciplinaire et son espace hospitalier pour la compréhension et le traitement des cancers.

Un organigramme présente désormais de façon détaillée la Direction de l'Ensemble Hospitalier de l'Institut Curie (Cf. annexe I)

¹ Oudar, Nathalie, « Qui sommes-nous ? Notre histoire », Institut Curie, Pôle Communication, 31 mars 2017, p 2

1.1.2 Le Pôle de Médecine Diagnostique et Théranostique et le Laboratoire ACP

Grâce à des nouvelles technologies et à la recherche dans le domaine de la génétique, de la biologie moléculaire et de l'immunologie, l'analyse des tumeurs et les traitements contre le cancer ont beaucoup évolué ces dernières années. Aujourd'hui, la médecine personnalisée par la caractérisation moléculaire des tumeurs conduit à des thérapies « ciblées » selon les spécificités de la tumeur.

Dans le souci d'optimiser cette synergie, le Pôle de MDT a été créé (Cf. annexe II) et permet ainsi le regroupement de plusieurs unités :

- Service ACP (sites Paris et St Cloud)
- Service de Génétique : Pharmaco-Génomique, Somatique, Constitutionnelle (site Paris)
- Service d'Immunologie Clinique (site Paris)
- Service d'Hémobiologie (site Paris)
- Centre de Ressources Biologiques (CRB) (site Paris)

A l'Institut Curie, le service ACP se caractérise par ses différents domaines d'activités : le diagnostic, la caractérisation biologique et moléculaire des tumeurs, les nombreuses participations à des projets de recherche clinique. A ce titre, le service de Pathologie se trouve au cœur d'une collaboration étroite avec le service de Génétique et le service d'Immunologie Clinique. Ce partenariat exige la mise en place de circuit précis pour le bon déroulement de l'analyse des prélèvements pour le patient, et en particulier lors des inclusions dans des essais cliniques.

L'anatomocytopathologie est la discipline basée sur l'analyse macroscopique et microscopique des tissus et des cellules. Chaque échantillon biologique transmis suit des règles précises de conservation, de fixation et de traitement en vue d'une analyse de qualité. Le médecin pathologiste rédige un compte-rendu pour établir un diagnostic du prélèvement analysé, qui conclut le processus d'analyse histologique.

Le laboratoire est composé de plusieurs salles d'activités :

- Salle d' « extempo » : réception et analyse des pièces opératoires et biopsies « fraîches », gestion des essais clinique sur pièce opératoire, et prélèvements à visée de recherche (xénogreffes, analyse du stoma)
- Salle de macroscopie : gestion des pièces et biopsies « fixés »
- Salle des automates à imprégnation : imprégnation en paraffine
- Salle d'enrobage : réalisation des blocs Formalin-Fixed Paraffin-Embedded (FFPE)
- Salle de coupe : réalisation des coupes histologiques
- Salle de coloration : réalisation de la coloration Hemalun Eosine Safran (HES)
- Salle des plateaux : contrôle qualité HES, réalisation des plateaux de lames
- Salle de cytologie : activité de cytologie courante avec les traitements des liquides biologiques, cytoponctions, prélèvements pédiatriques, biopsies pour les essais cliniques.
- Salle d'IHC : gestion des demandes d'ImmunoHistoChimie (IHC)
- Salle d'Hybridation In-Situ en Fluorescence (FISH) et des colorations spéciales

Dans chacune des salles du laboratoire ACP, un poste d'ordinateur est connecté au Système de Gestion de Laboratoire (SGL) afin d'enregistrer toutes les étapes de la prise en charge des différents prélèvements.

1.1.3 La Recherche clinique

Selon la définition du Centre National de Gestion des Essais de Produits de Santé : « *La recherche clinique recouvre les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques et médicales. Dans le développement d'un traitement, elle fait suite à la recherche fondamentale (sans expérimentation) et à l'expérimentation sur l'animal (in vivo). Elle se déroule lors d'essais cliniques. Un essai clinique, ou essai interventionnel, consiste à tester sur l'homme un médicament, un dispositif médical, ou un acte médical, afin d'évaluer quels bénéfices il peut apporter et quels risques il peut comporter. L'essai clinique est une des dernières étapes de la mise au point d'un nouveau traitement. Il peut également porter sur un traitement déjà existant, soit dans le but de l'améliorer, soit pour le comparer avec un autre traitement* »¹.

Au sein de l'Institut Curie, la Direction de la Recherche de l'Ensemble Hospitalier (DREH), regroupe la « Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation » (DRCI), représentant le Pôle Promotion, la Biométrie et le « Centre de Recherche Clinique » (CRC), représentant le Pôle Investigation, anciennement et encore usuellement appelé l' « Unité de la Gestion des Essais Cliniques » (UGEC). Ces structures sont labélisées par le Ministère de la Santé. Au sein de l'UGEC, les Attachés de Recherche Clinique (ARC) ont un rôle privilégié dans la protection des patients, le respect des exigences protocolaires et la communication aux services impliqués.

En termes de qualité, la recherche clinique est régie en partie par trois textes officiels :

- Le décret d'application français par une Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain, appelé « Les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) »²
- Le décret d'application du 17 novembre 2016 (issue de la loi « Jardé » du 5 mars 2012) fixant les nouvelles catégories de recherches.³
- Le « guideline » internationale suite à l'International Conferences Harmonisation ICH E6-R2 (2002 révisée en 2017)⁴

Les principales missions de la recherche clinique à l'Institut Curie sont d'assurer le rôle de promoteur, d'évaluer et permettre l'accès à l'innovation thérapeutique, de développer les études cliniques en lien avec les priorités définies dans le projet MC21.

En se référant aux BPC, la définition du promoteur est « *conformément à l'article L. 1121-1 du Code de la Santé Publique, une personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain, qui en assure la gestion et qui vérifie que son financement est prévu* »

Tout essai clinique est approuvé par les deux instances réglementaires de référence : l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et le Comité de Protection des Personnes (CPP).

¹ <https://www.hopital.fr/Vos-dossiers-sante/Prises-en-charge/Recherche-clinique>

² Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur de médicaments à usage humain, JORFF n°277, 30 novembre 2006, texte n°64

³ Décision du 16 novembre relatif aux recherches impliquant la personne humaine, JORFF n°267, 17 novembre 2016, texte n°27

⁴ « Guideline for good clinical practice E6(R2) », EMA/CHMP/ICH/135/1995

De nombreuses structures participent au développement des essais cliniques à l'Institut Curie, avec une vision globale du patient pour développer une médecine personnalisée :

- Début 2018, a été créé le département dédié aux essais cliniques précoces avec des nouveaux locaux de l'Unité d'Investigation Clinique (UIC) pour l'accueil des patients.
- Le département d'imagerie a un circuit spécifique pour la recherche clinique, facilitant la réalisation des prélèvements et l'évaluation de la réponse aux traitements.
- Le CRB accrédité depuis 2009, sous la norme NF 96 900, assure la conservation des échantillons biologiques cryopréservés selon les exigences des projets ainsi que la préparation des produits dérivés pour des analyses biomédicales.
- Les plateformes biologiques, labélisé par l'Institut National du Cancer (INCa) permettent la caractérisation moléculaire des tumeurs.
- Le laboratoire d'immunologie clinique traite les échantillons de patients bénéficiant de protocole d'immunothérapie.

Par sa place stratégique en lien avec ces structures et par ses missions, le laboratoire ACP a un rôle prépondérant dans la prise en charge des prélèvements des essais cliniques :

- Réception des échantillons (pièces opératoires et biopsies)
- Traitement histologique et/ou préparation de l'échantillon pour un service destinataire (Immunologique clinique, CRB)
- Analyse morphologique, diagnostic histologique
- Caractérisation pronostique et prédictive par des analyses biologiques
- Conditionnement et transmission pour des analyses moléculaires (Génétique) qui seront interprétées sur la base des données d'Anatomocytopathologiques.

1.2 Avancement de la démarche qualité

1.2.1 L'accréditation selon la norme ISO 15189 du Pôle de MDT

Le Pôle de MDT est dans la démarche d'accréditation en conformité avec la norme NF EN ISO 15189 et la réglementation en vigueur selon la cartographie des processus (Cf. annexe III). Le périmètre d'activité du pôle relevant de l'accréditation ne concerne que les activités diagnostiques de biologie médicale et les examens ACP réalisés par des méthodes relevant de la biologie médicale.

Il convient de rappeler à nouveau que le laboratoire ACP s'inscrit donc dans une démarche volontaire d'accréditation, puisqu'il n'y a pas d'obligation légale aujourd'hui pour les laboratoires ACP d'être accrédités.

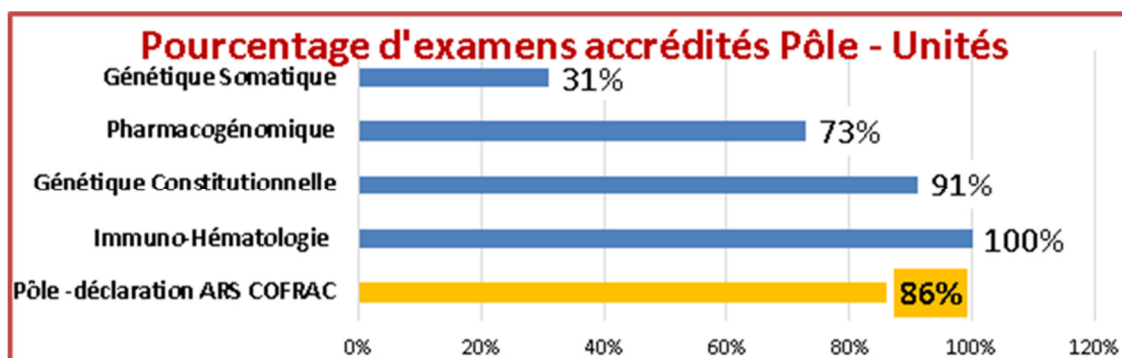
Cette année, la mise en conformité de la phase pré-analytique a été finalisée, en créant différents documents communs sur les sites de Paris et St Cloud :

- La demande d'examen d'anatomopathologie mise à jour pour le nouveau SGL
- La procédure pré-analytique,
- Le manuel de prélèvement,
- La gestion des non-conformités,
- La procédure et l'habilitation au poste d'enregistrement avec le nouveau SGL

A présent nous nous concentrons sur le processus analytique afin de présenter au cours de l'année 2019 une demande auprès du Comité Français d'Accréditation (COFRAC) pour l'accréditation des techniques suivantes :

- La technique d'IHC sur le récepteur HER-2
- La technique de FISH sur le gène *HER-2*
- Le typage tissulaire Human Papilloma Virus (HPV)

Les autres laboratoires du Pôle sont en cours d'accréditation. Le schéma ci-dessous présente l'avancement du pourcentage d'examens accrédités par unité :



1.2.2 La certification ISO 9001 de la Recherche Clinique

Initiée par la DREH, la démarche de certification ISO 9001 de la Recherche Clinique de l'Institut Curie a été lancée et accompagnée par UNICANCER : « *La norme ISO 9001 est un référentiel de management qualité reconnue internationalement qui contribue à structurer l'organisation et dont les finalités sont d'accroître la satisfaction des clients, démontrer son aptitude à fournir un produit conforme et améliorer en permanence son organisation* »¹.

En 2015, trois Centres de Lutte Contre le Cancer (CLCC) sont certifiés :

- L'Institut Paoli-Calmettes à Marseille
- L'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse Oncopôle
- Le Centre Léon Bérard à Lyon



Aujourd'hui, la quasi-totalité des 18 CLCC répartis sur 20 sites sont certifiés.

De son côté, débuté en 2015, le projet ISO 9001 de la Recherche Clinique à l'Institut Curie a conduit à la réalisation d'un audit de certification en février 2017. Un audit de suivi réalisé en février 2018, a validé cette certification ISO 9001 : « *Cette certification a permis la mise en place d'un Système de Management de la Qualité, pour développer la culture Qualité, l'approche processus et la gestion des risques et également pour déployer des outils Qualité en renforçant la surveillance des activités, en réalisant des audits internes et externes et en s'assurant de la satisfaction des clients. Un des objectifs a été la priorité sur les essais cliniques pour tous, au sein de structures dédiées, en confortant les moyens humains et matériels et en développant l'activité de la Recherche Clinique* »². Une cartographie des processus de la Recherche Clinique a été rédigée (Cf. annexe IV).

¹ « Réunion de manager », Institut Curie, DREH, ISO 9001 DREH, 15-16 décembre 2016, p 7

² « Démarche Certification ISO 9001 en Recherche Clinique », Institut Curie, DRCl-DQGR, septembre 2016, p 12

1.3 Nature des activités confiées

Engagée depuis 24 ans à l'Institut Curie, mes premières années ont été consacrées aux activités du laboratoire de cytologie et à la prise en charge des prélèvements pédiatriques, particulièrement les sarcomes pour l'identification des métastases médullaires par lecture de la moelle et par la technique d'immunophosphatase et d'immunofluorescence.

Par la suite, il m'a été proposée d'introduire la technique de FISH pour la détermination du gène *HER-2/Neu* dans le circuit standard du laboratoire ACP. L'amplification du gène *HER-2* est un marqueur prédictif dans le cancer du sein, ainsi des patients présentant une tumeur avec un gène *HER-2* amplifié peuvent bénéficier d'un traitement spécifique à l'Herceptin®. Un essai clinique a en effet été mené sur l'Herceptin® Trastuzumab¹. Ce traitement est un modèle exemplaire de thérapie ciblée très efficace en cancérologie. A ce jour, le laboratoire ACP dispose d'un grand nombre de sondes d'hybridation, afin de répondre aux besoins de caractérisation des tumeurs et des différentes thérapies disponibles.

En parallèle, l'Institut Curie s'est investi dans le développement de la recherche clinique. Ainsi, il a été fondamental d'adapter un circuit des essais cliniques au sein du laboratoire ACP. Dans toutes ces activités, un travail important de formalisation et de transmission a nécessité ma participation active à la gestion électronique documentaire (GED). Depuis 2016, avec l'accréditation du Pôle de MDT, mon implication constante s'avère pertinente au sein de la Cellule Qualité en ACP.

Actuellement, en tant que référent de Cytologie où travaillent quatre techniciennes, la formation d'une autre personne m'a été demandée. Dans la poursuite de l'activité de la FISH, au sein d'une équipe de quatre techniciens, mon expérience permet de transmettre mes compétences dans la conduite globale de cette activité. Par l'augmentation croissante du nombre des essais cliniques, mon rôle de référent m'incite désormais à conforter un engagement certain dans cette démarche déterminée en faveur de la qualité. Mon action menée dans la GED et mon investissement dans la Cellule qualité sont un soutien, mais également un accompagnement permanent au bénéfice de l'équipe des pathologistes et des techniciens dans le cadre des exigences de la Qualité en ACP.

1.4 Evolutions des pratiques organisationnelles

Depuis quelques années une réflexion a été menée au niveau du Pôle pour modifier le système de gestion informatique. Le choix et le travail entrepris pour adapter ce nouveau logiciel à nos activités spécialisées et partagées entre tous les laboratoires du Pôle a été long, très exigeant et demeure encore délicat aujourd'hui. Cette nouvelle démarche permet sans cesse de redéfinir la manière de travailler de chaque équipe au sein du Pôle, de mieux comprendre l'importance des interfaces entre les laboratoires et de rester toujours vigilant sur des points fondamentaux pour exercer notre profession dans les meilleures conditions qu'exige la sécurité de la prise en charge du patient.

¹ Slamon, Denis J, (Coll), « Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against Her-2 for metastatic breast cancer that overexpresses Her-2 », The New England Journal of Medecine, March 15, 2001 Vol. 344, No.11

Ainsi, le 15 novembre 2017, a été lancé sur le portail du Pôle le nouveau SGL appelé « Ariane », qui est fourni par la société Infologic. Cet outil a énormément transformé nos pratiques au sein du laboratoire puisque toute action entreprise sur le prélèvement biologique doit être tracée dans « Ariane » malgré une configuration qui n'est pas aisée et intuitive à ce jour. Tout en poursuivant des ajustements sur le logiciel, pour une meilleure adaptation aux exigences de travail, la maîtrise d' « Ariane » est pour tout le personnel encore compliquée.

Aussi, une nouvelle version de notre logiciel d'application de la GED, Ennov version 8 sera installée au cours du second semestre 2018, ce qui induit une phase délicate d'appropriation de la nouvelle version ce qui impose de prévoir une formation adaptée pour le personnel.

2. PRESENTATION DES CONCEPTS OPERATIONNELS

2.1 Les essais cliniques au laboratoire ACP

En 2003, la charge de mettre en place un circuit pour les premiers essais cliniques dans le laboratoire ACP m'a été confiée. Il est apparu rapidement l'importance de rédiger des documents pour chaque essai, nommé à présent : « Fiche ACP essai clinique », afin de clarifier les actions à mener tout au long du processus de l'analyse ACP par les différents acteurs. Pour cela, l'UGEC avec son équipe expérimentée d'ARC collabore étroitement avec le laboratoire. Une charte référencée a été rédigée sur le fonctionnement entre la DREH et l'ACP sur les responsabilités de chaque service.

Le nombre d'essai clinique a rapidement progressé chaque année. En 2017, sur l'Ensemble Hospitalier, le nombre de patients inclus dans un essai était de 1952, soit 14.4 % des patients pris en charge à l'Institut Curie. L'objectif à atteindre en 2020 est de 22% selon la DRCl.

Une fois le projet de l'essai validé institutionnellement, le promoteur est invité à le présenter lors de sa mise en place afin d'informer l'équipe investigatrice sur la conduite de l'étude. Les rôles des services partenaires au sein de l'Ensemble Hospitalier sont établis à ce moment. A la suite, l'essai est dit « ouvert » aux inclusions. Après l'accord du patient par un consentement signé, la phase de screening qui permet de valider ou d'invalider l'inclusion d'un patient est alors initiée.

Le tableau ci-dessous donne l'évolution du nombre d'études effectives sur le site de Paris et le nombre de patients inclus. Il renseigne également les échecs de screening correspondants aux patients qui ont signé un consentement mais dont les analyses biologiques lors de la phase de screening ont invalidé l'inclusion.

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Etudes	140	149	169	186	180	165	158	163
Inclusions	966	1158	1238	1699	1813	1566	1036	1134
Echecs de screening	147	73	39	65	107	81	138	243

Avec l'essor des thérapies ciblées et la nécessité de rechercher la présence de cibles moléculaires dans les tumeurs par différentes méthodes d'analyse, le taux d'échecs de screening est en constante augmentation. Cette activité de screening a un impact non négligeable au sein du laboratoire ACP.

La phase de screening est exigeante pour le laboratoire ACP pour plusieurs raisons :

- Elle doit être réalisée dans un délai contraint et elle est différente pour chaque essai
- Elle entraîne soit la réalisation d'exams supplémentaires pour confirmer ou infirmer des données biologiques, soit l'envoi d'un bloc tumoral FFPE en France ou à l'étranger pour des analyses centralisées avec un contrôle de cellularité tumorale réalisée par les pathologistes.

Ces deux paramètres sont des points de vigilance qui soulèvent des attentions particulières pour l'amélioration du circuit opérationnel des essais. Ces études concernent souvent les « essais de phases précoces » qui sont en augmentation croissante (25% de la totalité des essais cliniques).

Le développement croissant du nombre d'essais et l'intensification de l'activité de « screening » en respectant les échéances imposées, démontre l'importance d'investir encore davantage dans le processus des essais cliniques pour aider les équipes techniques et les pathologistes, ce qui renforce l'utilité de ce travail sur ce sujet d'étude.

A ce jour, une cinquantaine d'essais cliniques est gérée au laboratoire ACP, dont 78% sont exclusivement des prélèvements biopsies, 21% sont des pièces opératoires et des biopsies, enfin 4 % sont exclusivement des pièces opératoires.

2.2 Les méthodologies appliquées en qualité

L'analyse de risque a priori, selon la méthode **AMDEC**, a été l'outil support de ce projet. La méthode permet dans chaque domaine d'activité analysée de rendre compte des difficultés rencontrées et particulièrement sur les interfaces qui ont été choisies comme des lieux d'attention particulière pour ce projet. A chaque défaillance détectée, des conséquences et des causes sont définies. Une cotation basée sur la fréquence et la gravité de la défaillance est chiffrée. Une criticité brute est alors calculée et permet une cotation et une priorisation de la prise en compte de la défaillance. Plus ce score est élevé plus le risque est important. Pour chaque défaillance et son score associé, un plan d'action (PA) est défini par priorisation et mis en place afin d'éviter que cette défaillance ne se reproduise.

AMDEC **Analyse des Modes de Défaillance, de** **leurs Effets et de leur Criticité**



AMDEC

FMECA (Failure Modes, Effects and Criticality Analysis)

Pour suivre l'évolution et l'efficacité des actions, le modèle d'amélioration continue selon le **PDCA** (Plan, Do, Check, Act) schématisé par la roue de Deming a été choisi :

Planifier

- Améliorer le processus opérationnel des essais cliniques
- Faciliter la gestion des interfaces : UGEC, CRB, Immunologie clinique, Génétique

Faire

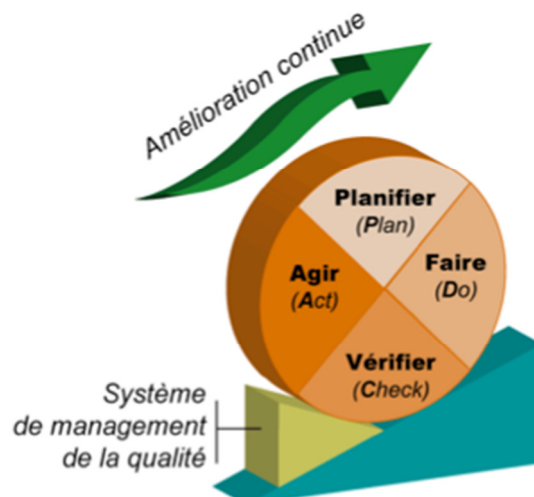
- Rédiger la procédure avec un logigramme et les documents associés
- Finaliser la fiche ACP essai clinique commune
- Réaliser la gestion des risques a priori selon la méthode AMDEC
- Identifier les plans d'actions avec un pilote et une échéance
- Se former à la nouvelle version d'Ennov, outil de la GED
- Participer à la formation « Sensibilisation recherche clinique »

Vérifier

- Participer à la réunion de la DREH et aux relais d'informations
- Participer au CREX Investigation
- Maitriser les indicateurs mis en place
- Analyser le nombre de non-conformités pré-analytique, le nombre de réclamations clients, les appels des préleveurs concernant les essais cliniques
- Réaliser un Audit du processus dans un second temps

Agir

- Former un suppléant technique en recherche clinique
- Mise à jour de toutes les fiches ACP des essais avec la nouvelle terminologie « Ariane »
- Création d'une structure pluridisciplinaire dédiée à la prise en charge des prélèvements en Recherche Clinique



Il convient désormais d'aborder plus concrètement les enjeux de la Qualité au sein du Laboratoire ACP, afin de mieux saisir les solutions qui ont été adoptées et adaptées pour améliorer la gestion opérationnelle des essais cliniques.

CHAPITRE II LES ESSAIS CLINIQUES FACE AUX ENJEUX DE LA QUALITE

1. DEMARCHES INITIALES : ACTIONS MENEES SUITE AU CREX DU 21 SEPTEMBRE 2017

Le Pôle de MDT a mis en place des Comités de Retour d'EXpérience » (CREX) qui réunit mensuellement les professionnels autour des dysfonctionnements rencontrés. Après une analyse collective du problème pour trouver les causes profondes de dysfonctionnement, des actions correctives ou préventives sont actées. Certains dysfonctionnements nécessitent l'invitation de l'ensemble des parties intéressées lors de CREX « Exceptionnels ».

Ainsi, suite au CREX « exceptionnel » du Pôle de MDT et de la DRCI du 21 septembre 2017 intitulé « *Organisation du circuit des prélèvements des essais cliniques* » au cours duquel, trois Non-Conformités Internes (NCI) de Biopathologie ont été analysées, trois actions se sont révélées indispensables. (Cf. annexe V). Ces actions ont été implémentées dans le Plan d'actions générales de l'Ensemble Hospitalier.

1.1 Formalisation du processus de prise en charge des essais cliniques (PA 15-05 450)

Ce plan d'action a été la formalisation du processus de la prise en charge des prélèvements en ACP dans le cadre des essais cliniques. La complexité des essais a imposé une vision plus large de l'activité au laboratoire. Avec l'expérience déjà acquise et des documents écrits mais non référencés, une procédure a été rédigée et des logigrammes ont été élaborés pour clarifier les différentes étapes successives à accomplir pour gérer les prélèvements de patients inclus dans les essais cliniques.

Avant qu'un essai clinique puisse être accepté au laboratoire, une phase de préparation a été définie, elle concerne la mise en place du circuit et des outils adaptés, la rédaction de la « Fiche ACP essai clinique » et l'information à transmettre à l'équipe ACP. La phase pré-analytique a été bornée entre la réalisation du prélèvement biologique dans le cadre de l'inclusion d'un patient pour un essai jusqu'à son enregistrement au laboratoire. La phase analytique commence donc du prélèvement enregistré jusqu'à la validation complète du cas.

A ce stade, je me suis focalisée sur la phase préparatoire, pré-analytique et analytique, ainsi la phase post-analytique n'a pas été développée et fera l'objet d'un ajout à la procédure lors de sa prochaine révision.

Suite à quelques réunions avec les services des interfaces, la procédure « Gestion des essais cliniques au laboratoire ACP » avec trois logigrammes distincts (Cf. annexes VI, VII et VIII) décrivant toutes les modalités du processus, a été finalisée et référencée dans la GED.

1.2 Harmonisation des pratiques entres sites (PA 15-05 452)

Ce plan d'action a permis d'harmoniser la « Fiche ACP essai clinique » sur le site de St Cloud et de Paris qui est un atout dans une démarche qualité pour s'accorder sur les bonnes pratiques structurelles et techniques. Après des entrevues et des approbations communes, un même document a été validé. A présent, chaque site possède un seul modèle et adapte le document selon les exigences de l'essai. Le type de document est un formulaire d'enregistrement, référencé (Cf. annexe IX). Il est à rappeler que cette fiche accompagne le prélèvement tout au long de son circuit, du lieu du prélèvement jusqu'au bureau du pathologiste responsable de l'interprétation du cas. Cette fiche informe toutes les personnes concernées (ARC, préleveur, manipulatrice de radiologie, technicien ACP, pathologiste, assistante médicale) et leur précisent l'ensemble des données et actions nécessaires pour une prise en charge optimale du prélèvement biologique (nombre de prélèvement, délai d'acheminement, respect du conditionnement, mode d'enregistrement, technique ACP, demandes d'analyses biologiques, respect des échéances).

Ainsi pour tout prélèvement dans le cadre d'un essai, la demande d'examen ACP, remplie par le clinicien et la fiche ACP pré-remplie par l'ARC, sont obligatoires et seront déposées au lieu défini du prélèvement. Selon les essais, cette fiche est complétée par le technicien ACP suite à l'action réalisée sur le prélèvement. Cette fiche ACP est scannée lors de l'enregistrement du prélèvement, sur le SGL « Ariane » dans le dossier informatique du patient pour permettre une traçabilité optimale. Elle accompagne le prélèvement, avec la demande d'examen ACP et la feuille d'enregistrement « Ariane » jusqu'à la validation complète du prélèvement. Par la suite, l'ARC par la consultation d' « Ariane », peut visualiser cette fiche pour obtenir des informations attendues par l'essai (date et heure du prélèvement, heure de congélation, de fixation en formol...). Ce document s'avère donc un référentiel essentiel pour chaque acteur agissant dans ce processus des essais cliniques en ACP.

1.3 Optimisation des fiches de transmission (PA 15-05 453)

Ce plan d'action a ainsi permis l'amélioration des fiches de transmission qui accompagnent le prélèvement à partir du laboratoire ACP vers les laboratoires destinataires (service d'Immunologie clinique et CRB). Une fois la réception et l'enregistrement du prélèvement au laboratoire ACP, selon les exigences de l'essai, de nouveaux conditionnements (prélèvements transformés) sont effectués (prélèvements congelés, prélèvements en milieu spécifique de conservation, prélèvement en formol).

Des fiches de transmission spécifique ont été perfectionnées selon certaines finalités : « tissus congelés », « tissus frais », « Sang-LCR-Moelle osseuse », « avec réacheminement », « blocs FFPE ».

Le type de document est un formulaire d'enregistrement, pré-rempli par l'ARC ou le préleveur, puis complété par le technicien ACP. Ce document accompagne le prélèvement transformé à sa destination. Le laboratoire destinataire complète également ce document en attestant la réception du prélèvement conformément à l'exigence de traçabilité. Ce document contient des données « source » utilisés par les ARC lors de leur travail de remontée des informations auprès des Promoteurs. Cependant il serait important d'envisager une transcription informatique de ces données.

L'application « Ariane » permet la création de feuille de transmission pour des prélèvements, ainsi cette fonctionnalité devrait être envisagée pour remplacer à termes ces feuilles de transmissions.

De plus, ce document engendre un questionnement important sur l'anonymisation. En effet, ces fiches de transmission sont utilisées par deux services différents mais complémentaires, le Pôle Investigation de la DREH où le nom du patient est obligatoirement connu pour des questions d'identité-vigilance et le Pôle Promotion de la DREH où l'anonymisation est une exigence réglementaire. Une réflexion sérieuse est en cours à ce sujet pour établir un procédé qui conviendrait à tous en respectant la réglementation en vigueur selon le Règlement Général sur la Protection Des Personnes (RGPD) applicable depuis le 25 mai 2018 (CNIL).

2. MAITRISE DES RISQUES

2.1 Gestion des risques

Selon la norme NF EN ISO 15189, sur la gestion des risques à priori, « *le laboratoire doit évaluer l'impact des processus de travail et défaillances potentielles sur la sécurité des résultats des examens et doit modifier les processus pour réduire ou éliminer les risques identifiés, et documenter les décisions et actions menées* »¹. Dans cette perspective l'outil utilisé pour décrypter les défaillances et analyser les risques éventuels a été la maîtrise des risques selon la méthode de l'AMDEC appliquée à la procédure des essais cliniques rédigée (cf. § 1.1.1). L'objectif a permis ainsi d'identifier les manquements de la gestion opérationnelle au sein du laboratoire ACP et particulièrement au niveau des différentes interfaces.

Certains domaines ont été étudiés :

- La matière concerne les prélèvements biologiques.
- Le matériel concerne les équipements et les exigences des essais
- Le milieu concerne l'environnement et les lieux
- La méthode concerne l'organisation, les procédures, la fluidité des flux...
- La main d'œuvre concerne la compétence du personnel du laboratoire ACP et celui des services destinataires (interfaces).

L'AMDEC a été réalisée selon un modèle de document institutionnel référencé dans la GED.

Avec l'expérience déjà acquise sur les problématiques rencontrées, pour chaque logigramme de la procédure des essais cliniques, un tableau a été constitué selon les phases suivantes : préparatoire, pré-analytique ou phase analytique. Ainsi trois tableaux ont été remplis et certaines défaillances examinées. L'effet et les causes de chaque défaillance ont été formulés.

Selon les critères de cotation, extrait du document institutionnel référencé (Cf. annexe X), une cotation sur la fréquence (F) et la gravité (G) est défini. C'est un choix institutionnel de la DQGR que le critère de détectabilité ne soit pas retenu. Une criticité brute est alors calculée (F x G) qui renseigne sur le niveau de criticité de la défaillance.

¹ « NF EN ISO 15189 », AFNOR, décembre 2012, chapitre 4.14.6, p 17

Par des échanges constructifs entre les personnes concernées sur les défaillances observées, les mesures de réduction des risques existants ont été confirmées par les différents acteurs. En conséquence des actions ont été proposées en concertation entre les parties intéressées.

Les résultats de la maîtrise de risques sur la gestion des essais cliniques au laboratoire ACP sont synthétisés en annexe XI, XII et XIII respectivement selon les logigrammes en annexe VI, VII et VIII. Afin de hiérarchiser les risques et de définir l'ordre de priorité des actions à mener, un récapitulatif, ci-dessous, a été alors composé.

Relevé de décisions et plans d'action suite à l'analyse de risque de la gestion des essais cliniques en ACP

Défaillances	Criticité brute	Actions correctives et/ou préventives	Pilote	Echéance	Modalité de suivi de la mise en œuvre et l'efficacité des actions	N° du PA
Délai court de la MEP	6	Envoi du manuel du laboratoire pour l'essai concerné	AB	A partir du 16/5/18	Relais d'informations aux réunions de service UGEC mensuels	2018-01
Absence d'organisation pour la préparation de la fiche ACP	9	Créer une check list pour aider la rédaction de la fiche de l'essai ACP	FH	juin 2018	Check list utilisée et remplie	2018-02
Délai trop long du cycle de signature pour la validation de la fiche ACP	12	Formation spécifique sur le cycle de signature sous Ennov nouvelle version	FH et IL	Oct 2018	Présence des pathologistes à la formation lors d'une réunion de service hebdomadaire	2018-03
Difficultés pour le préleveur de connaître les conditionnements des essais	9	Création d'un document « Instructions préleveurs »	FH et SL	Avril 2018	Relais d'information aux réunions de service imagerie médicale	2018-04
Inversion de la prise en charge au laboratoire ACP cytologie/extempo	8	Rédaction des fiches emploi et habilitation: poste enregistrement, poste technicien d'extempo, poste technicien cytologie	RG	Oct 2018	Documents appliqués dans la GED et habilitations du personnel	2018-05
Prise en charge tardive des prélèvements en RPMI	12	Formation d'un suppléant technique essai clinique	FH/RG	Nov 2018	1/Habilitation de la personne formée 2/Choix de deux indicateurs	2018-06
Retard de la demande de technique par le pathologiste	12	Création d'un document « Instructions pour les pathologistes »	FH/BS	Juillet 2018	Aux réunions de service ACP, relire la fiche ACP du nouvel essai par le pathologiste référent de l'essai	2018-07
Retard de la demande de technique pour l'envoi du bloc	12	Création d'une étiquette avec la mention pour « envoi bloc »	FH	Mars 2018	1/Nombre de relance des ARC de l'UGEC 2/Choix d'un indicateur	2018-08

AB : co-coordinatrice de la DRCI, BS : pathologiste référent qualité

FH : référent technique ACP essai clinique, IL : ingénieur qualité à la DGGR

2.2 Plans d'action

En outre, concernant l'ordre de priorité des plans d'actions à mener, normalement déterminé par la criticité brute, c'est finalement la disponibilité des acteurs qui a été l'un des facteurs essentiels de choix pragmatique pour la réalisation de ces actions.

2.2.1 Création de documents

La création de document a été l'une des priorités concrètes des plans d'actions engagés, comme précisé ci-dessous :

- Document « Instructions préleveurs » :

Ce document référencé a été appliqué à partir du 17/4/18. Ce plan d'action a été facilité par le service de l'imagerie médicale qui était très demandeur d'un document clair et précis pour faciliter les prélèvements. Ainsi, ce document a été réalisé sous forme de tableau permettant de formaliser et de synthétiser tous les conditionnements des prélèvements. (PA 2018-04)

- Document « Check list pour la mise en place d'un essai en ACP » :

Ce document référencé a été applicable le 14/6/2018. Pour vérifier l'ensemble des étapes de la phase préparatoire au laboratoire en vue du démarrage d'un essai, une liste de tâches a été rédigée. Elle renseigne tous les objectifs à atteindre pour que le laboratoire soit prêt à réceptionner un prélèvement d'un essai. Parmi les tâches répertoriées, l'accent a été mis particulièrement sur l'importance d'impliquer davantage le pathologiste en lien avec le référent essai clinique pour la rédaction de la fiche ACP essai clinique en respectant les délais et afin qu'il transmette à son équipe les informations nécessaires lors de l'arrivée d'un nouvel essai. (PA 2018-02, PA 2018-03)

- Document « Instructions pour les pathologistes » :

Ce document référencé a été appliqué le 5/7/18 et répond également à une volonté commune avec les pathologistes de rappeler clairement les points indispensables à vérifier pour le bon déroulement de la prise en charge des essais, tout au long du processus d'analyse : de l'échantillon en tissu frais, jusqu'à la finalisation complète du cas selon les exigences de l'essai. (PA 2018-07)

2.2.2 Présence et relais d'informations aux réunions de service et aux CREX Investigation

Pour améliorer la transmission des informations aux services partenaires et faciliter la gestion des interfaces en particulier avec la Recherche Clinique et l'imagerie médicale (lieu principal des prélèvements biopsiques des essais cliniques), ma présence aux différentes réunions de service a été largement constructive.

Ma participation au CREX Investigation a permis également de mener des échanges fructueux pour une meilleure compréhension de nos pratiques, et ce afin de mieux solutionner les dysfonctionnements rencontrés :

- Dans le Service d'Imagerie médicale :

Le 5 avril 2018, j'ai présenté le document « Instructions préleveurs » en version « fiche technique » et en version « affiche » et j'ai également rappelé les bonnes pratiques au sujet des conditionnements des prélèvements, des délais d'acheminements et des documents à remplir. (PA 2018-04)

- Au Pôle Investigation de la DREH :

Le 16 mars 2018, j'ai présenté la nouvelle fiche « ACP essai clinique » transposée à l'Ensemble Hospitalier.

Le 18 mai 2018, j'ai échangé sur l'amélioration des pratiques concernant la rédaction de la fiche ACP essai clinique. A présent, l'ARC référent de l'essai envoie dès que possible par mail le manuel du laboratoire qui détaille les modalités pratiques de l'essai pour faciliter et accélérer la rédaction de la fiche ACP (PA 2018-01)

Le 29 juin 2018, j'ai présenté la procédure finalisée « Gestion des essais cliniques au laboratoire ACP » et rappelé l'obligation de la conservation d'un bloc diagnostique au laboratoire. Dans le cas d'un envoi d'un bloc à l'UGEC, si un seul bloc existe, 1 HES et 10 lames Super Frost + sont conservées au laboratoire ACP. Cette donnée devra être intégrée lors de la prochaine révision de la procédure « Gestion des essais cliniques au laboratoire ACP ».

- Au CREX Investigation :

Le 25 mai 2018, concernant la NCI_RC-2018-0039 intitulé « Relances sur les demandes de blocs », notre mail explicatif a été envoyé par le service ACP afin d'informer les médecins du délai de 5 jours, entre le jour du prélèvement et celui de l'envoi du bloc pour éviter les relances inutiles dans ce laps de temps. La non-conformité a été clôturée par un mail du pathologiste référent Qualité, fin juin 2018. Le 6 juillet 2018 il n'a pas été observé de non-conformité concernant le laboratoire.

2.2.3 Participation aux formations

- Le 12 Juin 2018, j'ai suivi une formation proposée par la Recherche Clinique, intitulée « La Recherche Clinique : Sensibilisation » présentée par un ARC de la DREH sur le site de Paris. Cela a été l'occasion de revisiter et de préciser à nouveau les grands objectifs et les moyens mis en œuvre par la Recherche Clinique à l'Institut Curie et ainsi de mieux appréhender comment le laboratoire ACP peut soutenir et encourager ses équipes.

- En octobre 2018, en collaboration avec le service DQGR, j'organiserai une formation pour les pathologistes, sur la nouvelle version d'Ennov, le logiciel d'application de la GED, lors d'une réunion de service. (PA 2018-03)

- Le 27 septembre et le 9 octobre 2018, j'assurerai la formation initiale d'une personne suppléante « Technicien Essai Clinique ». (PA 2018-06)

- A la demande de l'UGEC, une formation sur « Ariane » doit être dispensée aux ARC, en collaboration avec le référent SGL du laboratoire ACP. (PA 2018-01)

3. VERIFICATION DES PLANS D' ACTIONS MIS EN OEUVRE

3.1 Choix des indicateurs

Afin d'observer l'efficacité de deux plans d'action 2018-06 et 2018-08, j'ai tenté de trouver des indicateurs pertinents. Selon le guide technique d'accréditation (GTA) en ACP au chapitre 4.14.7 : « La structure devra définir la stratégie permettant de lier la politique, les objectifs en découlant, et les indicateurs permettant de suivre ces objectifs. Les indicateurs relatifs aux points critiques techniques et les indicateurs liés aux objectifs généraux devront être suivis. L'évaluateur vérifiera l'adéquation des indicateurs définis avec les objectifs qualité ».¹

Ainsi, grâce à l'arrivée du nouveau SGL au laboratoire ACP, des requêtes présentées dans la copie d'écran ci-dessous ont été demandées au développeur, permettant ainsi de relever trois indicateurs décrits dans le tableau suivant :



Modèles de requêtes sur Ariane

Le délai d'enregistrement permettra de mieux évaluer le temps d'acheminement des prélèvements au laboratoire ACP ainsi que leur prise en charge.

Le délai de congélation renseignera sur l'action initiale du personnel technique pour transformer le prélèvement reçu et permettre sa transmission rapidement pour respecter les délais et la suite de l'action sur le prélèvement transformé par l'activité des laboratoires destinataires.

Le délai de la demande d'envoi du bloc à l'UGEC déterminera l'action du pathologiste pour faciliter l'envoi du bloc dans les délais impartis, qui est un facteur majeur dans le bon déroulement de l'étude pour la validation de l'inclusion ou la randomisation d'un patient.

¹ « Guide technique d'accréditation en ACP, Document SH GTA 03 Révision 00 », Cofrac, chapitre 4.14.7, p 20

Détails des trois indicateurs choisis pour évaluer le PA 2018-06 et PA 2018-08

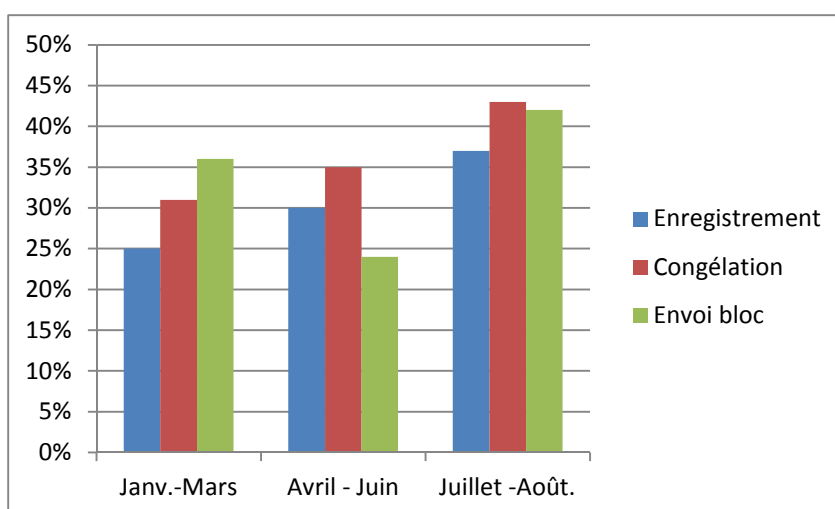
Indicateurs	Délai d'enregistrement	Délai de congélation	Délai de l'envoi du bloc
Champ de mesure	Temps entre la date et l'heure du prélèvement et la date et l'heure de l'enregistrement	Temps entre l'heure de l'enregistrement et l'heure de congélation	Temps entre la date et l'heure du compte-rendu histologique et la date et l'heure de demande de l'envoi du bloc
Norme réglementation	Norme ISO 15189 Processus pré-analytique § 5.4	Norme ISO 15189 Processus analytique § 5.5	Norme ISO 15189 Processus analytique § 5.5
Critère	Délai entre les deux temps	Délai entre les deux temps	Délai entre les deux temps
Objectif	Améliorer l'acheminement du prélèvement et sa prise en charge au laboratoire	Respecter le délai pour les services destinataires	Accélérer l'envoi du bloc à l'UGEC
Cible	50% des cas < 1h	50% des cas < 15 min	50% des cas < 1jour
Périodicité de la mesure	Trimestrielle	Trimestrielle	Trimestrielle
Méthode de calcul	Heure de l'enregistrement – heure du prélèvement	Heure de l'enregistrement – heure de congélation	Heure du compte-rendu – heure de la demande de l'envoi du bloc
Mode de recueil des données	Extraction informatique	Extraction informatique	Extraction informatique

3.2 Suivi des indicateurs

Le SGL « Ariane » permet une traçabilité sur toutes les actions réalisées tout au long de la prise en charge d'un prélèvement dans le processus ACP. Ainsi, il est apparu que les requêtes utilisées pour mesurer les indicateurs choisis sont des données brutes qui doivent être à nouveau ajustées. Cet ajustement est dû aux nombreuses références tracées dans le SGL pour chaque prélèvement, mais également au circuit complexe et spécifique des essais cliniques dans le circuit standard ACP.

Une seule extraction des données n'est pas suffisante pour obtenir le chiffre désiré. Il s'avère donc que ce mode de requête ne peut être utilisé aujourd'hui de manière rapide et doit donc faire l'objet d'un développement plus abouti.

Evolution des indicateurs de qualité



Rappel des cibles :

- Délai d'enregistrement : au moins 50% des cas enregistrés en moins d'1 h
- Délai de congélation : au moins 50% des cas congelés en moins d'1/4 h après enregistrement
- Délai envoi du bloc : au moins 50 % des cas envoyés en moins d'un jour après le compte rendu

L'amélioration du délai d'enregistrement et du délai de congélation montre une meilleure prise en charge initiale du prélèvement. La demande des laboratoires destinataires comme le CRB ou l'Immunologie clinique est ainsi satisfaite car ils reçoivent les prélèvements dans des meilleurs délais avec de surcroît une meilleure intégrité du prélèvement biologique.

Les résultats sur le délai de demande de l'envoi du bloc au second semestre s'expliquent certainement par le nombre élevé des nouveaux essais pendant cette même période qui demande sans cesse une phase d'appropriation des spécificités de l'essai pour l'ensemble des pathologistes. Cependant, les actions menées semblent produire des résultats significatifs.

Aussi, au cours de ce projet, un élément nouveau pourrait intervenir pour cet envoi. Certaines demandes de blocs à envoyer seraient des cas dont les données biologiques sont connues et ne demanderaient pas de contrôle diagnostic, seule la cellularité tumorale sur le bloc envoyé serait suffisante, ce qui accélérerait l'envoi. Il est à prévoir ainsi de nouvelles modalités pratiques en concertation avec les pathologistes pour rendre cette action efficace.

Ces indicateurs qui semblent positifs et cohérents seront à suivre régulièrement sur le long terme pour garantir le maintien de l'implication de l'ensemble du personnel du laboratoire ACP.

De plus, la surcharge de travail engendrée par la prise en charge des prélèvements des essais cliniques par l'équipe ACP n'est que très partiellement mesurée. Des indicateurs seront à développer. Idéalement un circuit indépendant du circuit diagnostic devrait exister. Un début d'amélioration sera possible avec le recrutement d'un pathologiste coordinateur des essais cliniques pour renforcer l'équipe avec du personnel dédié (techniciens, assistantes médicales, médecins)

Par ailleurs, d'autres indicateurs comme le nombre de non-conformités spécifiques sur les essais cliniques seront à mesurer. Une requête des non-conformités est déjà intégrée sur « Ariane » et devra être explorée pour qu'elle soit effective et facilement utilisée pour les essais cliniques.

Enfin, une évaluation par un audit est à planifier en fin d'année 2018 pour estimer davantage les impacts de l'ensemble des plans d'actions conduits.

4. RESULTATS DE LA DEMARCHE QUALITE

4.1 Résultats et interprétation

L'analyse de risques du processus selon la méthode AMDEC est un outil efficace et puissant. Il a confirmé, pour les essais cliniques, des constatations anciennes qui avaient fait malheureusement l'objet de peu d'initiatives. Ainsi des actions correctives et/ou préventives ont été davantage réfléchies et ciblées. Les modalités de suivi de leur mise en œuvre sont des données nouvelles à considérer et à appliquer régulièrement. Principalement, les indicateurs de qualité doivent être mieux appréhendés, en particulier leurs extractions facilitées sur le logiciel SGL « Ariane » pour une utilisation plus pratique et plus performante.

Dorénavant, ma présence régulière aux réunions de services et aux CREX Investigation de la Recherche Clinique est un atout majeur pour les transmissions et les relais d'informations adaptés.

Ainsi, il apparaît opportun qu'au moyen de tous ces éléments constitués au cours de ce projet d'étude, je puisse entreprendre la carte processus des essais cliniques en ACP afin de rendre ce travail plus accompli. Ce document est en cours d'élaboration (Cf. annexe XIV).

Cependant, je suis consciente que toutes ces actualisations seront à intégrer et à adopter au cours du temps par le personnel ACP, dans un contexte où le nouveau SGL impacte encore grandement l'organisation du laboratoire. Egalement, la phase post-analytique doit également, elle aussi faire l'objet d'une analyse approfondie.

Pour réaliser les transformations nécessaires en vue de l'accréditation, je remarque que les évolutions sont parfois délicates à mener puisque que de nombreuses interactions structurelles et humaines sont de véritables freins dans le bon déroulement du processus. Le circuit décisionnel exige des réflexions approfondies avec l'accord du chef de service, du pathologiste référent Qualité et de l'ensemble des pathologistes, en mesurant pleinement toutes les conséquences des résolutions.

Enfin, grâce à ce travail sur le circuit des essais cliniques, il est apparu clairement que le laboratoire ACP a une place centrale dans ce processus. En amont, le bloc opératoire et le service d'imagerie médicale sont des lieux où se réalisent les prélèvements. En aval, les laboratoires de Génétique, du CRB, de l'Immunologie-clinique, reçoivent les prélèvements transformés ou conditionnés. Dans ce contexte, il est judicieux de mesurer la place stratégique, prépondérante et centrale du laboratoire ACP en exerçant son rôle dans les meilleures conditions possibles au sein d'une structure conforme en sécurité et en moyens, et nécessitant de fait un personnel suffisant et convaincu de la démarche qualité.

4.2 Recommandations

En outre, il est à préciser que certains essais demandent des applications nouvelles hors du cadre usuel de l'ACP, compliquant l'organisation de la prise en charge : nouvelles techniques, nouveaux anticorps à mettre au point, enregistrement de clichés accessibles à certains utilisateurs...

Ces adaptations particulières ajoutent un surcroît de travail technique et organisationnel pour l'ensemble du laboratoire ACP. En conséquence, le pathologiste et le référent Essai Clinique doivent s'ajuster pour répondre aux mieux à ces nouvelles exigences. De même, l'implication du personnel dans ce processus des essais cliniques en ACP demeure insuffisante. C'est pourquoi, une suppléante technique est en formation en septembre 2018 et la présence d'un coordinateur pour la prise en charge biologique des essais cliniques au laboratoire ACP est une perspective sérieuse à concrétiser dans les prochains mois.

Par ailleurs, la création d'une unité spécifique, tant technique qu'analytique et dédiée aux essais cliniques, en regroupant l'ACP, la Génétique et l'Immunologie-clinique, serait très bénéfique pour répondre aux enjeux de demain, comme le préconise la Revue de Direction de l'Institut Curie en 2017, telle qu'évoquée au début de cette étude.

CONCLUSION

En utilisant les moyens appropriés de la Qualité et de la Gestion des Risques, j'ai été très soucieuse de décliner dans cette étude, toutes les connaissances acquises pendant cette année de formation en utilisant les méthodes appropriées de l'Assurance Qualité, notamment en m'appuyant sur la norme NF EN ISO 15189. Un grand travail de conceptualisation a été réalisé. En outre, la rédaction de la procédure de la gestion des essais cliniques en ACP a été un travail majeur pour formaliser et légitimer toutes les activités induites. La gestion des risques a mis en lumière la complexité du processus et a ainsi dégagé les principaux axes d'amélioration. Les premiers plans d'action ont suscité de nouvelles prises de conscience et de réels éléments d'appropriation, bien que le parcours reste encore long et fragile.

Ce travail a suscité de nombreuses démarches et je suis consciente qu'il puisse en résulter une approche trop élargie en apparence, mais rendue nécessaire pour mieux saisir le rôle capital du laboratoire ACP dans le cadre de l'amélioration progressive de la gestion des essais cliniques. Mais cette étape apparaît également gage d'un approfondissement réel de toutes les composantes de l'activité des essais cliniques de l'ensemble hospitalier, et ce afin de conforter une maîtrise complète et concrète des exigences et des objectifs de la Qualité.

Les services des interfaces ont été sensibles à mes sollicitations constructives, ce qui démontre que l'engagement initié en matière de Qualité et Gestion des Risques s'avère décisive pour la cohésion d'ensemble. De même, l'application actuelle de la norme ISO 9001 au sein de la Recherche Clinique aura une influence déterminante dans la poursuite de notre démarche collective pour intégrer toutes les exigences de la Qualité.

A terme, j'espère que ce travail facilitera la mise en place de l'accréditation NF EN ISO 15189 du laboratoire ACP par mon implication constante à l'application des exigences de la Qualité, et que cette étude contribuera modestement à éclairer les décideurs.

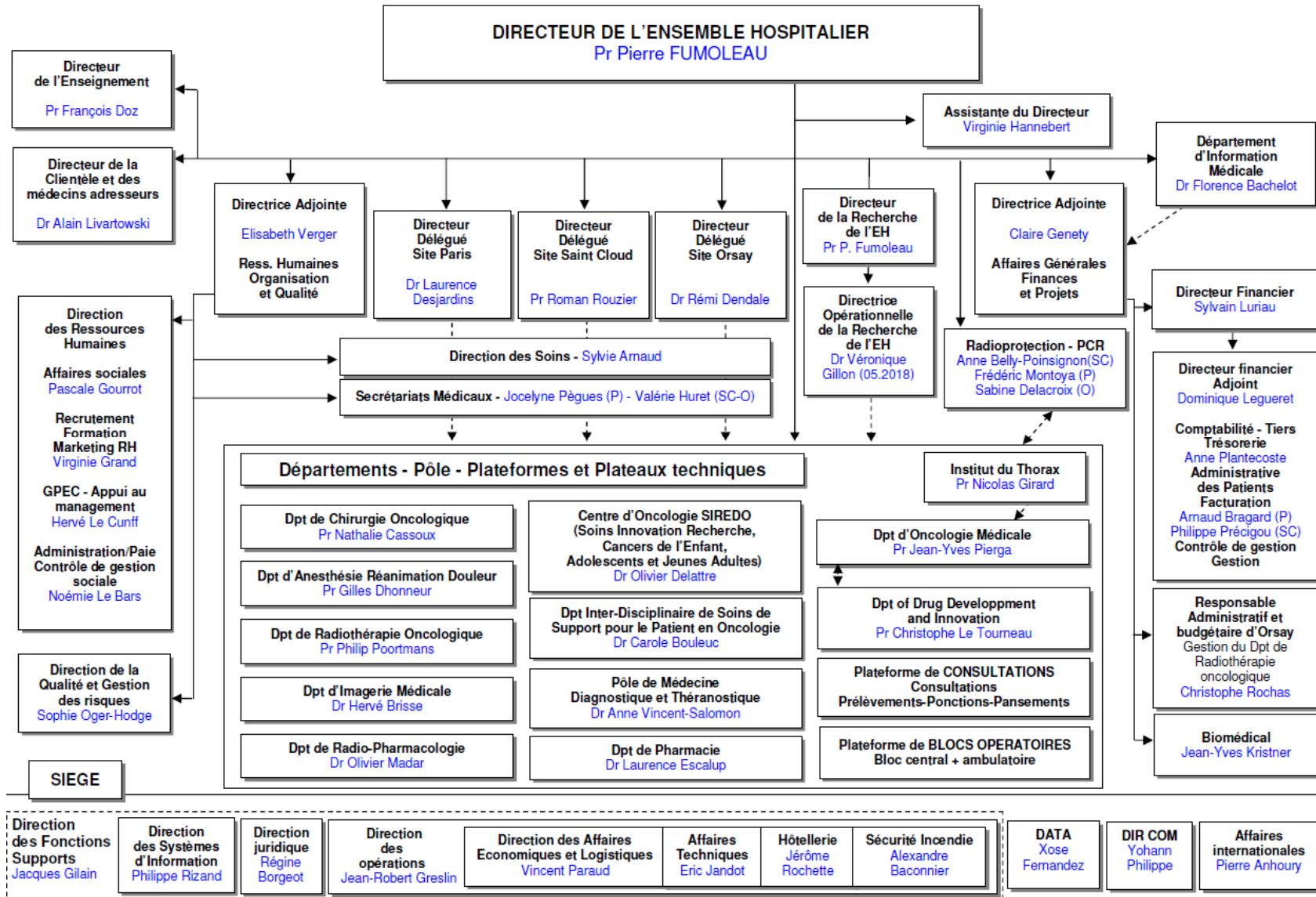
BIBLIOGRAPHIE

- Goupillon, Catherine, « Communiqué de presse MC21 le projet d'établissement de l'Institut Curie pour franchir une nouvelle étape dans la lutte contre le cancer », Institut Curie, Pôle Communication, janvier 2017, p 2
- « Projet médical de l'Ensemble Hospitalier 2015-2020 », Institut Curie, Pôle Communication, mars 2016, p 36
- Lhermitte, Isabelle, « Revue de Direction du Pôle MDT année 2017 », Institut Curie, DQGR, février 2018, p 54
- Oudar, Nathalie, « Qui sommes-nous ? Notre histoire », Institut Curie, Pôle Communication, 31 mars 2017, p 2
- <https://www.hopital.fr/Vos-dossiers-sante/Prises-en-charge/Recherche-clinique>
- Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur de médicaments à usage humain, JORFF n°277, 30 novembre 2006, texte n°64
- Décision du 16 novembre relatif aux recherches impliquant la personne humaine , JORFF n°267, 17 novembre 2016, texte n°27
- « Guideline for good clinical practice E6(R2) », EMA/CHMP/ICH/135/1995
- « Réunion de manager », Institut Curie, DREH, ISO 9001 DREH, 15-16 décembre 2016, p 7
- « Démarche Certification ISO 9001 en Recherche Clinique », Institut Curie, DRCI-DQGR, septembre 2016, p 12
- Slamon, Denis J, (Coll), « Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against Her-2 for metastatic breast cancer that overexpresses Her-2 », The New England Journal of Medecine, March 15, 2001 Vol. 344, No.11
- « NF EN ISO 15189 », AFNOR, décembre 2012, chapitre 4.14.6, p17
- « Guide technique d'accréditation en ACP, Document SH GTA 03 Révision 00 », Cofrac, chapitre 4.14.7, page 20

ANNEXES

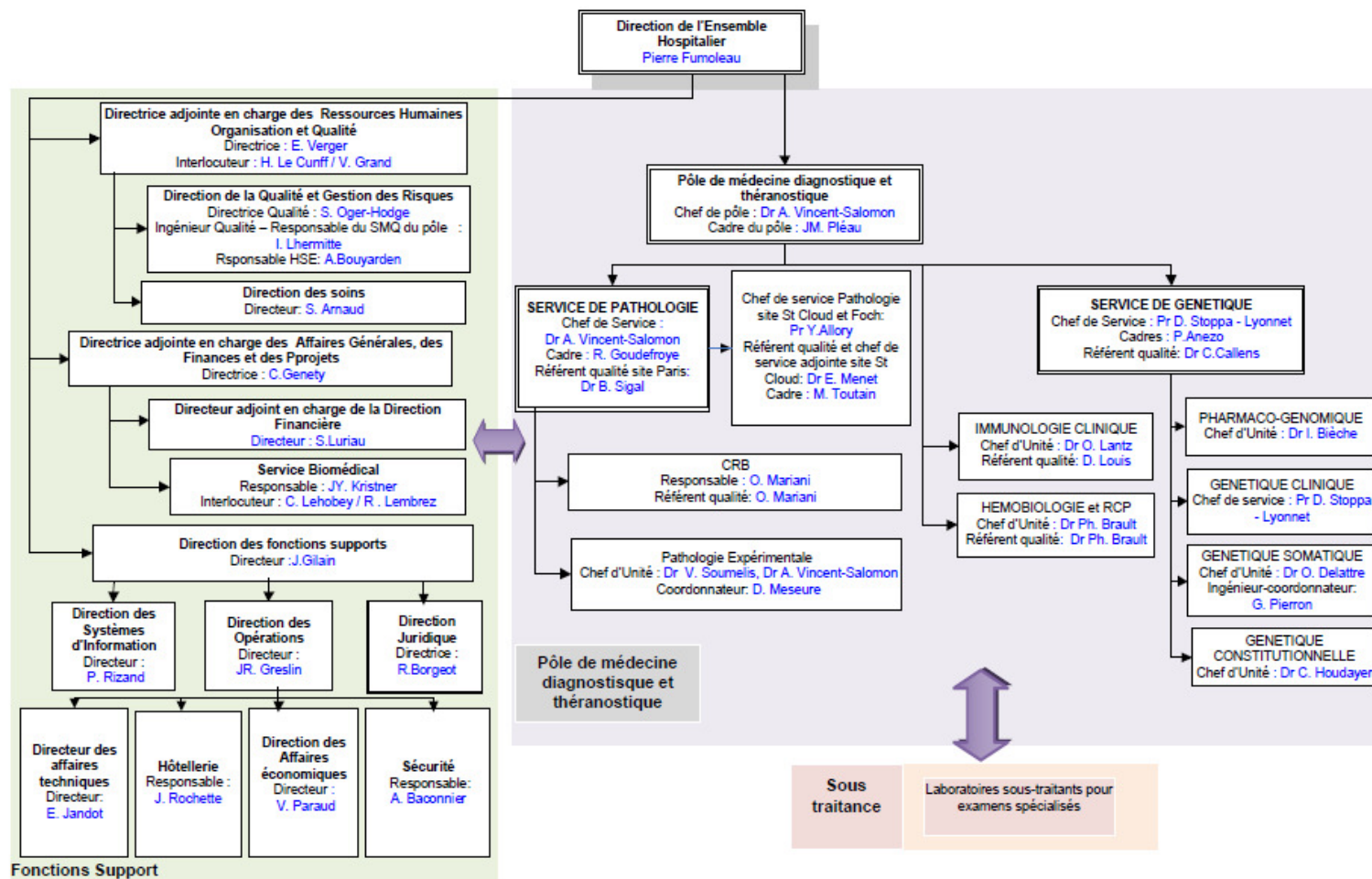
Annexe I	Organigramme de la Direction de l'Ensemble Hospitalier de l'Institut Curie
Annexe II	Organigramme du Pôle de Médecine Diagnostique et Théranostique
Annexe III	Cartographie des processus du pôle de Médecine Diagnostique et Théranostique
Annexe IV	Cartographie des processus de la Recherche Clinique
Annexe V	Plan d'action suite au CREX du 21 septembre 2017
Annexe VI	Préparation de la documentation et des informations relatives à un nouvel essai
Annexe VII	Phase pré-analytique : circuit du prélèvement : de la prescription à l'enregistrement
Annexe VIII	Phase analytique : prise en charge au laboratoire ACP
Annexe IX	Fiche ACP essai clinique sur l'Ensemble Hospitalier
Annexe X	Tableaux extraits de la Matrice de cotation et hiérarchisation des risques
Annexe XI	Méthode AMDEC appliquée au logigramme 1 : phase préparatoire
Annexe XII	Méthode AMDEC appliquée au logigramme 2 : phase pré-analytique
Annexe XIII	Méthode AMDEC appliquée au logigramme 3 : phase analytique
Annexe XIV	Carte des processus des essais cliniques en ACP

Annexe I : Organigramme de la Direction de l'Ensemble Hospitalier de l'Institut Curie

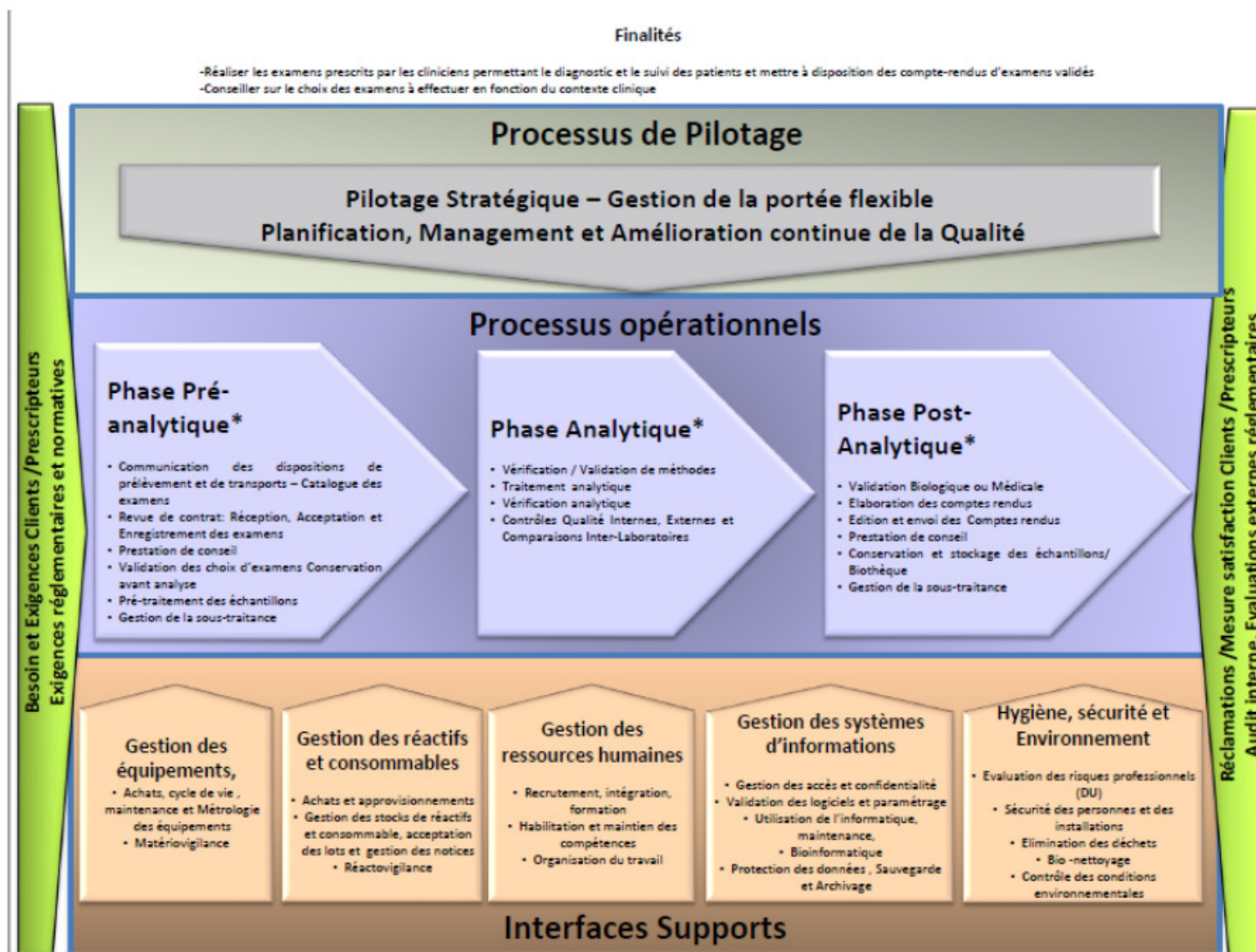


Annexe II : Organigramme du Pôle de Médecine Diagnostique et Théranostique

ORGANIGRAMME DU POLE DE MEDECINE DIAGNOSTIQUE ET THERANOSTIQUE



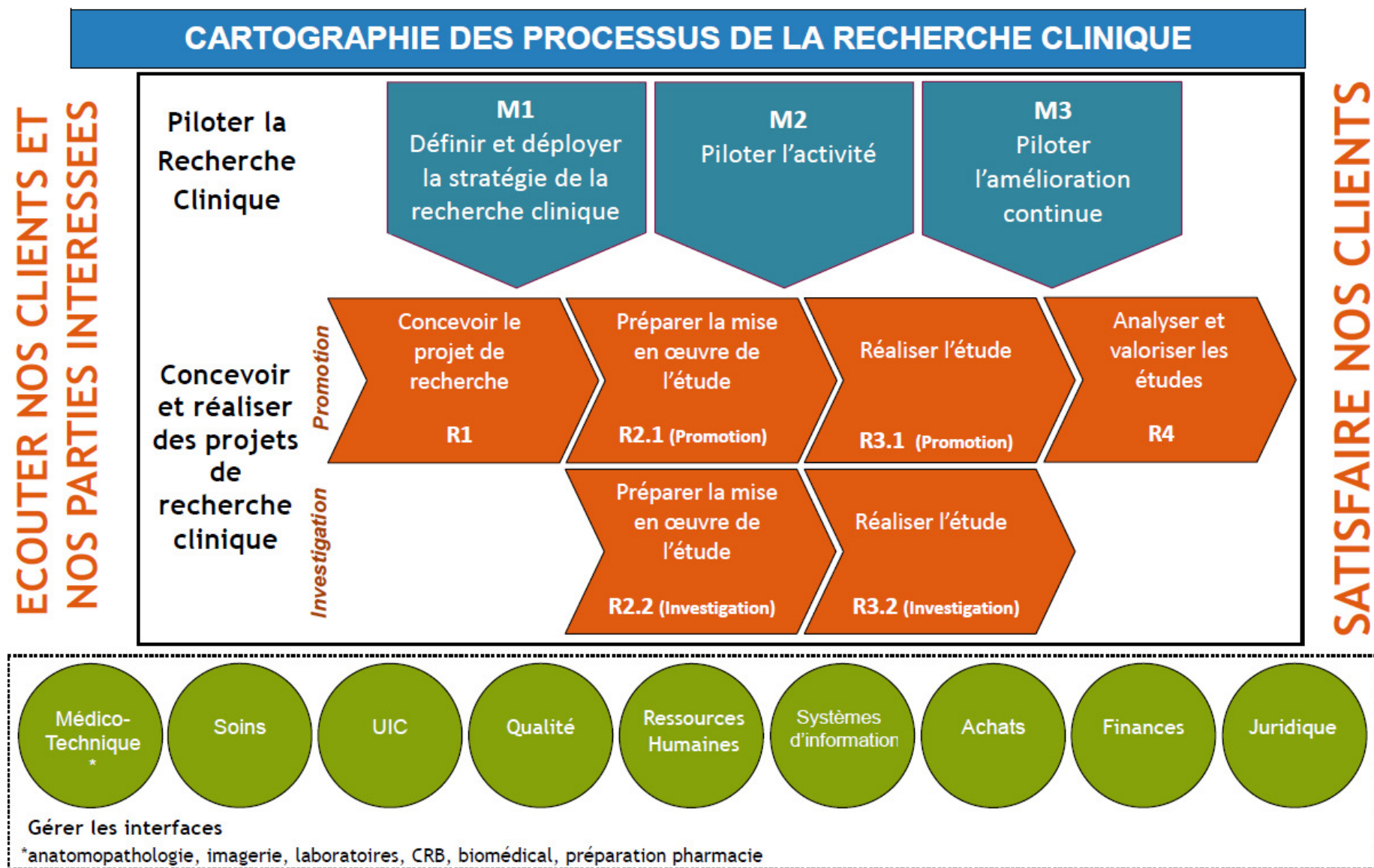
Annexe III : Cartographie des processus du pôle de Médecine Diagnostique et Théranostique



Besoin et Exigences Clients / Prescripteurs
Exigences réglementaires et normatives

Réclamations / Mesure satisfaction Clients / Prescripteurs
Audit interne, Evaluations externes réglementaires

Annexe IV : Cartographie des processus de la Recherche Clinique



Annexe V : Plan d'action suite au CREX du 21 septembre 2017

IC - 009561 - 000

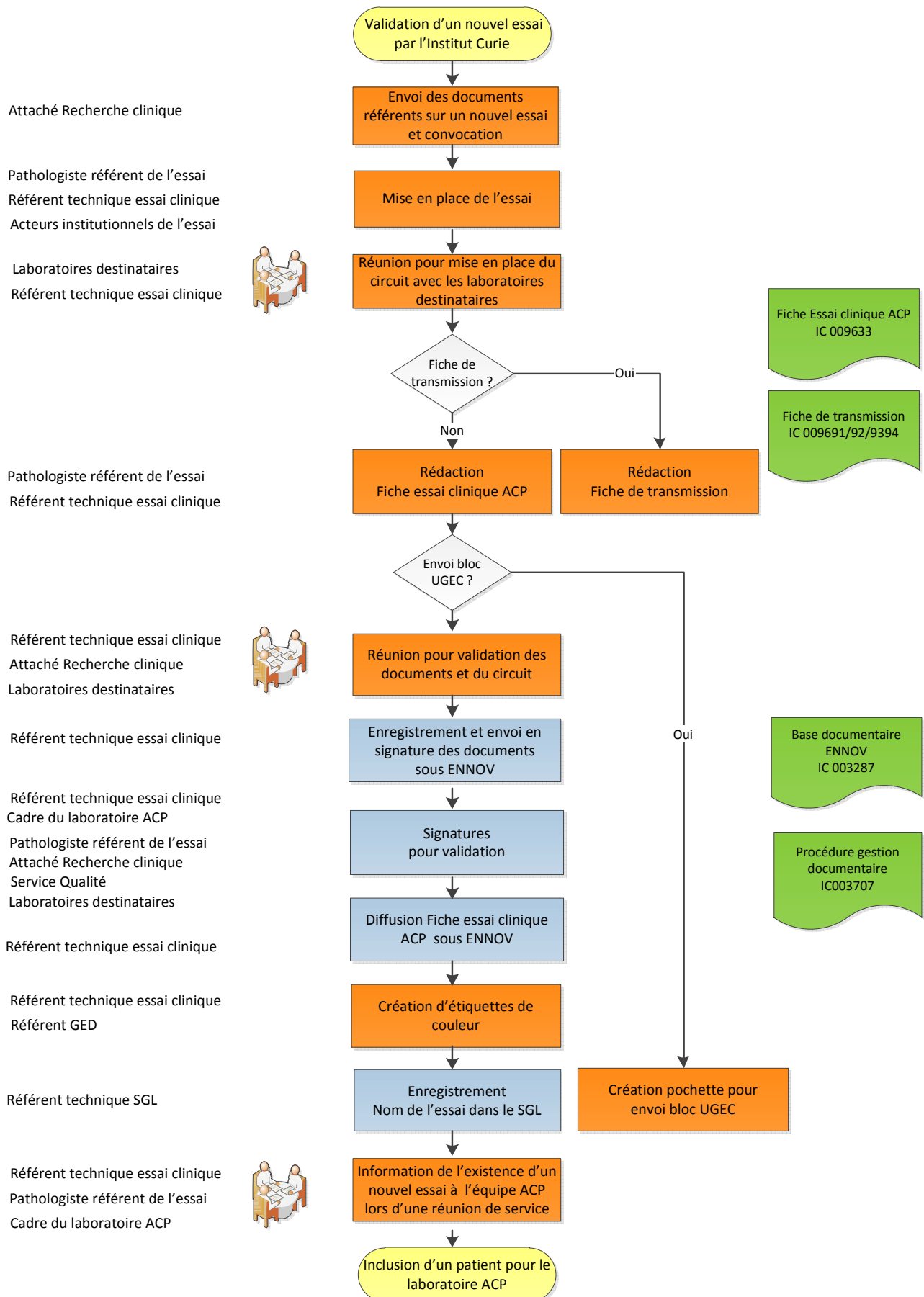


Formulaire d'enregistrement applicable sur l'entité Ensemble hospitalier

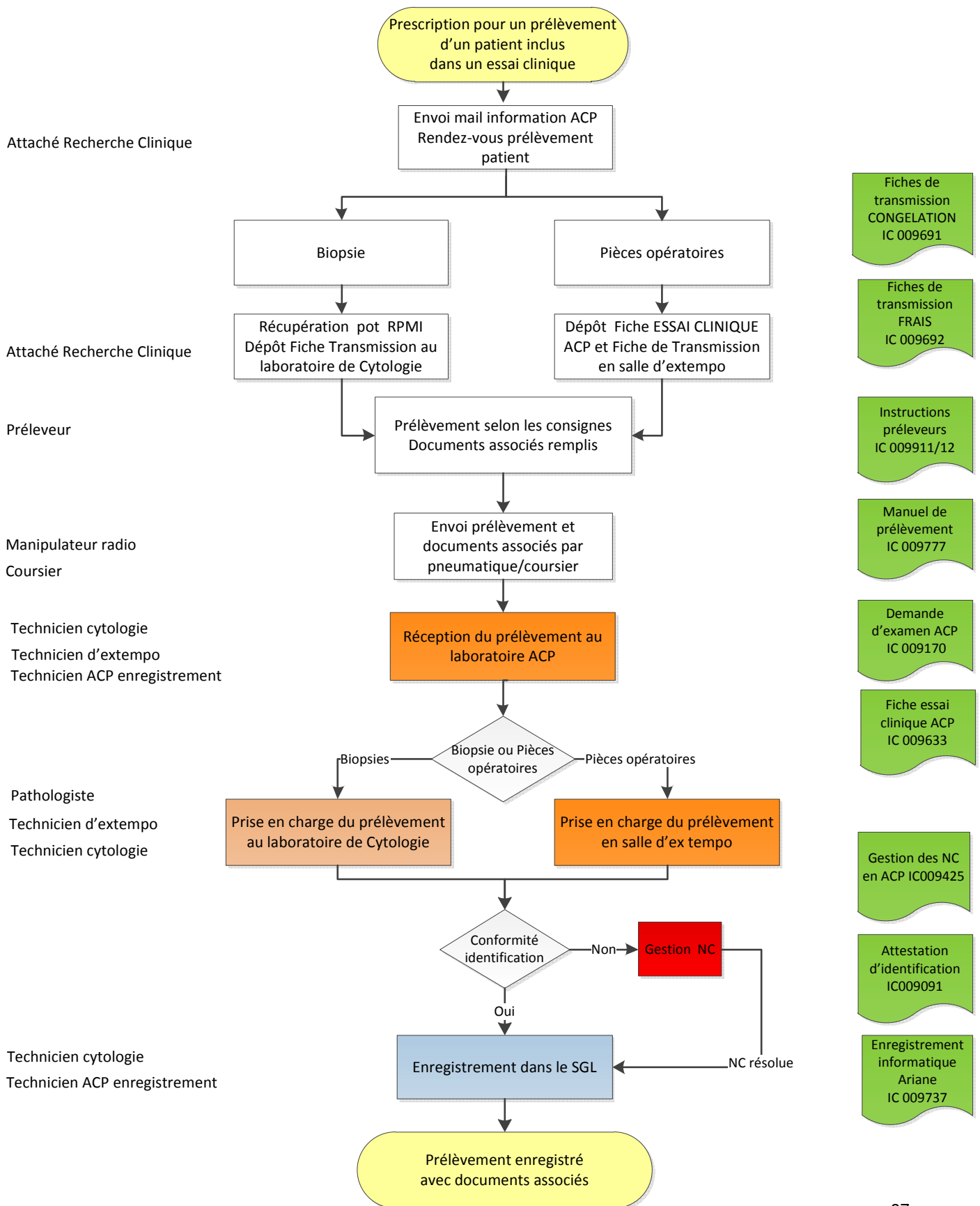
3. Relevé de décisions et Plan d'actions associés

Analyse des causes	Objectif ou résultat attendu	Actions correctives et/ou préventives	Pilote ou responsable de l'action	Echéance	Modalités de suivi de la mise en œuvre et de l'efficacité des actions	N° du Plan d'actions
Implication tardive des intervenants par rapport à la mise en place de certains essais cliniques engendrant une « non information » des différents acteurs impliqués et une organisation incomplète.	Anticiper l'organisation en amont de la mise en place des essais cliniques avec l'ensemble des acteurs concernés	Trouver une ou des actions permettant la mise en place et l'information de l'ensemble des acteurs impliqués sur le pôle de médecine diagnostique et théranostique (piste possible logiciel « POESIE », sensibilisation des porteurs de projets...)	Anne Blondel Et Karine Venanzi		Suivi des NCI de Biopathologie traçant ce type de dysfonctionnement	
Pas de formalisation de l'organisation de la prise en charge des essais cliniques de manière globale (appel à projet, organisation pôle de recherche clinique et pôle MDT, circuit des prélèvements, NC...)	Clarification des différentes étapes, du rôle et de la responsabilité des différents acteurs	Procédure ou mode opératoire permettant de connaître l'enchaînement des activités (ARC, préleveur, transport, Pôle), les acteurs impliqués, les attendus (fiches d'accompagnement), les lieux de prélèvements, les différents types de transport, les différents circuits à l'intérieur du pôle de médecine diagnostique et théranostique ... Décision prise que l'ARC laisse en pathologie les fiches d'accompagnement « tissulaires » et non plus sur le lieu de prélèvement. Charge à la pathologie de mettre les infos et transmettre avec le prélèvement.	B.Sigal F.Hamel (en concertation avec A.Blondel et /ou ARC)	01/2018	Diffusion sur Ennov et prise de connaissance et application par l'ensemble du personnel concerné + Audit interne processus pré-analytique	PA 15-05 450
Trop de supports à remplir accompagnant les prélèvements	Simplification maximum des supports (deux feuilles uniques et spécifiques pour chacun des essais cliniques) : -Fiche « spécifique » essais clinique prélèvement « tissulaire » contenant l'ensemble des informations (Prélèvement, circuit, horaire de prise en charge de prélèvements pour le pôle... (annexe 2) -Fiche d'accompagnement « spécifique » essais clinique prélèvement « tissulaire » et/ou « sanguin » (annexe 5)	Etendre les fiches spécifiques essais clinique prélèvement « tissulaire » sur l'ensemble des essais sur le site de St Cloud	E.Menet	01/2018	Diffusion sur Ennov et prise de connaissance et application par l'ensemble du personnel concerné + Audit interne processus pré-analytique	PA 15-05 451
		Fiche « spécifique » essais clinique prélèvement « tissulaire » 1- Identifier plus clairement les horaires de prise en charge par le pôle au moment de la révision ou de la création de nouvelles fiches. 2- Intégrer l'ensemble des informations indispensables aux ARC contenus sur un autre support (ex : annexe 3) à la fiche spécifique 3- Intégrer l'ensemble des informations contenus dans les fiches de circulation ACP (ex : annexe 4) à la fiche spécifique ou à la fiche d'accompagnement	F.Hamel E.Menet	01/2018	Audit interne processus pré-analytique	PA 15-05 452
		Formaliser un masque de fiche d'accompagnement des prélèvements essais clinique prélèvement « tissulaire » et « sanguin » distinctif en terme de "circuit" Il sera ensuite utilisé par les ARC pour y ajouter les spécificités de chaque étude	F.Hamel (GT : O.Mariani D.Louis B.Olichet B.Guery V.Fournier)	11/2017	Diffusion sur Ennov et prise de connaissance et application par l'ensemble du personnel concerné + Audit interne processus pré-analytique	PA 15-05 453

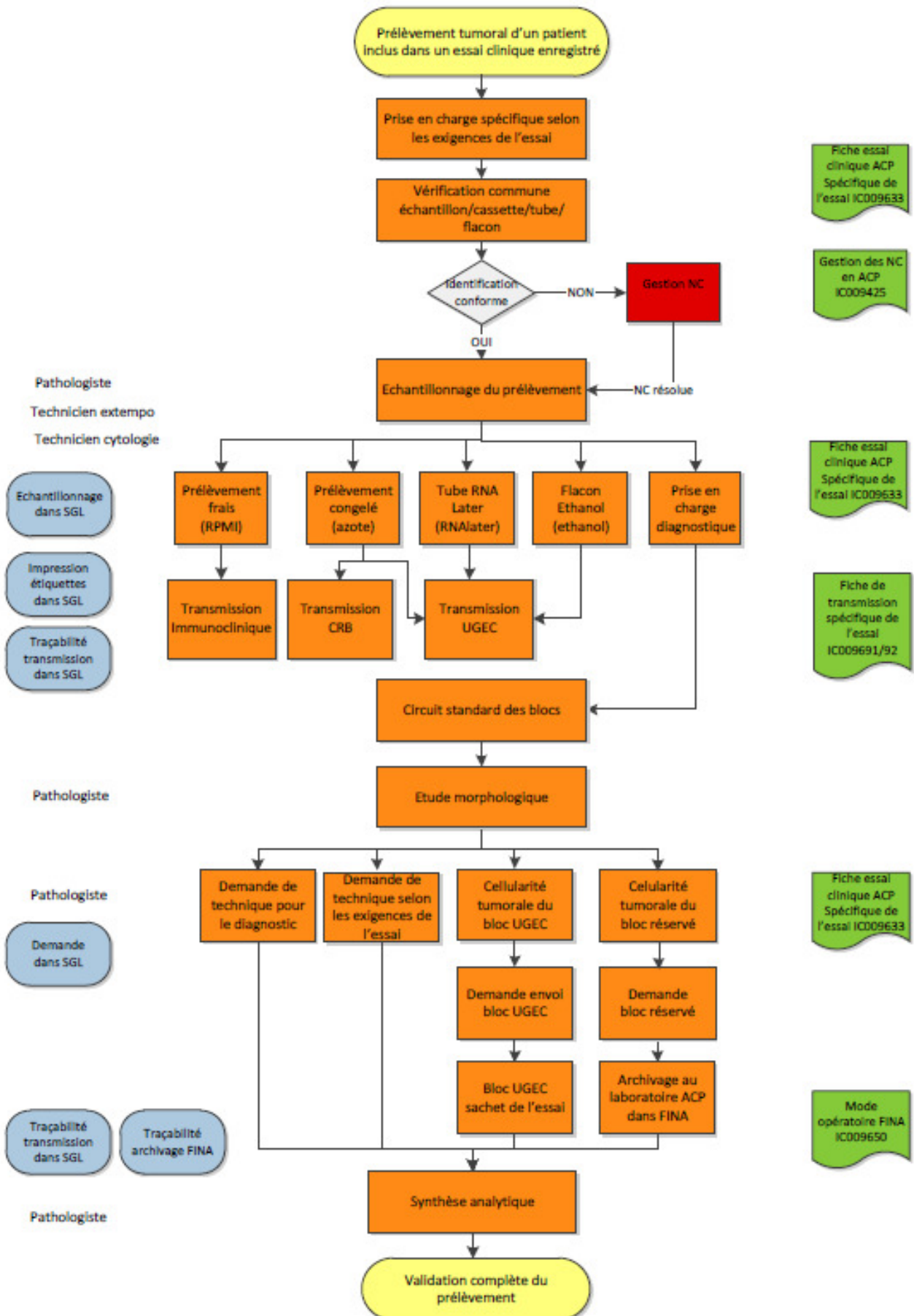
Annexe VI : Préparation de la documentation et des informations relatives à un nouvel essai



Annexe VII : Phase pré-analytique : circuit du prélèvement : de la prescription à l'enregistrement



Annexe VIII : Phase analytique : prise en charge au laboratoire ACP



Annexe IX : Fiche ACP essai clinique sur l'Ensemble Hospitalier

IC - 009633 - 001

Formulaire d'enregistrement applicable sur l'entité Ensemble hospitalier



FICHE ACP ESSAI CLINIQUE

Objet :

ARC
Investigateur
Pathologiste référent
Assistante médicale/Technicien

NOM
NIP
Etiquette Patient/Flacon

Date et heure de Prélèvement :

N° inclusion :



CONSIGNES PRELEVEUR	MATERIEL	CONDITIONNEMENT
	Biopsies <input type="checkbox"/> Pièces opératoires <input type="checkbox"/>	Nombre de prélèvements Nature de la lésion (Tumeur, Sain ou Métastase) Conditions spécifiques (RPMI, congélation, appositions, RNA Later) A transmettre au laboratoire de Pathologie immédiatement sinon appeler le pour faciliter l'acheminement

CONSIGNES POUR LE SERVICE DE PATHOLOGIE	ENREGISTREMENT	
	<ul style="list-style-type: none"> - Signataires : Approbateur : médecin du jour - Mots clés : cocher le nom de l'essai - Echantillonnage : contenants, référence 	
	Scanner ce document une fois rempli* (Informations pour l'ARC)	
	MACROSCOPIE	
	A partir des prélèvements <i>frais ou en RPMI</i> , <ul style="list-style-type: none"> - Fixation Formol pour l'étude - Congélation pour l'étude à - 80°C - Fixation Formol diagnostic - Si matériel suffisant : tube CRB 	Informations pour l'ARC Heure de mise en Formol : Nbre biopsie : ... Durée de la fixation : Date de mise en Ethanol : Heure de mise en Ethanol : Heure de congélation : Heure tube RNALater : Nbre biopsie : ... Date/Heure préparation bloc paraffine :
	TECHNIQUE	
	Pour le service ACP <ul style="list-style-type: none"> - Coupe : nombre et épaisseur - HES - IHC - Protocoles de coupe spécifique 	A transmettre Bloc choisi par le médecin Congélation Lames blanches Lames SF +
MEDECINS		
<ul style="list-style-type: none"> - Compte-rendu histologique standard - Etudes IHC complémentaires si nécessaire - Compte-rendu de <u>cellularité</u> lors de l'envoi du bloc - Demande Technique, choix du bloc, « P-2^{ème} intention », « bloc à transmettre », « Ajouter », « Commentaires » : « UGEC-nom de l'étude » 		

! Ce document rempli, scanné est mis au verso de la feuille d'enregistrement du prélèvement qui comporte l'étiquette de couleur de l'essai !

Date d'application : 19/04/2018

1 - 1

Annexe X : Tableaux extraits de la Fiche technique référencée : Matrice de cotation et hiérarchisation des risques

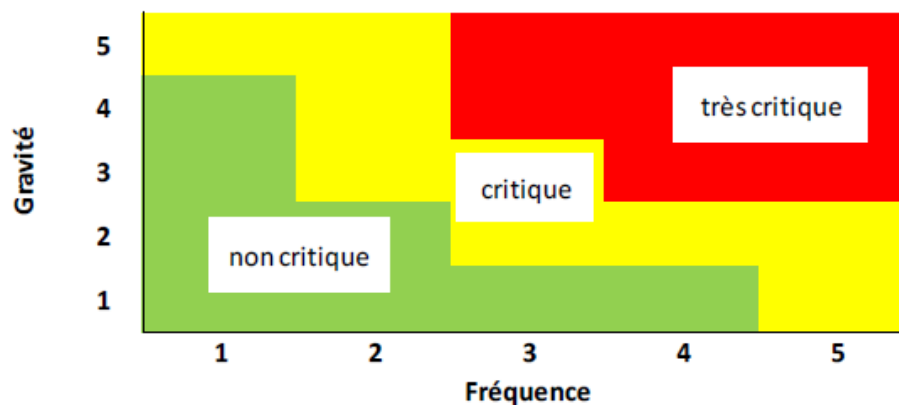
➤ Echelle de gravité des conséquences (G)

Niveau	Gravité	Exemple
1- Mineure	Conséquences mineures sans préjudice	Retard simple Retard de livraison ou de réalisation d'une prestation sans conséquence Défaut mineur n'affectant pas la qualité du produit ou son utilisation
2- Significative	Incident avec préjudice temporaire	Retard avec désorganisation de la prise en charge Retard de livraison ou de réalisation d'une prestation avec conséquences Dégradation ponctuelle de la qualité du produit / prestation
3- Majeure	Incident avec impact	Report ou prolongation anormale de l'hospitalisation Perte de fonction transitoire Arrêt temporaire (courte durée) de la réalisation du produit ou d'une prestation Dégradation persistante de la qualité du produit / prestation
4- Critique	Conséquences graves	Ré-intervention, Incapacité partielle permanente Arrêt prolongé de la réalisation du produit/prestation
5- Catastrophique	Conséquences très graves	Invalidité permanente, séquelles graves, décès Erreur de résultat biologique Prestation non-réalisée / irréalisable

➤ Échelle de fréquence d'apparition des causes (F)

Niveau	Fréquence d'apparition
1- Très rare	La cause ne s'est jamais produite ou ne s'est produite qu'une fois sur plusieurs années
2- Rare	Au moins 1 fois / an
3- Occasionnel	Au moins 1 fois / mois
4- Fréquent	Au moins 1 fois / semaine
5- Très fréquent / Habituel	Au moins 1 fois / jour

Matrice de criticité brute



Annexe XI : Méthode AMDEC appliquée au logigramme 1 : préparation de la documentation et des informations relatives à un nouvel essai

	Description de l'Activité	Mode de défaillance	Effets de la défaillance	Causes de la défaillance	Cotation			Mesures de réduction des risques existantes	Actions à mettre en œuvre	Pilote	Délai
					F	G	Criticité Brute				
		Quels sont les dysfonctionnements, les risques qui peuvent apparaître à cette étape ?	Si ces risques apparaissent, quelles seront les conséquences ?	Pourquoi / A cause de quoi ces risques sont-ils apparus ?				Quels sont les moyens actuellement mis en place pour prévenir ces risques ?			
Matière	Préparation de la documentation et des informations relatives à un nouvel essai	Délai trop court de la convocation de la mise en place d'un nouvel essai	Retard dans le circuit de préparation de la documentation	*Manque d'informations par le promoteur pour les ARC. *Variabilité des essais *Disponibilité du Manuel des prélèvements tardif	3	2	6	Dialogue étroit entre référent essai clinique et l'ARC	*Rendez-vous AB *Revoir charte IC008594 *5 jours ouvrés mail UGEC pour MEP *Mail systématique de FH suite mail MEP pour fiche et manuel	AB	16/5
Méthode		Absence d'organisation précise pour l'élaboration de la fiche essai clinique pour le laboratoire ACP	*Erreur de prise en charge *Retard de la validation de la fiche	Manque de temps du référent essai clinique et d'organisation	3	3	9	*Consacrer plus de temps sur les documents transmis *Valider les étapes de la fiche essai clinique	Créer une check liste pour aider à rédiger la fiche essai clinique de manière efficace	FH	Mai
		Le délai du cycle de signature de la fiche sous Ennox est souvent trop long	*Retard dans la validation de la fiche *Fiche non applicable lors de la 1ere inclusion	Mauvaise connaissance du pathologiste sur le cycle de signature sous Ennox.	4	3	12	Pour le référent essai clinique : *Relance sur Ennox *Suivi régulier *Accompagne le pathologiste dans l'utilisation d'Ennox	Formation spécifique sur le cycle de signature sous Ennox par FH ou IL	FH IL	6/9/18
Main d'œuvre		Absence du pathologiste à la réunion de la mise en place	*Peu de concertation pour l'élaboration de la fiche *Erreurs et donc modifications successives de la fiche	*Temps et délais difficile pour se libérer *Implication tardive et non harmonisée des pathologistes	4	3	12	Rappel et étroite collaboration du référent essai clinique avec le pathologiste	*Organiser une réunion pour décider ensemble du contenu de la fiche *Utiliser la check list *Envoi au pathologiste référent les documents initiaux : présence ou non à la MEP	FH BS	réunion service ACP
	Méconnaissance d'un nouvel essai par tout le personnel du laboratoire ACP	Mauvaise prise en charge du prélèvement lors des premières inclusions	Implication non homogène de l'ensemble du laboratoire ACP au sujet des essais cliniques	3	4	12	*Annonce trop sommaire en réunion équipe technique et pathologistes d'un nouvel essai *Présence étroite du référent essai clinique lors des premières inclusions	*Formaliser davantage la présentation en réunion *Le pathologiste référent, le référent EC ou le cadre présente le nouvel essai avec la fiche ACP (prise connaissance des exigences de l'essai)	FH BS RG	réunion service ACP	

AB : co-coordinatrice de la DRCl, BS : pathologiste référent qualité, FH : référent technique ACP essai clinique
IL : ingénieur qualité à la DGGR, RG : cadre du laboratoire ACP

Annexe XII : Méthode AMDEC appliquée au logigramme 2 : phase pré-analytique

	Description de l'Activité	Mode de défaillance	Effets de la défaillance	Causes de la défaillance	Cotation		Mesures de réduction des risques existantes	Actions à mettre en œuvre	Pilote	Délai	
					F	G					Criticité Brute
		Quels sont les dysfonctionnements, les risques qui peuvent apparaître à cette étape ?	Si ces risques apparaissent, quelles seront les conséquences ?	Pourquoi / A cause de quoi ces risques sont-ils apparus ?							
Matière		Difficulté pour le préleveur de connaître les conditionnements selon les exigences des essais	*Mauvais conditionnement de l'échantillon *Exigences de l'essai non respectées	*Exigences variées des essais cliniques *Nombreux essais *Nombreux préleveurs *Nombreuses salles de prélèvement	3	3	9	Nombreux appels du service préleveur au référent essai clinique	*Création d'un document pour les préleveurs * et relais Information en réunion de service radiologie 5/4/18	FH/SL	Avril 2018
Matériel		Matériel de conditionnement non disponible pour le préleveur	*Mauvais conditionnement de l'échantillon *Exigences de l'essai non respectées	*Lieu du prélèvement difficile à connaître par l'attaché de recherche clinique *Lieu du dépôt des flacons non connu par le service du prélèvement	3	4	12	*Consultation par L'ARC, du planning des lieux de rendez-vous des patients *Appel du service préleveur au référent essai clinique	*Redéfinir destinataires mail *Rappel des bonnes pratiques sur le matériel disponible pendant la réunion de service radiologie 5/4/18	AB FH/SL	RV 16/5 Avril
Méthode	PRE ANALYTIQUE Circuit du prélèvement : de la prescription à l'enregistrement	Inversion de la prise en charge de l'échantillon, en cytologique ou en salle d'extempo	*Ajout supplémentaire de travail *Risque de mauvaise prise en charge du prélèvement	Méconnaissance des circuits par l'équipe ACP (Poste d'enregistrement, technique en cytologie, technique en extempo)	2	4	8	Récupération ou transmission du prélèvement au bon lieu de prise en charge	Documents à créer: *fiche de poste enregistrement *fiche de poste tech extempo *fiche de poste tech cytologie	voir RG	RV 23/5/18
		Prise en charge tardive au laboratoire ACP des biopsies en milieu de conservation (RPMI)	*Intégrité imparfaite du prélèvement *Prise en charge hors délai pour les services destinataires	*Augmentation d'activités dans service *Méconnaissance du caractère assez urgent des biopsies en RPMI	4	3	12	aucune solution effective à ce jour	* Remplacement pause déjeuner *Rappeler : caractère assez urgence des biopsies en RPMI *Formation suppléante	RG	RV avec RG 23/5 Fin Sept
Main d'œuvre		Délai non respecté de l'acheminement des prélèvements du lieu de prélèvement vers le laboratoire ACP	Retard de prise en charge pour les services destinataires	*Heure tardive du rendez-vous du patient *Prélèvement compliqué *Manque de personnel	3	3	9	*Appel du service préleveurs au laboratoire ACP pour faciliter le transport *rappel : Délai d'acheminement noté sur la fiche essai clinique ACP	*Création d'un document pour les préleveurs *Informé de ce document en réunion de service radiologie 5/4/18	FH/SL	04/2018

AB : co-coordinatrice de la DRCl, FH : référent technique ACP essai clinique, RG : cadre du laboratoire ACP, SL : cadre de l'imagerie médicale

Annexe XIII : Méthode AMDEC appliquée au loqiaramme 3 : phase analytique

	Description de l'Activité	Mode de défaillance	Effets de la défaillance	Causes de la défaillance	Cotation			Mesures de réduction des risques existantes	Actions à mettre en œuvre	Pilote	Délai
					F	G	Criticité Brute				
		Quels sont les dysfonctionnements, les risques qui peuvent apparaître à cette étape ?	Si ces risques apparaissent, quelles seront les conséquences ?	Pourquoi / A cause de quoi ces risques sont-ils apparus ?				Quels sont les moyens actuellement mis en place pour prévenir ces risques ?			
Matériel		Absence de traçabilité des prélèvements non réalisés malgré la planification du rendez-vous	*Attente inutile des services destinataires *Informations non transmises à l'ARC *Dossier incomplet du patient	*Absence de circuit intervenants *Causes différentes de non faisabilité	4	3	12	*Le référent essai clinique contacte l'ARC et les laboratoires destinataires *Documents de l'essai retransmis à l'ARC *Pas traçabilité informatique	*Dans un premier temps, voir Anne BLONDEL * Dans un second temps, réunion avec CRB, IMC et UGEC	AB	RV 16/5/18 Sept 18
		Transmission tardive des prélèvements pour le CRB	*Risque d'altération du prélèvement *Retard et allongement des techniques au CRB	*Problème d'acheminement *Rendez-vous tardif du patient *Gestion tardive au laboratoire ACP	3	3	9	*Le CRB récupère le prélèvement avant la cytologie *Le référent essai clinique veille à l'arrivée des prélèvements	*Prévoir RV avec OM *Tracer en NC et revoir en CREX	Tech cyto	Sept 18
Méthode	ANALYTIQUE Prise en charge au laboratoire ACP	Retard de demande de technique par le pathologiste	*Retard de randomisation pour le patient *Dossier incomplet du patient	*Méconnaissance des exigences des Essais *Charge de travail du pathologiste *Exigences variées des essais	3	4	12	Relance par le référent essai clinique ou par l'ARC au pathologiste	*Création "Instructions pour les pathologistes" *Relire régulièrement en réunion de service les fiches des essais	FH BS RG	Juin 18 juillet Aout 2018
		Oubli de cellularité tumorale du bloc envoyé	*Absence de cellularité tumorale du bloc envoyé *Dossier patient incomplet	*Méconnaissance des exigences des Essais par le pathologiste *Absence de seuil pour la décision d'envoyer le bloc à l'extérieur	3	2	6	Relance par le référent essai clinique ou par l'ARC au pathologiste	*Création "Instructions pour les pathologistes" *Rappeler seuil de cellularité pour envoyer un bloc	FH BS RG	Juin 2018 juillet aout 18
		Oubli du bloc pour FINA	Problème pour retrouver le bloc	*Méconnaissance des exigences des Essais *Exigences variées des essais	3	3	9	Relance par le référent essai clinique ou par l'ARC au pathologiste	- Création d'étiquette avec mention "bloc réservé"	FH/BS	Juin 2018
		Oubli du bloc à envoyer à l'UGEC	*Retard randomisation pour le patient *Dossier incomplet du patient	*Méconnaissance des exigences des Essais par le pathologiste *Exigences variées des essais	3	4	12	Relance par le référent essai clinique ou par l'ARC au pathologiste	- Création d'étiquette avec mention "envoi bloc"	FH/BS	Juin 2018

AB : co-coordinatrice de la DRCI, BS : pathologiste référent qualité, FH : référent technique ACP essai clinique
OM : ingénieur en Biologie, responsable du CRB, RG :cadre du laboratoire ACP

Annexe XIV : Carte des processus des essais cliniques

Codification – Révision

Fiche d'identité processus applicable sur l'entité X



GESTION DES ESSAIS CLINIQUES EN ACP

FINALITE du processus :

- Réceptionner les prélèvements biologiques des essais cliniques
- Traiter et analyser les prélèvements selon les exigences de l'essai clinique
- Transmettre les résultats biologiques et/ou les produits biologiques aux services concernés

PILOTE du processus : Brigitte SIGAL

INSTANCES du processus : Comité de pilotage, revue de Direction du pôle de MDT

DONNEES D'ENTREE

- Demande d'examen ACP
- Fiche ACP avec les exigences de l'essai
- Prélèvements biologiques
- Kit spécifique des essais

DONNEES DE SORTIE

- Compte rendu histologique
- Prescription d'analyse moléculaire interne
- Cellularité tumorale
- Produits biologiques à transmettre
- Produits biologiques à stocker

ATTENTES DES CLIENTS ET DES PARTIES INTERESSEES

Clients	Principales attentes par rapport au processus :
Investigateur principal	Prélèvements et traitements du prélèvement biologique adaptés à l'essai
Attaché de Recherche Clinique	Respect des exigences de l'essai Transmission des informations et/ou produits biologiques dans les délais

Parties intéressées	Principales attentes par rapport au processus :
Promoteurs	Transmission des produits biologiques avec une <u>cellularité</u> tumorale
Centre de Ressources Biologique	Transmission des produits biologiques avec prescriptions dans les délais
Immunologie clinique	Transmission des produits biologiques avec prescriptions dans les délais
Génétique	Transmission des produits biologiques avec prescriptions dans les délais

Codification – Révision

Fiche d'identité processus applicable sur l'entité X



MESURE, ANALYSE ET SURVEILLANCE

Risques majeurs du processus

- Mauvais conditionnement initial du prélèvement biologique
- Retard de la prise en charge pour les laboratoires destinataires
- Non-respect des délais de la phase de screening

Indicateurs liés

Intitulé	Responsable (service et/ou fonction)	Modalité de suivi (fréquence)	Fait l'objet d'une consolidation (Oui/Non) (Revue de Direction)
-Nombre de NC pré-analytique des essais cliniques	Pilote de processus	Trimestriel	
-Délai d'enregistrement	Pilote de processus	Trimestriel	
-Délai de congélation	Pilote de processus	Trimestriel	
-Délai de demande « envoi bloc »	Pilote de processus	Trimestriel	

Autre moyen de surveillance (revue de processus, audits internes, ...)

- Audit interne

RESUME

Le laboratoire ACP de l'Institut Curie souhaite volontairement s'inscrire dans une démarche d'accréditation selon la norme NF EN ISO 15189 exigée pour les laboratoires d'analyses biologiques. Dans ce contexte il a été choisi d'appliquer cette norme également au circuit des essais cliniques géré par le laboratoire ACP. L'objectif de ce projet est d'améliorer la fluidité du circuit des essais cliniques et d'apporter une attention particulière aux services des interfaces.

Une phase importante de formalisation comme la procédure des essais cliniques au laboratoire ACP a été rédigée et référencée dans la GED. Par la suite, une maîtrise des risques selon la méthode AMDEC à partir des logigrammes de cette procédure a dégagé des axes de progression. Après plusieurs réunions de concertation des services intéressés, des plans d'action ont été décidés et menés. Des nouveaux documents ont été alors élaborés et des indicateurs pour le suivi des plans d'actions ont été judicieusement choisis. Notre présence régulière aux réunions de service de la Recherche Clinique s'avère favorable pour assurer un bon relais d'informations entre nos services. Notre participation au CREX de la Recherche Clinique facilite d'une part la clarification des dysfonctionnements rencontrés et d'autre part les solutions effectives à entreprendre. Ainsi depuis le début de l'année 2018, de nombreuses évolutions ont été présentées, des nouveaux outils de la Qualité appréhendés et des progrès attendus vérifiés pour l'amélioration de la gestion des essais cliniques au laboratoire ACP. La carte des processus des essais cliniques en ACP a finalisé les missions de ce mémoire.

Dans cet élan positif, consacré à la mise en place initiale de la norme NF EN ISO 15189 dans le domaine de la gestion des essais cliniques, il apparaît clairement que le laboratoire ACP a su démontrer ses compétences et qu'il saura poursuivre ce processus d'accréditation grâce à l'appropriation des exigences Qualité et à la mobilisation de l'ensemble de son personnel.