

MANUEL QUALITE

**Centre de Ressources
Biologiques**

Institut du Cancer de Montpellier

1. INTRODUCTION

Le présent manuel qualité a pour objectif de décrire :

- Le fonctionnement du Centre de Ressources Biologiques de l'Institut régional du Cancer Montpellier en réponse aux attentes et besoins des parties intéressées et aux exigences réglementaires applicables,
- L'organisation de son système de management de la qualité (SMQ) qui s'appuie sur les prescriptions de la norme NF S96-900 « *Qualité des centres de ressources biologiques (CRB). Système de management d'un CRB et qualité des ressources biologiques* ».

Il fait référence aux procédures qui précisent les dispositions relatives à la qualité.

Le présent manuel qualité s'applique à la gestion des ressources biologiques liquides et solides destinées à la recherche : expertise, réception, enregistrement et préparation des prélèvements, préparation de produits dérivés, conservation et mise à disposition des échantillons biologiques avec les annotations associées. Ces étapes correspondent au périmètre de certification du CRB.

Le système de management de la qualité du CRB est actuellement appliqué aux ressources biologiques ainsi qu'aux données qui leur sont associées, dont le contenu est détaillé dans la liste des ressources biologiques du CRB (cf. [Liste des ressources biologiques du CRB : ICM-INF-043](#)). Cette liste est disponible sur le site Internet de l'ICM.

Le présent manuel qualité est destiné aux usages internes et externes pour :

- Tout le personnel du CRB,
- Les partenaires et industriels qui en font la demande ou en réponse à une exigence contractuelle sous réserve de l'accord du coordonnateur du CRB.

2. PRESENTATION DU CRB

Le CRB est une unité fonctionnelle de l'Institut régional du Cancer de Montpellier (ICM). Il participe à deux missions importantes de l'ICM : optimiser la qualité des soins et développer la recherche de la biologie du cancer.

Le CRB dispose d'une Tumorotheque et d'une Biotheque constituées depuis 1996 d'échantillons biologiques issus de tumeurs ou de liquides biologiques provenant des secteurs de soins de l'ICM. La Biotheque a été constituée initialement par le laboratoire de Biologie Spécialisée de l'ICM avec les prélèvements surnuméraires réalisés lors des examens de marqueurs tumoraux. La Tumorotheque a été constituée par le service de Pathologie de l'ICM avec les prélèvements surnuméraires réalisés lors de la prise en charge des pièces opératoires. Ces échantillons ont été enregistrés et conservés dans des conditions garantissant leur qualité. Ils peuvent être mis à la disposition des médecins de l'ICM et de la communauté scientifique pour des examens biologiques afin de repréciser éventuellement un diagnostic, une orientation thérapeutique ou surtout pour des projets de recherche.

La mise en place par l'ICM avec le CRB de Bases Clinico Biologiques (BCB) ou d'Essais Cliniques (EC) permet d'obtenir en prospectif des ressources biologiques d'emblée orientées pour la recherche avec des données associées ou cliniques spécifiques.

Le CRB dispose d'échantillons divers par leur nature et par la localisation des pathologies traitées à l'ICM (cancérologie) et de collections anciennes, ce qui permet d'avoir un recul clinique suffisamment important pour permettre des études rétrospectives.

Missions du CRB

Le CRB a pour principales missions de participer à la recherche par la valorisation de ressources biologiques répondant aux besoins des chercheurs, en leur garantissant la qualité et la sécurité de ces ressources biologiques et de leurs données associées, et d'aider la recherche clinique hospitalière.

Le CRB :

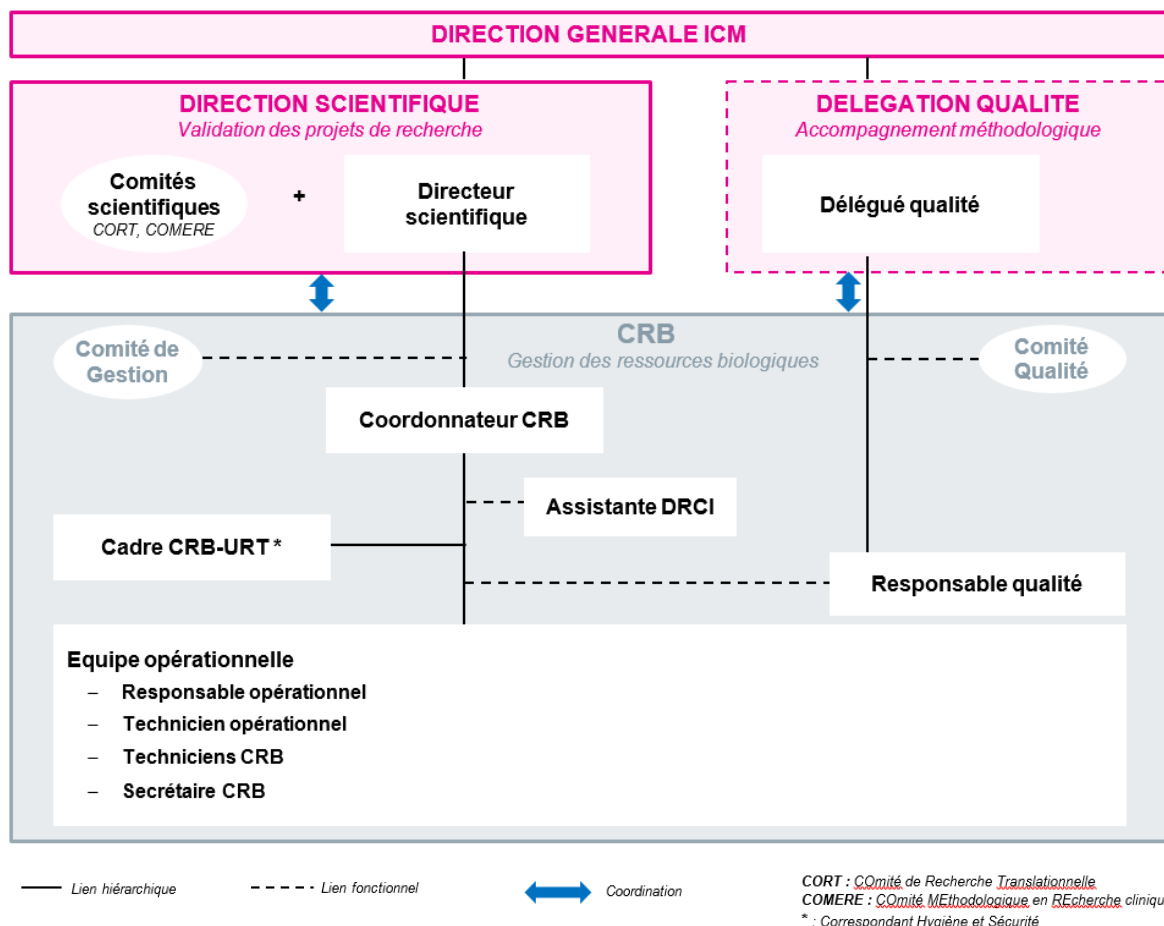
- Met à disposition les ressources biologiques pour de nouveaux projets de recherche scientifique validés par le comité scientifique « COMité de Recherche Translationnelle » (CORT),
- Met en place des collectes pour répondre aux demandes des chercheurs après accord du CORT,
- Gère les échantillons biologiques des essais cliniques validés par la Commission de méthodologie en recherche clinique (COMERE) de l'ICM,
- Gère les collections associées aux études de types BCB. Ces études présentent l'intérêt majeur de permettre un partage des données lors de mise à disposition des RB pour des projets médico-scientifiques de dimension régionale, nationale ou internationale,
- Héberge des collections.

Par ailleurs, le CRB peut faire appel au service de Pathologie qui dispose d'une importante bibliothèque pouvant être requalifiée pour répondre à certains projets de recherche nécessitant par exemple des produits dérivés.

Le CRB met en œuvre ses missions en respectant la législation et la réglementation qui concerne les activités de constitution des collections, les aspects éthiques par l'information, la non-opposition ou le consentement des patients sur l'utilisation des ressources biologiques, la confidentialité des informations communiquées, les bonnes pratiques relatives à ses activités et par l'engagement dans une démarche qualité rigoureuse.

3. ORGANISATION

3.1. Organigramme du CRB



Organigramme du CRB : ICM-INF-040

3.2. Responsabilités et autorités

La Direction Générale de l'ICM a clairement établi les responsabilités et autorités au sein du CRB.

Elles sont réparties entre :

- Le comité de gestion : Oriente et valide la stratégie du CRB,
- Le comité qualité : Garantit que le système de management de la qualité et les objectifs qualité mis en place au sein du CRB demeurent pertinents, adéquats et efficient,
- Le coordonnateur du CRB,
- Le cadre du CRB-URT,
- L'équipe opérationnelle : Missions décrites dans des fiches de poste ou de fonction.

Composition du comité qualité :

- Coordonnateur du CRB,
- Cadre CRB-URT,
- Responsable opérationnel,
- Technicien opérationnel,
- Responsable qualité du CRB.

Le comité de gestion comprend les membres du comité qualité, le directeur scientifique, le coordonnateur du CORT, le responsable du service de Pathologie, et le responsable opérationnel de l'URT.

Un staff se réunit également de manière hebdomadaire. Il comprend la responsable et la technicienne opérationnelles, la cadre et le responsable du CRB. Les objectifs principaux sont de faire un état d'avancement des projets et des conventions, anticiper les nouveaux projets (CORT-COMERE, ...), revoir les priorités et la planification, reprendre les problèmes rencontrés et les actions mises en œuvre, prévoir les besoins humains et matériels et préparer les sujets pour les comités.

3.3. Localisation du CRB

Les activités techniques du CRB sont réalisées majoritairement au sein des locaux du CRB puis du service de Pathologie et de l'Unité de Recherche Translationnelle (URT).

Les locaux et les équipements sont dédiés ou partagés. Ils sont tous situés sur le site de l'Institut régional du Cancer Montpellier.

Plan des locaux et gestion des flux : ICM-INF-049, 050, 051, 052

3.4. Exclusions

Le CRB ne prend en charge que des ressources biologiques d'origine humaine et n'a pas d'espace dédié à la culture ou l'élevage.

4. SYSTEME DE MANAGEMENT DE LA QUALITE

Le système de management de la qualité du CRB est basé sur l'approche processus, et la logique de la roue de Deming permet de schématiser la démarche d'amélioration continue mise en place :



P : Planification des objectifs par rapport aux exigences des parties intéressées et à la politique qualité définie.

D : Identification et développement des processus en vue de leur maîtrise.

C : Surveillance des processus par rapport à la politique qualité, les exigences de la norme et le système qualité.

A : Amélioration continue des processus.

4.1. Politique Qualité et Engagement de la Direction

La politique qualité du CRB et les objectifs qualité qui en découlent sont définis en cohérence avec les orientations stratégiques de l'établissement et la politique qualité de l'ICM.

La direction de l'ICM a renouvelé son engagement ainsi que la nomination du coordonnateur du CRB.



CRB-Engagement de la Direction

Réf : ICM-ENR-180
Version : 002
Date d'application : 11/07/2016
Page : 1/2

Depuis la création du Centre de Ressources Biologiques de l'Institut régional du Cancer Montpellier - Val d'Aurelle (CRB-ICM) qui regroupe les échantillons tissulaires et liquides, l'équipe du CRB a mis à disposition de la communauté scientifique des ressources biologiques de qualité dans l'objectif de faire progresser les connaissances en oncologie notamment.

Le CRB assure également la gestion des prélèvements nécessaires aux essais cliniques menés au sein de l'ICM. Cette gestion répond aux mêmes critères de qualité pour les ressources biologiques et permet de satisfaire les exigences de la démarche qualité engagée par la Recherche Clinique de l'ICM.

La Direction Générale de l'ICM s'engage dès à présent à pérenniser cet investissement en personnel et en moyens dans une volonté de respecter le droit des patients, de satisfaire la communauté scientifique, d'être à l'écoute des progrès accomplis et de garantir une amélioration permanente des structures et de leur service.

La Direction Générale de l'ICM s'engage pleinement dans la pérennisation du Centre de Ressources Biologiques et de sa certification selon la norme NF S96-900. Cet engagement est un enjeu majeur, scientifique, économique et éthique. Il implique une mise à disposition des ressources humaines et matérielles nécessaires permettant une valorisation du patrimoine biologique par l'enrichissement, la collecte, la transformation, le stockage et l'accès aux échantillons biologiques. Il doit permettre de conduire à la reconnaissance du Centre de Ressources Biologiques comme une référence aussi bien au niveau local que régional et même au-delà.

En tant que Directeur Général de l'ICM, je reconduis le Dr. Jean Pierre Bleuse dans sa fonction de Coordonnateur du CRB-ICM afin de déployer et de faire vivre pleinement cet engagement. J'invite également chacun à tous les niveaux, à participer activement à la réussite de cet objectif majeur pour notre institut.

Montpellier, le 11 juillet 2016

Le Directeur Général de l'Institut régional du Cancer Montpellier,

Pr. Marc YCHOU



Le Coordonnateur du Centre de Ressources Biologiques de l'ICM,

Dr Jean Pierre Bleuse



La révision de la politique et des objectifs se fait autant que nécessaire, en fonction de l'évolution des activités du CRB, des exigences des parties intéressées ou de la réglementation et lors des revues de direction.

L'atteinte des objectifs qualité est documentée et mesurée avec des indicateurs qualité au travers d'un tableau de bord de suivi de ces indicateurs qualité.

Les différents éléments qui permettent de planifier le SMQ, actions, état des actions, responsabilités sont rassemblés dans un tableau de bord par le Responsable Qualité.

La politique et ses objectifs sont communiqués à l'ensemble du personnel via le logiciel de gestion documentaire.

Politique qualité et objectifs qualité : ICM-ENR-566 et ICM-ENR-080

Tableau de bord des indicateurs : ICM-ENR-174

Planification de la démarche qualité : ICM-ENR-170

Engagement de la direction : ICM-ENR-180

4.2. Besoins, attentes des parties intéressées

Le CRB a identifié les parties intéressées et défini leurs besoins et attentes. Le CRB a mis en œuvre une organisation répondant à ces attentes et surveille la satisfaction des parties intéressées par le biais de :

- Suivi de ses indicateurs,
- Recensement des remarques ou suggestions d'amélioration faites au cours de collaborations, de réunions, de contacts téléphoniques, dans les courriers, ou par le biais du traitement des réclamations clients,
- Questionnaires de satisfaction adressés aux demandeurs à chaque cession pour un projet de recherche,
- Enquêtes de satisfaction.

Les résultats sont commentés en réunion qualité et donnent lieu à des actions d'amélioration si nécessaire.

Besoins et attentes des parties intéressées : ICM-INF-042

Evaluation de la satisfaction des clients CRB : ICM-INST-420

Enquête de satisfaction demandeurs de Ressources Biologiques : Eval&Go

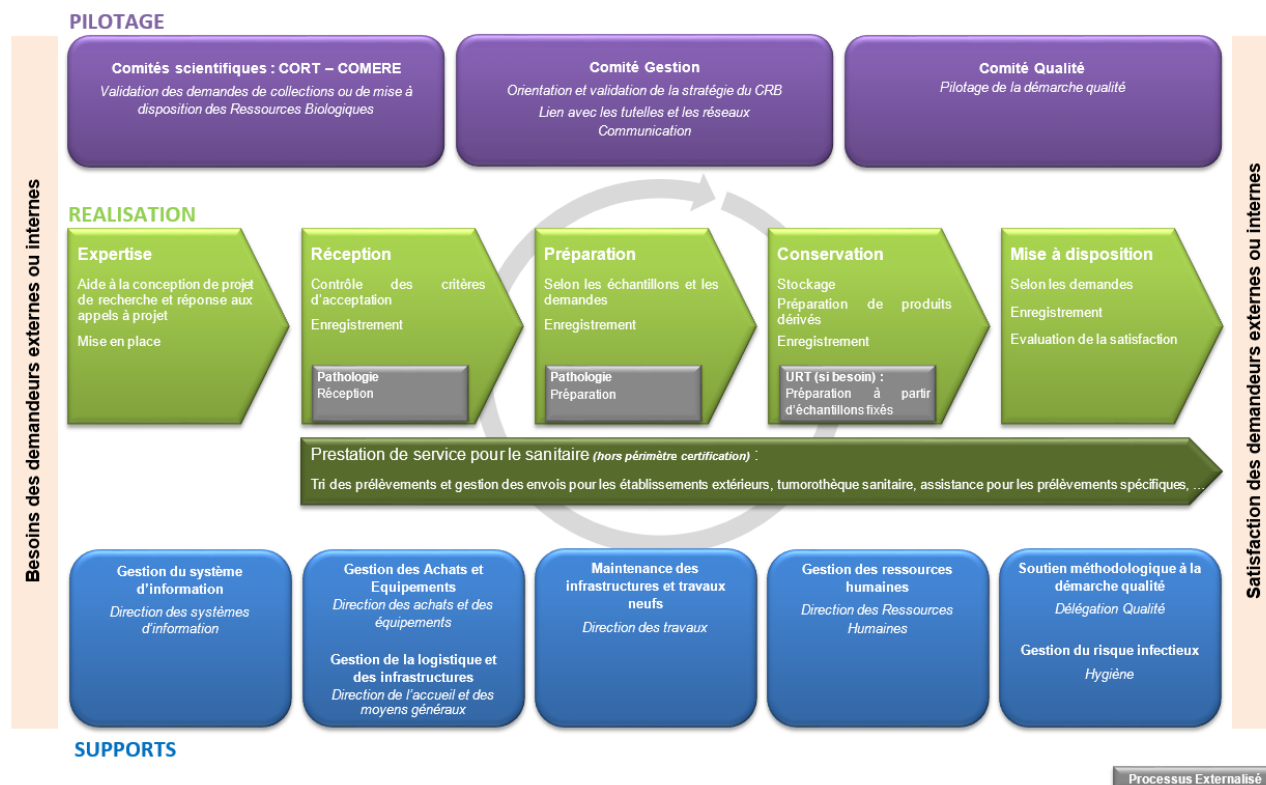
4.3. Responsable qualité du CRB

Le Responsable Qualité du CRB a la responsabilité de la structuration, du développement et de la mise en application du SMQ décrit dans le présent manuel.

Il fait partie de la Délégation Qualité de l'ICM. Ses missions sont décrites dans une fiche de mission validée par la Direction Générale de l'ICM.

Fiche de mission du Responsable Qualité : ICM-ENR-162

4.4. Cartographie des processus CRB



La cartographie des processus présente les différents processus nécessaires au système de management de la qualité :

- **Les processus de management** : processus contribuant à la détermination de la stratégie, de la politique qualité et au déploiement des objectifs à travers tous les processus de l'organisation. Ils permettent leur pilotage et la mise en œuvre des actions d'amélioration,
- **Les processus de réalisation** : représentent la finalité (buts et missions) du CRB,
- **Les processus supports** : fournissent les moyens nécessaires au bon déroulement des activités du CRB.

La surveillance de ces processus est assurée afin de répondre aux exigences des parties intéressées et aux objectifs qualité.

Le CRB réalise des prestations pour le sanitaire :

- Tri et transfert des prélèvements en provenance des unités de soins vers le CHU, l'EFS ou d'autres laboratoires d'analyses biologiques,
- Gestion de la Tumorothèque sanitaire ainsi que ses envois,
- Prise en charge des prélèvements spécifiques (ex : logistique Auragen, conditionnement COVID 19...).

Ces activités ne font pas partie du périmètre de certification et sont considérés comme une prestation de services pour l'ICM.

4.5. Processus externalisés

Deux processus sont externalisés :

- La réception et la préparation des prélèvements tissulaires venant directement des blocs opératoires de l'ICM sont réalisées en partie par le service de Pathologie selon les exigences spécifiées par le CRB,
- Les préparations en produits dérivées dont les analyses sont effectuées à l'URT, peuvent être prises en charge par l'URT dans les cas où le CRB ne peut pas répondre dans les délais souhaités.

Des contrats d'interface sont établis entre le CRB, le service de Pathologie et l'URT (certifié ISO 9001). Ils définissent les besoins et engagements de chaque partie pour les activités réalisées par les techniciens des deux structures : responsabilités, moyens et compétences nécessaires au bon déroulement de ces activités et garantissant la qualité des ressources biologiques.

Des moyens de surveillance de ces processus externalisés sont mis en place :

- Habilitation des techniciens de laboratoires,
- Rédaction d'instructions de travail et de fiches d'identité pour les techniciens,
- Possibilité de signalement des non-conformités par l'ensemble des professionnels via un logiciel « Ennov » et transmission de celles qui concernent le CRB au Responsable Qualité du CRB par la Délégation Qualité puis traitement par le CRB,
- Réalisation d'audit de pratiques si nécessaire,
- Participation des services aux audits du CRB,
- Intégration des actions d'amélioration au SMQ du CRB.

Des réunions d'échanges sont réalisées ponctuellement avec les responsables des processus externalisés pour améliorer en continu et adapter les circuits de RB ou en cas de difficultés rencontrées ou de changement d'organisation.

Contrat interface CRB/Service de Pathologie : ICM-ENR-281

Contrat interface CRB/URT : ICM-ENR-282

5. PROCESSUS MANAGEMENT

5.1. Gestion documentaire

5.1.1. Maîtrise des documents

Les exigences relatives à la documentation s'appliquent à l'ensemble des documents internes et externes du CRB, au manuel qualité et aux enregistrements.

La gestion documentaire concerne tout le cycle de vie d'un document, depuis l'identification de son besoin jusqu'à son archivage. Les règles de maîtrise des documents du Système de Management de la Qualité sont décrites dans la procédure de gestion documentaire de l'ICM :

- Identification et enregistrement
- Circuit de validation
- Diffusion
- Modification, révision
- Archivage
- Accessibilité

Les documents internes comprennent les documents du système qualité (manuel qualité, documents opérationnels, enregistrements).

Les documents externes correspondent aux documents normatifs et réglementaires, ainsi qu'aux documents d'information.

La veille réglementaire est assurée à deux niveaux :

- Par le Club 3CR qui tient informé le coordonnateur et le responsable opérationnel du CRB des exigences légales et réglementaires,
- Par la veille juridique de l'ICM.

Les documents qualité de l'ICM et ceux du CRB sont accessibles à tous via le logiciel de gestion électronique de documents « Ennov » disponible sur l'intranet.

Gestion documentaire : ICM-PRO-006

5.1.2. Maîtrise des enregistrements

Les différents enregistrements liés à l'activité du CRB sont classés, archivés et détruits conformément aux règles définies dans la procédure de gestion des enregistrements.

Tous les enregistrements sont répertoriés dans un tableau détaillant les modalités de gestion : lieux d'archivage, durées de conservations, responsabilités.

Tous les enregistrements restent accessibles à l'ensemble du personnel du CRB.

Gestion des enregistrements : ICM-PRO-105

Liste des enregistrements : ICM-ENR-0722

5.2. Revue de direction

Le CRB réalise, au moins une fois par an, une évaluation du fonctionnement de l'ensemble du système de management qualité ainsi que du fonctionnement du CRB lors de la revue de direction. Cette revue permet de vérifier la pertinence, l'adéquation et l'efficacité de son système en suivant l'atteinte des objectifs fixés et l'évolution des indicateurs qualité.

A l'issue de cette revue de direction, une révision de la politique ainsi que des objectifs qualité est effectuée, des axes d'amélioration proposés, les besoins en ressources humaines et matérielles déterminés. Un compte-rendu est systématiquement réalisé et conservé.

Les membres sont : les opérationnels, le cadre du CRB, le coordonnateur du CORT, le Responsable Qualité du CRB, et les représentants des différentes interfaces. La réunion est présidée par le coordonnateur du CRB. La Direction Générale et la Direction Scientifique de l'ICM sont également présentes afin d'avoir une discussion et une prise de décision sur la vision globale de la stratégie, les besoins et les moyens du CRB.

Compte-rendu de la revue de direction : ICM-ENR-118

5.3. Amélioration continue

Le CRB a mis en place différents moyens pour surveiller, mesurer, analyser et améliorer la conformité de son SMQ et la conformité des ressources biologiques aux exigences des parties intéressées :

- Evaluation de la satisfaction des parties intéressées,
- Analyse des réclamations,
- Réalisation d'audits internes,
- Mesure à l'aide d'indicateurs,
- Mise en place de contrôles qualité et de validation de méthodes,
- Réalisation d'une cartographie des risques,
- Analyse des Non Conformités,
- Bilan des actions correctives et préventives.

Les caractéristiques des collections sont surveillées et mesurées à différentes étapes :

- A la réception des échantillons, des critères d'acceptation ont été définis par le CRB,
- Pendant la préparation des échantillons, des contrôles qualitatifs et quantitatifs sont mis en place selon des modes opératoires définis par le CRB : pourcentage de cellules tumorales présentes dans le tissu, évaluation de la qualité des ARN... Ces contrôles permettent d'avoir un indicateur sur la qualité des échantillons,
- Lors de la conservation des collections, les températures sont enregistrées via une sonde reliée à un logiciel et suivies régulièrement. De plus, une alarme est installée et programmée pour alerter les personnes concernées lorsque les consignes de températures sont hors des seuils définis.
- Après la mise à disposition, le niveau de conformité via un retour du client.

La collecte et l'analyse des données en vue de l'évaluation de la pertinence et de l'efficacité du système de management de la qualité couvrent l'ensemble des procédures qui définissent l'activité du CRB. Cette analyse est régulièrement faite en comité qualité et lors des revues de direction.

5.4. Audits internes

Afin de vérifier dans sa globalité l'efficacité du système de management de la qualité à satisfaire la politique et les objectifs qualité, le Responsable Qualité du CRB définit en collaboration avec le coordonnateur du CRB, le programme d'audit interne à mettre en œuvre annuellement.

Les audits internes ont pour objectif de :

- Détecter les écarts par rapport aux différentes exigences définies (normes, clients) et par rapport aux objectifs du CRB,
- Vérifier l'efficacité du système et sa pertinence par rapport aux objectifs fixés,
- Veiller à l'amélioration du système existant.

Les audits sont réalisés par des auditeurs internes qualifiés ou des auditeurs externes. Ils peuvent être réalisés grâce à un dispositif d'audit croisé.

Le Responsable Qualité du CRB surveille régulièrement la bonne mise en œuvre et le respect du planning d'audit interne. Il peut effectuer une mise à jour éventuelle du planning lors de changement organisationnel important ou lors de demande d'audit exceptionnel. Le Responsable Qualité s'assure également que les enregistrements relatifs aux activités d'audits sont maîtrisés.

L'ensemble du dispositif mis en place pour réaliser les audits internes est décrit dans la procédure d'audit interne.

Audits internes : ICM-PRO-106

5.5. Non conformités (NC) et actions d'amélioration

5.5.1. Maîtrise des ressources biologiques non conformes

Tout dysfonctionnement ou anomalie rencontré fait l'objet d'un enregistrement sur une fiche de non-conformité électronique qui permet de collecter toutes données factuelles. Ces éléments permettent la mise en place d'actions d'amélioration.

L'ICM et plus particulièrement la Délégation Qualité a mis en place un logiciel de gestion des événements indésirables qui permet à tout professionnel de remplir en ligne son signalement. Tous les professionnels de l'ICM ont été formés à l'utilisation de ce logiciel.

Ces signalements sont réceptionnés par la Délégation Qualité qui les transfère au Responsable Qualité du CRB.

Le Responsable Qualité du CRB envoie le signalement vers un ou des responsables chargés d'analyser la NC et de proposer des actions d'amélioration. Enfin, le comité qualité se réunit régulièrement pour prioriser, sélectionner et analyser les non-conformités rencontrées et de façon exceptionnelle en cas de non-conformité critique.

La gestion des non-conformités du CRB est décrite dans la procédure ICM :

Gestion des événements indésirables : ICM-PRO-159

Le traitement des ressources biologiques non conformes est décrit dans une instruction.

Gestion des ressources biologiques non-conformes : ICM-INST-411

5.5.2. Actions d'amélioration

A chaque fois que l'identification de la cause d'une non-conformité met en évidence un besoin d'amélioration d'un processus ou une maîtrise insuffisante des moyens ou de l'organisation, une ou plusieurs actions corrective(s) et/ou préventive(s) sont mises en place.

Les actions d'amélioration peuvent aussi être réalisées sur la base d'autres dispositifs prévus dans le SMQ (objectifs qualité, audits internes, réclamations clients, indicateurs, revue de direction).

Le Responsable Qualité du CRB aide à la mise en place des actions et vérifie leur efficacité, en étroite collaboration avec le personnel du CRB.

Lors de chaque comité qualité, un suivi des actions est réalisé via le tableau récapitulatif des actions

Planification de la démarche qualité : ICM-ENR-170

La définition, gestion et clôture des actions correctives et préventives sont décrites dans une procédure.

Gestion des actions correctives, préventives et d'amélioration : ICM-PRO-128

5.6. Gestion des risques

Le CRB a identifié ses risques, les mesures correctives ou préventives existantes ou à mettre en place dans une cartographie des risques. Cette cartographie intègre les risques à posteriori grâce à la gestion des non-conformités et des réclamations.

Cette démarche permet de mieux maîtriser les risques et ainsi de garantir la sécurité des personnes et la qualité des ressources biologiques.

Cartographie des risques : ICM-ENR-264

5.7. Communication

La communication interne est mise en œuvre par l'intermédiaire d'un espace spécifique CRB sur le site intranet avec la diffusion du manuel qualité et des documents du CRB, des réunions avec le personnel, de la diffusion des comptes rendus de revue de direction, comité qualité et comité de gestion, de la messagerie et d'une adresse mail dédiée, d'articles sur le journal interne ICMag.

La communication externe est mise en œuvre par l'intermédiaire du :

- Site internet de l'ICM avec une présentation du CRB et ses différentes activités
- Manuel qualité
- Catalogue des ressources biologiques issu de la liste des ressources biologiques du CRB (**ICM-INF-043**).
- Réseau Biobanque LR Occitanie et Biobanques.

Plan de communication : ICM-INF-184

6. PROCESSUS OPERATIONNELS

La mise en place d'une collecte, d'une étude de type BCB ou une demande de ressources biologiques font l'objet d'une demande détaillée dans une fiche descriptive du projet, accompagnée d'un projet scientifique, validée par le CORT. Cette fiche mentionne les coordonnées du demandeur, les objectifs du projet, le type, la nature, la quantité de ressources biologiques et les contrôles qualité.

Le CRB est représenté au CORT (membre permanent) et informe sur la faisabilité du projet.

Pour tout projet validé, un contrat, une convention ou un accord de prise en charge est établi entre le porteur du projet et le CRB.

Gestion des demandes de projet de recherche par le CORT : ICM-PRO-132

Fiche projet de recherche : ICM-ENR-138

Gestion des ressources biologiques de la demande à la mise à disposition : ICM-PRO-108

Pour les essais cliniques, une information sur la faisabilité de chaque essai est transmise par le CRB à la COMERE avant chaque réunion. Le CRB y est représenté par un membre permanent.

Après la validation de l'essai clinique par la COMERE, une réunion de mise en place est organisée avec le CRC afin de répondre au protocole défini pour cet essai par le promoteur.

Sélection d'un Essai Clinique proposé à l'ICM dans le cadre du CRC : ICM-PRO-199

Traçabilité de l'affichage – **Date :**

Nom :

Une fiche d'identité ([ICM-ENR-269](#)) est ensuite remplie pour la mise en place d'une collection, d'une BCB ou d'un essai clinique. Elle précise les modalités pratiques concernant les ressources biologiques (traitement et conservation) ainsi que les données associées nécessaires et les modalités d'envoi pour les essais cliniques.

L'enregistrement de la cession est réalisé lors de la mise à disposition de Ressources Biologiques.

6.1. Réception des échantillons biologiques et préparation du matériel biologique

Les prélèvements sont réalisés dans les unités de soins ou plateaux techniques. Les liquides biologiques sont acheminés au CRB. Les prélèvements tissulaires sont d'abord acheminés et traités dans le service de pathologie avant d'être récupérés par le CRB.

Un contrôle des critères d'acceptation définis par le CRB pour les prélèvements est effectué.

Critères d'acceptation des prélèvements : ICM-INST-608

Recommandations pour la congélation des prélèvements tissulaires : ICM-INF-0272

Les modalités de préparation des tissus et des liquides biologiques sont décrites dans la procédure suivante :

Gestion des ressources biologiques de la demande à la mise à disposition : ICM-PRO-108

6.2. Conservation du matériel biologique

Les modalités de conservation ont été définies en fonction de la nature des ressources biologiques à conserver ou selon les exigences des demandeurs.

Actuellement, il n'y a pas de durée limite de conservation. Un état des lieux sur la pertinence de conservation de certaines ressources biologiques (qualité, réglementation, utilité pour les chercheurs) est effectué régulièrement.

Chaque échantillon est identifié à l'aide d'une étiquette résistant à la congélation à -80°C.

Modalité de conservation des ressources biologiques : ICM-INST-716

Conditions de transfert d'échantillons cryopréservés : ICM-INST-417

Procédure de duplication :

En l'absence de demandes spécifiques au moment de la création d'une collection, le CRB ne duplique pas les ressources biologiques, mais répartit une même collection dans différentes enceintes.

6.3. Mise à disposition des ressources biologiques

Les conditions de mise à disposition et la planification sont définies lors de l'élaboration de la fiche d'identité ou du contrat (préparation cession, enregistrement, transporteur, carboglace, ...).

Le demandeur est prévenu par mail de la disponibilité des échantillons et du nom de l'interlocuteur à qui il devra s'adresser.

Une fiche de cession est établie. Elle mentionne le type et le nombre d'échantillons demandés ou la quantité de matériel cédée, les modalités de transport, la date d'envoi, etc. La liste des échantillons ainsi que les données associées sont transmises par mail au demandeur lors de la cession.

Tout transfert de ressources biologiques du CRB est réalisé de manière anonymisée.

Gestion des ressources biologiques de la demande à la mise à disposition : ICM-PRO-108

6.4. Transports

Le CRB assure seulement le conditionnement des échantillons conformément à la réglementation en vigueur. Le transport des échantillons est à la charge et sous la responsabilité du client demandeur.

Les modalités de transport sont enregistrées sur la fiche de déstockage et/ou dans le logiciel Tumorotek.

6.5. Validation des méthodes critiques et contrôles qualité

Le CRB a identifié les étapes critiques de la gestion d'une ressource biologique. Il s'agit des étapes de préparation (centrifugation des fluides biologiques), de préparation des produits dérivés (ADN et ARN) et de conservation des ressources biologiques lors du transfert dans les enceintes de stockage ou de sortie de ces enceintes.

Pour chacune de ces étapes, un dossier de validation de méthode est constitué ou un contrôle qualité mis en place.

6.5.1. Validation des méthodes critiques

Chaque dossier de validation de méthode a été construit à partir de :

- Littérature, publication,
- Référentiels ou guide de bonnes pratiques,
- Protocole ou mode opératoire validé,
- Critères et test de validation.

Le CRB a validé les méthodes suivantes :

- Validation des conditions de conservation lors du transfert ou de la sortie,
- Validation des conditions de centrifugation des fluides biologiques,
- Validation des méthodes d'extraction de l'ARN,
- Validation des méthodes d'extraction de l'ADN,
- Validation de méthodes du contrôle qualité de l'ARN avec la TapeStation,
- Validation de méthodes sur la conservation des ressources biologiques,
- Validation des méthodes de réception tissulaire.

Centrifugation des fluides biologiques : ICM-INST-416

Conditions de transfert d'échantillons cryopréservés : ICM-INST-417

Méthodes d'extraction de l'ARN : ICM-INST-419

Méthodes d'extraction de l'ADN : ICM-INST-418

Méthode du contrôle qualité de l'ARN avec la TapeStation : ICM-INST-445

Modalité de conservation des ressources biologiques : ICM-INST-716

Etude qualité ARN : ICM-INST-735

6.5.2. Contrôles qualité

Le CRB a mis en place les contrôles qualité suivants :

- **Contrôle des enregistrements des données** : Un contrôle a posteriori de l'exactitude des données saisies pour un certain nombre d'items prédéfinis est effectué et enregistré.
- **Contrôle des emplacements** : Un contrôle a posteriori de l'adéquation entre la saisie informatique du positionnement des tubes et la position effective dans le congélateur est effectué et enregistré. A chaque sortie, les erreurs constatées sont enregistrées dans un tableau.
- **Contrôle des délais de saisie des annotations dans TK** : Ce contrôle est réalisé mensuellement et alimente le tableau des indicateurs.
- **Contrôle de la qualité des préparations d'ARN et ADN** : Contrôle sur la pureté (DO260/280 et DO 260/230), et sur son intégrité (score type RIN et ratio 18S/28S).
- **Contrôle des délais de traitement des ressources biologiques** : Ce Contrôle est réalisé trimestriellement à l'aide des logiciels de gestion et les résultats ainsi qu'une analyse sont transmises au CRC et à la DRCL.

Les modalités de réalisation des contrôles qualité sont décrites dans des instructions de travail.

Les résultats de ces contrôles qualité sont tracés dans le logiciel de gestion des ressources biologiques et dans des tableaux archivés dans le réseau de l'établissement.

6.6. Gestion des données

6.6.1. Identification et traçabilité

Le CRB assure l'identification et la traçabilité des échantillons, nature, localisation, provenance, données associées et demandeurs grâce à deux logiciels : Tumorotek pour les échantillons tissulaires et liquides biologiques et Databiotec pour les liquides biologiques (mise en place de la collecte avant juillet 2018). Cette traçabilité est assurée de l'entrée à la sortie.

Chaque échantillon a un numéro unique qui est incrémenté automatiquement via l'enregistrement ou créé manuellement selon les demandes.

Ce numéro est conservé de l'entrée à la sortie de l'échantillon et noté sur tous les documents associés.

L'enregistrement entraîne la création des étiquettes d'identification des tubes pour le stockage quand elles ne sont pas fournies par le promoteur. L'édition des étiquettes d'identification des tubes est décrite dans une instruction de travail.

Enregistrement des échantillons cryopréservés dans le logiciel Tumorotek : ICM-INST-435
Saisie des prélèvements dans Databiotec : ICM-INST-456

Cas particulier : Les échantillons provenant du service de Pathologie sont enregistrés au préalable dans leur logiciel de gestion interne puis les données sont transférées au CRB. Celles-ci répondent aux mêmes critères d'enregistrement que les logiciels du CRB.

6.6.2. Données relatives aux ressources biologiques

Le CRB a défini un ensemble minimal de données à enregistrer pour chaque type de ressource biologique : critères de qualité (% de cellules tumorales, les DO, l'intégrité...). Celles-ci sont complétées par des données anatomopathologiques, cliniques et/ou biologiques décrites dans les fiches d'identité.

Ces données sont conservées aussi longtemps que les ressources biologiques sont disponibles.

La sauvegarde et la récupération des données enregistrées est assurée par le service informatique (Cf. 7.4).

Pour les essais cliniques : les documents sont archivés au Centre de Recherche Clinique (dès la clôture de l'essai), sous sa responsabilité et conformément au délai légal.

7. PROCESSUS SUPPORTS

Le CRB a identifié les activités supports nécessaires à la réalisation de ses processus opérationnels :

- Gestion du système d'information,
- Gestion des Achats et Equipements,
- Gestion de la logistique et des infrastructures,
- Maintenance des infrastructures et travaux neufs,
- Gestion des ressources humaines,
- Soutien méthodologique à la démarche qualité,
- Gestion du risque infectieux.

Les échanges avec les services supports se font par le biais de référents identifiés au sein du service support et du CRB.

Responsabilités et délégations au sein du CRB : ICM-INF-054

L'évaluation des services supports est faite annuellement à l'aide de la grille d'évaluation (*ICM-ENR-150*). Le résultat de ces évaluations est envoyé au responsable du service support et fait l'objet de rencontres et/ou d'échanges pour discuter des pistes d'amélioration proposées.

Un contrat interface signé avec chaque service support établit les besoins, les engagements et les responsabilités des différents acteurs.

7.1. Ressources humaines

7.1.1. Confidentialité

Le personnel du CRB est soumis au secret professionnel afin de garantir la confidentialité des recherches scientifiques ainsi que la protection de la vie privée des patients. Une clause de confidentialité figure sur chaque contrat d'embauche.

La charte informatique qui informe tous les professionnels sur leurs droits, obligations et responsabilités en matière de sécurité de l'information est disponible auprès du service informatique.

Concernant l'accès au dossier patient, des codes d'accès peuvent être remis à des salariés ou des stagiaires sur demande du cadre auprès du DIM. Les codes d'accès ne sont remis par le cadre qu'après sensibilisation à la prise de connaissance et manipulation de données personnelles.

Il est demandé à tout intervenant extérieur de signer un engagement garantissant le respect de la confidentialité pour toutes informations dont il pourrait disposer ou avoir connaissance au cours de missions sur le site du CRB. Il s'engage à regarder que les éléments ou dossiers patients nécessaires à sa mission.

Engagement de confidentialité ICM-ENR-126

7.1.2. Accueil d'un nouveau salarié

Chaque nouveau salarié reçoit un livret d'accueil décrivant le fonctionnement de l'ICM.

Une check-list « Accueil du nouvel arrivant » recense et trace les informations et actions nécessaires à l'accueil d'un nouvel entrant au CRB.

Check-list - accueil du nouvel arrivant : ICM-ENR-547

7.1.3. Compétences

L'ensemble du personnel impliqué dans l'activité du CRB justifie d'un niveau de qualification et d'une expérience conformes aux attentes de la fonction concernée.

Les recrutements des personnels sont réalisés par le cadre et/ou le coordonnateur sous la responsabilité des Ressources Humaines et de la Direction. Ils se font sur la base de leurs compétences et selon l'adéquation de leur profil avec les activités du CRB.

Chaque personnel a un dossier confidentiel dans lequel sont classés tous les documents le concernant. Ce dossier est conservé au niveau de la Direction des Ressources Humaines.

Le personnel du CRB est placé sous la responsabilité d'un cadre. Des fiches décrivent les compétences requises pour chaque poste ou fonction au sein du CRB.

Un tableau reprend pour chaque principale mission ou activité les responsabilités et délégations des membres du CRB.

Tableau des responsabilités et délégations : ICM-INF-054

Le correspondant hygiène et sécurité a été nommé au sein du CRB. Il est l'interface avec l'Equipe Opérationnelle d'Hygiène et le Responsable de la sécurité des biens et des personnes. Il transmet les informations au personnel du CRB et analyse les besoins.

Règles d'hygiène et de sécurité : ICM-PRO-126

7.1.4. Formations - Habilitations

La permanence et le maintien des compétences par la formation ou le tutorat sont des moyens pour maîtriser les processus et garantir la qualité des ressources biologiques et la satisfaction des clients.

L'évaluation des compétences du personnel est réalisée au cours de l'entretien annuel d'appréciation par les cadres. Lors de cet entretien annuel d'appréciation sont identifiés les besoins en formation en lien avec la maîtrise du poste.

Un entretien professionnel est proposé aux salariés afin qu'ils puissent s'exprimer sur leurs perspectives de parcours et de progression ou d'évolution professionnelle. Il permet aussi de recenser l'ensemble des besoins en formation, en lien ou pas avec le poste actuel.

L'entretien professionnel se tient à la suite de l'entretien annuel d'appréciation, dans un temps dédié.

Les souhaits formulés, les demandes de projets font l'objet d'une analyse, d'une synthèse et d'un suivi par les Ressources Humaines. Les demandes de formation peuvent être intégrées au plan de formation institutionnel ou être satisfaites par le biais de dispositifs de formation hors temps de travail.

La Direction des Ressources Humaines est responsable de l'organisation des formations, à savoir :

- La collecte régulière des besoins,
- La définition du plan de formation annuel,
- L'organisation des programmes de formation en concertation avec les responsables hiérarchiques,
- L'enregistrement des actions de formation,
- L'évaluation de la formation,
- La gestion des dossiers individuels.

Les formations spécifiques au CRB sont évaluées à l'aide de la grille d'évaluation de la formation ([ICM-ENR-151](#)). Leur efficacité est évaluée selon la thématique par un responsable (cadre, coordonnateur, RQ, ...).

Pour les autres formations, une restitution ou retour d'expérience peut être organisé pour rendre compte des acquis de la formation à l'ensemble des personnels concernés.

Toute personne intervenant au sein du CRB est formée et habilitée par un tuteur désigné par le cadre du CRB en accord avec le coordonnateur du CRB et pour certaines activités, en lien avec le cadre du service de Pathologie.

L'ensemble des habilitations et formations est tracé et suivi grâce au tableau de suivi des tâches, formations et habilitations ([ICM-ENR-157](#)).

Les modalités de gestion du personnel sont décrites dans la procédure de gestion du personnel.

[Gestion du personnel : ICM-PRO-131](#)

[Gestion des formations : ICM-PRO-067](#)

[Elaboration du plan de formation : ICM-PRO-066](#)

7.2. Infrastructures

Les locaux du CRB sont conformes aux différentes réglementations et répondent aux normes de sécurité.

Un responsable de la sécurité est nommé au sein de l'ICM. Les contrôles de sécurité sanitaires et notamment de sécurité incendie sont réalisés et suivis par ce responsable.

Des documents d'information sur les risques et les règles de sécurité ou des fiches de sécurité sont mis à la disposition du personnel du CRB.

7.2.1. Locaux

Les locaux critiques du CRB sont identifiés et leurs accès contrôlés :

- Zones partagées de préparation des échantillons :
 - o Affichage du risque infectieux.
- Local de conservation des ressources biologiques, équipé :
 - o De l'affichage du risque infectieux,
 - o D'un système de climatisation,
 - o D'une porte fermée à clé.

Les règles d'hygiène et de sécurité des locaux, entretien, gestion des déchets sont décrites dans une procédure.

[Règles d'hygiène et de sécurité : ICM-PRO-126](#)

7.2.2. Gestion des flux

Des diagrammes de flux sont établis dans l'espace et dans le temps pour :

- Le personnel,
- Les ressources biologiques,
- Les matières premières,
- Les déchets.

L'analyse des flux identifiés permet d'assurer la qualité des ressources biologiques et de minimiser le risque de contamination et de dégradation des échantillons.

Flux et locaux : ICM-INF-49, 50, 51, 52

7.3. Matériel

Pour ses activités, le CRB dispose de matériel qui lui est propre dont le matériel de conservation et de matériel mutualisé avec le service de Pathologie et l'URT.

Le matériel mutualisé est géré par :

- Le cadre du service où se trouve le matériel et,
- Le cadre Biomédical en lien avec le cadre du CRB.

Le matériel est identifié par localisation et enregistré dans le logiciel de GMAO par le service Biomédical.

La maintenance préventive, curative et les contrôles de maintien des performances des équipements sont organisés et gérés par le service Biomédical.

La réception et l'installation du matériel critique sont réalisées par les fournisseurs, sous la responsabilité du cadre Biomédical et avec l'appui des utilisateurs.

Avant toute utilisation de ce matériel critique, les réglages et contrôles de conformité nécessaires à l'exploitation du matériel doivent être effectués par les fournisseurs ou le fabricant.

La traçabilité des interventions de maintenances et contrôles est assurée par le service Biomédical au moyen de la GMAO.

Maintenance et contrôle des DM et équipements scientifiques : ICM-PRO-064

Un contrat d'interface avec le service support et un cahier des charges ont été établis conjointement avec le service Biomédical pour définir les besoins du CRB en matière de maintenance et de métrologie.

Cahier des charges de la maintenance et métrologie du matériel : ICM-ENR-306

Contrat interface Direction des Achats et équipements / Direction de l'accueil et Moyens Généraux : ICM-ENR-247

La gestion des équipements et la gestion de la métrologie du matériel du CRB sont décrites dans une procédure.

Gestion des équipements du CRB : ICM-PRO-192

La surveillance des températures de toutes les enceintes réfrigérées est faite par le cadre du CRB et/ou le responsable opérationnel et/ou le technicien opérationnel via un système informatique d'enregistrement avec système d'alerte intégrée.

Les enceintes sont toutes équipées d'un système de déclenchement d'alarme relié à l'accueil et aux services techniques en cas de dépassement du seuil de température ou d'alarme technique.

Surveillance et traçabilité des températures : ICM-INST-714

Un protocole d'astreinte décrit les actions à effectuer après déclenchement de l'alarme d'une enceinte réfrigérée et indique la localisation et l'identification des enceintes, ainsi que les différents intervenants à contacter et leurs coordonnées.

Un congélateur de secours, des congélateurs avec double moteur et des congélateurs partiellement remplis permettent d'assurer un transfert des ressources biologiques en cas de panne.

Si une non-conformité d'un matériel affecte la qualité d'un échantillon biologique :

- Les dates de contrôle ou d'étalonnage sont enregistrées et suivies grâce au logiciel de GMAO.
- Les échantillons concernés (entre la date de la non-conformité et le dernier contrôle ou étalonnage) peuvent être sélectionnés grâce aux différentes dates enregistrées sur les fiches de travail ou dans le(s) logiciel(s) de gestion des ressources biologiques et sur les fiches de suivi des équipements.

Les actions correctrices sont mises en place.

7.4. Dispositif informatique

L'ICM a défini une politique de sécurité et met en œuvre les mesures nécessaires pour assurer l'intégrité, la disponibilité, la confidentialité des données et l'auditabilité du système d'information.

La direction du système d'information est dotée de 2 salles fermées (accès par badge) ondulées et climatisées, hébergeant l'ensemble des serveurs, des logiciels et des données. Ces salles se trouvent dans 2 zones éloignées.

Le matériel (serveur) est sous garantie constructeur.

L'alimentation électrique et les réseaux sont redondés. Les supports de stockage (disque miroir) des données sont également redondés.

7.4.1. Maitrise des accès (identifiant, mot de passe)

L'accès aux ordinateurs est protégé par un mot de passe et les accès aux applications sont protégés par un autre mot de passe.

Les droits d'accès aux applications Diamic sont gérés par le cadre du service de Pathologie, ceux de Tumorotek par le Responsable Opérationnel et ceux de Databiotec par le Technicien Opérationnel.

7.4.2. Maintenance informatique

Une maintenance corrective (assistance/dépannage) est assurée à tout moment, dans les heures d'ouverture du service informatique. Tout utilisateur peut émettre une demande d'intervention informatique en contactant la hotline informatique « Sosinfo » ou par mail.

Une maintenance évolutive est assurée pour les logiciels, en moyenne 1 fois par an à la sortie d'une nouvelle version, selon les contrats. Les demandes d'évolution des applications sont enregistrées via le logiciel de GMAO puis retransmises à l'éditeur. En pratique, elles se matérialisent par un email envoyé au service informatique.

Une maintenance préventive ou curative est assurée suite à l'émission d'alertes générées par le matériel et les applicatifs.

Une maintenance automatique est faite par la mise à jour des patchs de sécurité et des antivirus sur les serveurs.

Les équipements informatiques et logiciels respectent les procédures support d'achat et de maintenance ainsi que les documents associés.

7.4.3. Sauvegarde des données

Les logiciels du CRB entrent dans le cadre des procédures de sauvegarde de la Direction des Systèmes d'Informations de l'ICM.

Les machines sont sauvegardées selon deux processus complémentaires : une sauvegarde quotidienne de l'ensemble des serveurs composant l'application et une sauvegarde quotidienne des bases de données.

L'ensemble des éléments sauvegardés sont stockés sur une infrastructure dédiés à la sauvegarde, distincte de la production et conformes aux exigences de la sauvegarde sur disques (réplication, contrôle de cohérence, archivage, points de contrôles, redondances des équipements, supervision, accès restreint).

La rétention appliquée est de 30 jours sur la partie serveur et 10 jours sur la partie bases de données.

Les traitements de données à caractère personnel font l'objet des formalités et déclarations prévues par la législation informatique et liberté.

7.4.4. Mise à jour des logiciels

Une instruction de travail décrit les modalités de vérification des données et du fonctionnement du logiciel Tumorotek.

Une procédure de mise à jour du logiciel Databiotec décrit les modalités de réalisation et les tests de contrôle réalisés.

Ces deux logiciels permettent de tracer les mises à jour, les modifications et les suppressions des données avec la date et le nom du responsable.

Vérification des données et du fonctionnement du logiciel Tumorotek : ICM-INST-413

Mise à jour du logiciel Databiotec : ICM-PRO-111

7.5. Achats

Le CRB respecte les procédures de l'établissement que ce soit pour l'achat de petits matériels, réactifs et consommables, d'équipement, ou autres prestations nécessaires. Les achats sont sous la responsabilité du service achats de l'ICM.

Le service achats de l'ICM sélectionne les fournisseurs au travers des critères qualité des procédures de consultation (nationale, appel d'offres locaux) ou au travers de la réponse au besoin des utilisateurs et de critères définis par le service achats.

Achats : ICM-PRO-056

Achats de biens non stockés : ICM-PRO-057

Réapprovisionnement produits stockés : ICM-PRO-059

7.5.1. Informations relatives aux achats

Une fiche de justification du choix peut être établie par le CRB et transmise au service achats si le matériel demandé nécessite des caractéristiques spécifiques.

Cette fiche décrit les besoins du CRB en terme de résultats à obtenir, de besoin de qualification du produit, et propose une liste de fournisseurs potentiels au service achats.

Les besoins en qualification du personnel sont prévus à l'achat avec le fournisseur.

Fiche de justification du choix du matériel : ICM-ENR-131

7.5.2. Vérification du produit acheté

Le CRB définit avec le service achats, pour chaque produit acheté, les exigences, les modalités de contrôle et d'acceptation du produit acheté.

Fiche de justification du choix du matériel : ICM-ENR-131

7.6. Réactifs et consommables

Les achats de réactifs et consommables sont sous la responsabilité du cadre et sous réserve de l'accord du service achats.

Les réactifs et consommables critiques ainsi que leurs exigences spécifiques sont identifiés et répertoriés dans un tableau.

Un dispositif de gestion des stocks est mis en place afin d'éviter les ruptures de réactifs et consommables et limiter les péremptions.

Tableau de suivi des commandes : ICM-ENR-602

Le suivi des réactifs et produits ainsi que les précautions d'emploi et d'élimination sont tracés dans un tableau mis à jour chaque année et archivé.

Gestion et utilisation des réactifs et produits : ICM-INST-431

Suivi des réactifs et produits : ICM-ENR-146

Les fournisseurs de réactifs et de services du CRB définis comme critiques sont évalués selon les critères définis dans une grille en concertation avec les services concernés (achats, biomédical, informatique). Les résultats d'évaluation sont enregistrés et transmis au service achats. Ces règles sont décrites dans une instruction.

Sélection et évaluation des fournisseurs de réactifs et de services : ICM-INST-213

Signature					
Vérificateur qualité		Vérificateur(s) technique(s)		Approbateur(s)	
Nom	Fonction	Nom(s)	Fonction(s)	Nom(s)	Fonction(s)
A. AGIUS	Responsable qualité CRB	Dr JP. BLEUSE	Coordonnateur du CRB	Pr D. AZRIA	Directeur Scientifique
				Pr M. YCHOU	Directeur Général
				Dr M. GUTOWSKI	Délégué Qualité Coordonnateur Gestion des Risques
Rédaction					
Emetteur		Rédacteurs			
		Co-auteurs		Groupe de travail	
Nom	Fonction	Nom(s)	Fonction(s)	Noms	Fonctions
F. ROULLE	Ingénieur qualité	S. EMERIT B. MASSEMIN	Cadre CRB-URT RO CRB		
Version					
Version	Nature de la modification				
004	Réorganisation du CRB, MAJ de l'organigramme et de la cartographie des processus				
005	Mise à jour générale du document				
006	Mise à jour générale du document				
Destinataires					
CRB Chef du département d'Anatomo-Pathologie Coordonnateur CORT Directeur scientifique Directeurs Généraux Responsable URT					
Références					
Norme NF S 96-900 : Système de management d'un CRB et qualité des ressources biologiques					
Documents associés					