



I. Objet

Ce manuel présente la Plateforme de Ressources Biologiques (PRB) et son système de management qualité à travers ses différents processus. Les référentiels utilisés sont la norme NF S 96-900 et la norme ISO 20387 (en cours de déploiement).

Ce manuel s'adresse :

- aux membres du personnel ;
- aux parties intéressées qui en font la demande ;
- aux auditeurs qualité ;
- à notre direction.

II. Présentation

Créée en 2004, la Plateforme de Ressources Biologiques (PRB) fait partie de l'hôpital Henri Mondor (*Hôpitaux Universitaires Henri Mondor*), situé au 51 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94000 Créteil.

1/ Gouvernance

La PRB appartient au DMU Biologie et pathologie dont la gouvernance est assurée par :

- un directeur médical : Pr J-M Pawlotsky
- un directeur médical adjoint : Pr Oriane Wagner-Ballon
- un cadre paramédical : Mme Murielle Bordes
- un cadre administratif : Mr Frédéric Clerc
- un responsable assurance qualité : Dr Anne Plonquet.

Pour définir ses axes de travail et prendre des décisions, le DMU s'appuie sur un Bureau et sur un Comité exécutif (COMEX). La PRB est représentée dans ces instances :

- le Pr Bijan Ghaleh-Marzban fait partie du Bureau (réunions bimestrielles)
- le Dr Caroline Barau fait partie du COMEX (réunions mensuelles).



2/ Missions et compétences

La PRB assure la **constitution de collections d'échantillons biologiques humains** destinés à la recherche. Ses missions sont les suivantes :

- organiser la réception, la transformation, la conservation, la mise à disposition ainsi que la traçabilité des échantillons biologiques provenant de la recherche clinique ;
- favoriser la visibilité et l'utilisation des ressources biologiques ;
- maintenir une performance technique.

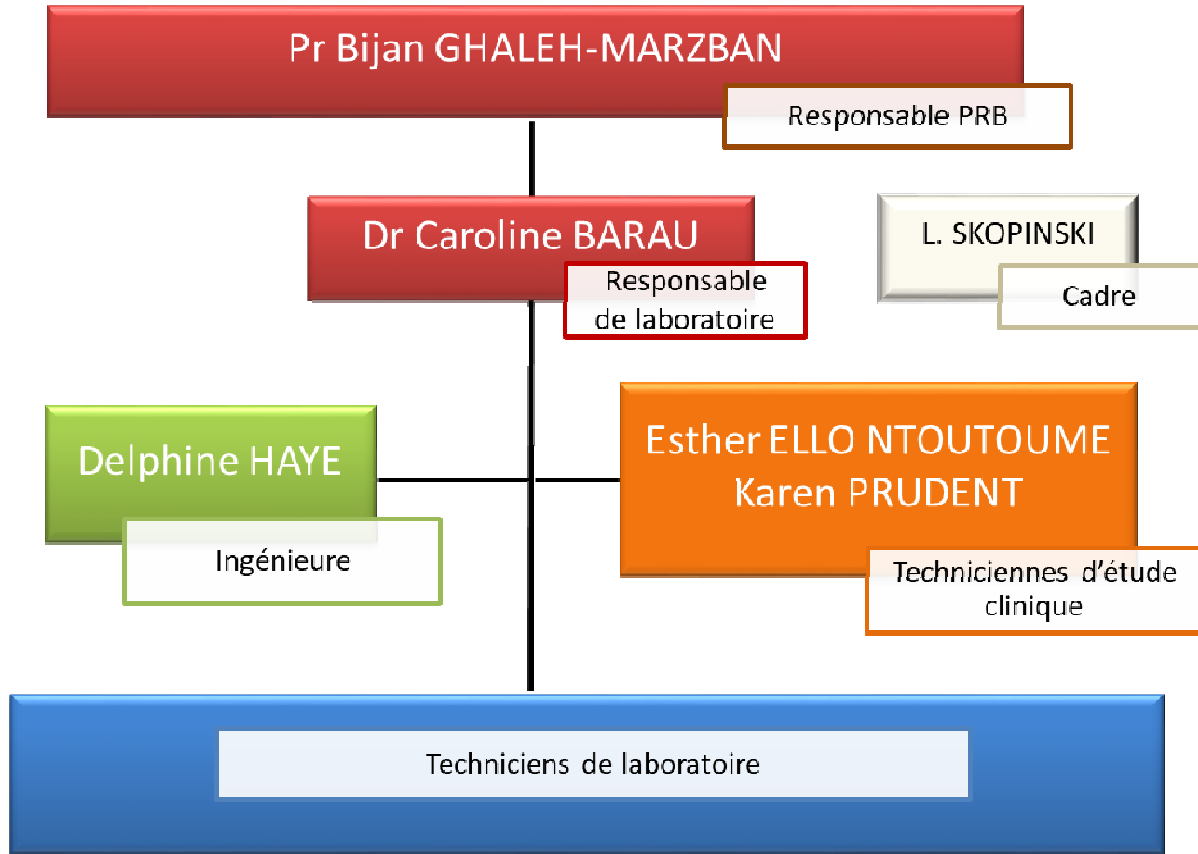
La PRB s'engage à agir dans le respect de la réglementation et de l'éthique. Elle garantit un système qualité conforme à la norme NF S96-900 et en transition vers la norme ISO 20387.

La PRB est compétente pour la prise en charge de plusieurs matrices :

- les fragments tissulaires et leurs dérivés (ex : lames, copeaux, ADN, ARN, cellules) ;
- le sang et ses produits dérivés (ex : sérum, plasma, PBMC, ADN, ARN)
- d'autres matrices biologiques (ex : urines, selles) et leurs dérivés (ex : protéines, ADN, ARN)

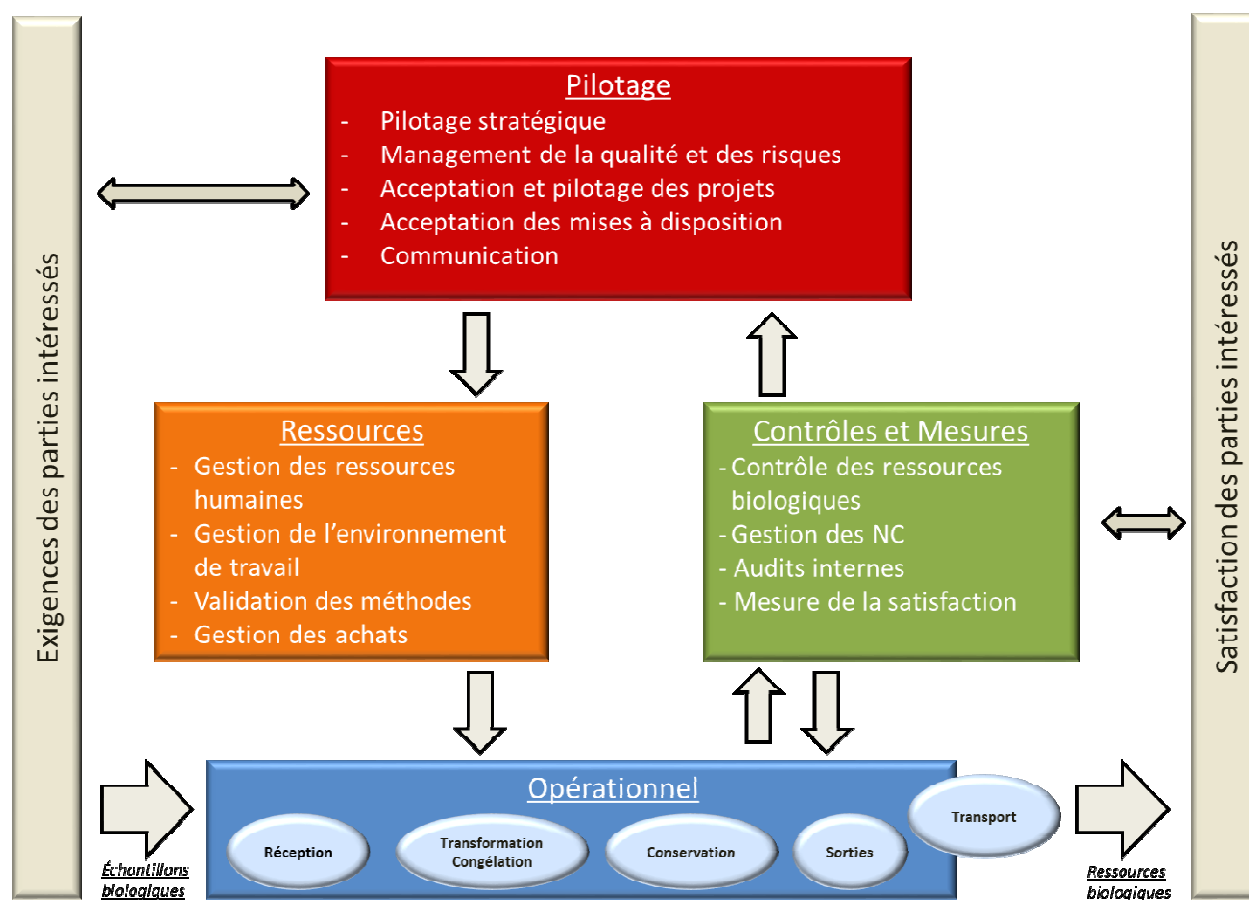
3/ Personnels

L'organigramme générique ci-dessous montre la composition de l'équipe.



4/ Processus

Les processus nécessaires au système de management de la qualité, ont été identifiés dans la cartographie ci-dessous.



Les séquences, les interactions, les indicateurs et les risques liés à ces processus sont définis dans des fiches spécifiques.

III. Processus de pilotage

1/ Pilotage stratégique

1.1 Les éléments stratégiques

Les éléments stratégiques sont abordés lors des réunions PRB ou lors de la revue de direction (personnel médical et ingénieurs). Cela comprend les décisions liées aux personnels, le suivi de la réglementation, la gestion financière et la mise en œuvre de projets d'amélioration. De plus, un comité de direction conseille la PRB sur ses choix stratégiques et ses axes de travail. Il est composé des personnes suivantes :

- directeur délégué au DMU Biologie-Pathologie
- directeur du DMU Biologie-Pathologie



- directeur adjoint du DMU Biologie-Pathologie
- cadre administratif du DMU Biologie-Pathologie
- cadre paramédical du DMU Biologie-Pathologie
- cadre(s) de la PRB
- personnel médical de la PRB

Il se réunit tous les 3 ans, peut être convié à tout ou partie de la revue de direction et peut être réuni en cas de demandes exceptionnelles.

1.2 Le suivi de la réglementation

La PRB suit les textes réglementaires applicables (Cf. HM-RB-PRB-PG-STRAT-001). L'activité de la PRB a été déclarée auprès du ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche sous la référence DC-2019-3637. La PRB a été autorisée par le ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche à effectuer des cessions d'échantillons biologiques (AC-2019-3818). La veille réglementaire est en partie externalisée au travers du réseau 3C-R (newsletters) et également grâce au soutien juridique du Département Recherche Clinique et Innovation de l'APHP (DRCI) qui nous informe des modifications des textes réglementaires susceptibles d'avoir un impact sur l'activité de collection et de mise à disposition.

1.3 La gestion financière

Le financement du personnel, l'acquisition de matériel et l'achat de consommable sont assurés par les fonds MERRI et par les projets de recherche auxquels la PRB participe. La stratégie financière de la PRB vise à assurer sa viabilité financière. L'organisation des dépenses est assurée par l'ingénieure après validation du responsable de la PRB. Le suivi est effectué par l'ingénieure en relation avec le cadre (fonds MERRI) et avec la Délégation à la Recherche Clinique (DRC – financements des projets de recherche).

2/ Management de la qualité et des risques

2.1 Domaine d'application du Système de Management de la Qualité (SMQ)

Les activités d'acceptation de collections, de réception, de transformation, de congélation, de conservation, d'envoi et de mise à disposition d'échantillons biologiques humains de la Plateforme de Ressources Biologiques sont concernées par le Système de Management de la Qualité. Les



investigateurs déposants, *i.e.*, responsables scientifiques, confient la gestion des collections à la PRB qui assure ainsi l'ensemble de la gestion logistique des collections en autonomie mais gère également les aspects réglementaires, les sorties et la valorisation en lien avec ses déposants. Les projets de recherche auxquels la PRB participe sans héberger définitivement les échantillons (études industrielles et institutionnelles) sont inclus dans le champ du SMQ.

Les échantillons collectés historiquement pour lesquels aucune requalification n'a été effectuée faute de recueil de consentement sont exclus du périmètre de certification. L'ensemble des échantillons collectés pour des raisons sanitaires est exclu du périmètre du SMQ de la PRB.

L'exigence 7.3.3 Espaces dédiés est exclue du périmètre de certification car non applicable à la PRB. La partie Duplication de l'exigence 10.3 ne s'applique pas actuellement pour les échantillons conservés à la Plateforme de Ressources Biologiques.

2.2 Politique qualité

La PRB s'est engagée depuis 2007 dans une démarche qualité et a été certifiée en Juillet 2009 selon le référentiel NF S 96-900. En élaborant une politique qualité, les membres de la direction se sont engagés à développer et mettre en œuvre le SMQ. Cette politique définit annuellement les objectifs qualité de la PRB. Elle est signée par le directeur médical du DMU et par la direction de l'hôpital ce qui traduit leur prise de connaissance des objectifs de la PRB.

2.3 Amélioration continue

Le système qualité permet l'amélioration continue de la structure à travers le déploiement des objectifs qualité définis annuellement. La planification des actions est effectuée lors des différentes réunions PRB ou par l'intermédiaire du logiciel Kalilab. La mise en œuvre et l'avancement des actions sont suivis et enregistrés dans Kalilab. Les différents contrôles, audits et réclamations (Cf. processus Contrôles et mesure) sont des sources d'informations essentielles et sont des leviers permettant l'évolution du système qualité.

2.4 Système documentaire

La gestion documentaire vient soutenir le SMQ. L'ensemble des documents du SMQ est consultable sur le logiciel Kalilab. Ce logiciel permet également de lister les documents de la PRB.



La PRB a notamment rédigé les procédures obligatoires selon la norme NF S 96-900 de Septembre 2011 :

Procédures exigées par la norme NF S96-900	Chapitres	Procédures de la PRB
Maîtrise de la documentation	4.2.3	Gestion documentaire et maîtrise des enregistrements
Maîtrise des enregistrements	4.2.4	
Conditions d'acceptation des collections ou des ressources biologiques	5.1 c	Modalités d'acceptation des collections et de protocoles de recherche
Conditions de conservation des collections ou des ressources biologiques	5.1 c	Procédure de réalisation Procédure de gestion des locaux Procédure d'alarme
Conditions de mises à dispositions des collections ou des ressources biologiques	5.1 c	Conditions et modalités de mise à disposition d'échantillons
Audits internes	6.1.3	Procédure d'audit
Maitrise des non-conformités	6.2	Gestion des non-conformités Maîtrise des ressources biologiques non conformes
Actions correctives	6.4.2	
Actions préventives	6.4.3	
Sécurité des données informatiques	7.5	Procédure de sécurité des données informatiques
Réception	10.1	Procédure de réalisation Maîtrise des ressources biologiques non conformes
Double de sauvegarde du matériel biologique	10.3	Exigence non applicable

2.5 Parties intéressées et analyses des risques

La démarche qualité de la PRB est basée sur l'écoute des parties intéressées identifiées dans le tableau ci-après et sur une analyse des risques disponible dans le logiciel Kalilab.



Parties intéressées		Attentes	Réponses	Mesure de la satisfaction	Preuves	Remarque
PRB	Personnel PRB : Médical	Travail dans un environnement préservant l'hygiène et la sécurité de l'équipe au travail. Informations sur les crédits, sur le personnel, sur les collections, les actions en cours, les projets	Tableau des risques professionnels et relations avec le service hospitalier dédié. Réunion PRB et contacts directs	Entretiens individuels, Comptes-rendus des réunions PRB	Archivage du tableau des risques et des comptes-rendus des réunions PRB	/
	Personnel PRB : non médical	Travail dans un environnement préservant l'hygiène et la sécurité de l'équipe au travail. Missions, formation, encadrement, informations sur le personnel, sur les collections, les projets	Tableau des risques professionnels et relations avec le service hospitalier dédié. Entretien annuel, contacts directs, réunions hebdomadaires	Entretiens individuels, comptes-rendus des réunions PRB	Archivage du tableau des risques, des entretiens individuels, archivage des comptes-rendus des réunions PRB	/
Patients		Confidentialité	Secret professionnel, anonymisation des prélèvements "recherche"	/	Attestation de confidentialité du personnel	Pas de contact direct avec les patients



Parties intéressées	Attentes	Réponses	Mesure de la satisfaction	Preuves	Remarque
	Pas d'utilisation des échantillons sans information des patients	Récupération des consentements ou non-oppositions.	/	Consentements ou non-oppositions, traçabilité des destructions des échantillons en cas de retrait de consentement	
Déposants	Echantillons conformes aux exigences du protocole, simplicité de la transmission d'informations	Circuit d'acceptation des études établi, classeurs études, organisation générale du laboratoire	Nombre de réclamations, entretiens avec les déposants	Charte PRB, classeur des études, enregistrement dans la base des non-conformes	/
Demandeurs	Echantillons obtenus dans un délai satisfaisant et permettant d'effectuer les analyses prévues	Circuit des mises à disposition établi, contrôles qualité notifiés avec l'échantillon	Questionnaire de satisfaction, étude des délais de sortie en revue de direction		/
Membres de réseaux, CRB de référence, CRB multisites	Organisation fonctionnelle de la collecte et du stockage, Retours d'informations	Identification d'interlocuteurs et définition de circuits pour les prélèvements et les informations	Nombre de réclamations	Classeur des études, enregistrement dans la base des Non-Conformes	/
Fournisseurs	Précisions sur le consommable ou l'équipement demandé	Devis, cahier des charges et correspondance	Propositions de devis	Conservation des bons de commande, cahier des charges	Uniquement pour les équipements et consommables critiques



Parties intéressées		Attentes	Réponses	Mesure de la satisfaction	Preuves	Remarque
Services Supports	Services techniques Fluides	Inventaire à jour du parc de congélateurs	Transmission de l'inventaire mis à jour à chaque nouvel équipement ou chaque défalcation	Réunion annuelle + contacts directs	Compte-rendu	/
		Indications sur les personnes à contacter en cas d'anomalies sur les équipements cryogéniques en dehors des heures d'ouverture	Transmission des contacts aux services techniques			
	Services techniques Biomed	Inventaire à jour du parc d'équipement	Transmission de l'inventaire mis à jour à chaque nouvel équipement ou chaque défalcation	Réunion annuelle + contacts directs	Compte-rendu	/
	Service Ergonomie - Gestion des risques	Connaissances des conditions de travail et des produits manipulés	Renseignement d'un formulaire ad-hoc ; visite des locaux	Réunion annuelle + contacts directs	Echange de documents	/
	Service Informatique	Information sur les logiciels utilisés, interlocuteurs identifiés, connaissance et respect des procédures hospitalières	Signature des documents relatifs à la gestion informatique, identification de référents	Contacts directs avec la PRB	Procédure informatique signée	/



Parties intéressées		Attentes	Réponses	Mesure de la satisfaction	Preuves	Remarque
Processus Externalisés	Direction hôtelière Mme Roger [relation avec les prestataires d'entretien des locaux et d'évacuation des déchets]	Identification des locaux concernés et des risques associés, respect du circuit des déchets	Risques spécifiques identifiés et affichés, consignes concernant l'évacuation des déchets, traçabilité du ménage	Réunion annuelle + contacts directs	Conservation des feuilles de traçabilité du ménage	/
	Délégation à la recherche (M Cuadrado), Cadre de la PRB (M Skopinski), ingénieur du pôle des investissements [achats]	Respect des marchés et des procédures d'achats établies	Dossier d'achat conforme aux procédures établies (format du bon de commande et des documents associés)	Contacts directs + acceptation des commandes	Conservation des bons de commandes	/
	Délégation à la recherche (Mme Apparitio) [gestion du personnel non médical]	Dossier de recrutement ou de renouvellement complet et respect des délais	Dossier de recrutement ou de renouvellement complet et respect des délais	Contacts directs	Contrats des personnels renouvelés ou recrutement effectué	/
	Département de la Recherche Clinique et du Développement (Mme Bentoumi et Mme Demerville) [aspects juridiques liés aux collections]	Autorisation d'activité et déclaration d'activité, déclarations de collections, autorisations d'import ou d'export complétées et à jour	Dossier d'autorisation d'activité et de déclaration d'activité, déclarations de collections, dossiers d'autorisation d'import ou d'export complets et à jour	Contacts directs	Dossier d'autorisation d'activité et de déclaration d'activité, déclarations de collections, dossiers d'autorisation d'import ou d'export	/



3/ Acceptation et pilotage des projets

Les projets sont soumis à la PRB par l'intermédiaire de son site internet. L'ingénieur opérationnel ou les techniciennes d'études cliniques évalue(nt) la faisabilité (technique, réglementaire et financière) puis le personnel médical, l'ingénieur opérationnel ou les techniciennes d'études cliniques accepte(nt) ou non de prendre en charge l'étude. Ces éléments sont détaillés dans la procédure HM-RB-PRB-PG-PROJE-001. Lorsque la prise en charge est validée, les techniciennes d'études cliniques informent les techniciens de laboratoire de cette nouvelle étude lors d'une réunion de secteur hebdomadaire.

4/ Acceptation des mises à disposition

4.1 Acceptation des mises à disposition

Les demandes d'échantillons biologiques sont soumises à la PRB par l'intermédiaire de son site internet. L'ingénieur opérationnel ou les techniciennes d'études cliniques vérifie(nt) les aspects réglementaires (aspects éthiques, nécessité d'une autorisation d'export...) puis le personnel médical accepte ou non la sortie d'échantillons. Ces éléments sont détaillés dans la procédure HM-RB-PRB-PG-MADIS-002. Lorsque la sortie est validée, le personnel médical transmet par courriel les éléments de la demande aux techniciens en spécifiant son accord.

4.2 Destruction d'échantillons

A tout moment, à la demande d'un investigateur ou d'une personne qu'il a déléguée, une demande de destruction peut être effectuée à la PRB. La destruction peut également être à l'initiative de la PRB (Cf. HM-RB-PRB-IT-MADIS-001). Dans tous les cas, une preuve de l'accord de l'investigateur est conservée. Les échantillons à détruire sont préparés par les techniciens, le contrôle et la destruction sont effectués par un personnel médical.

5/ Communication

La communication est décrite dans la procédure HM-RB-PRB-PG-COMMU-001 et s'articule autour :

- de la revue de direction annuelle (personnel médical, ingénieurs);
- de la réunion PRB mensuelle (personnel médical, ingénieurs, techniciennes d'étude clinique);



- de staffs qualité pluri-annuels (ingénieurs, techniciens, techniciennes d'étude clinique);
- de la réunion de secteur hebdomadaire (personnel médical, ingénieurs, techniciens, techniciennes d'étude clinique).

Ces différents points permettent d'assurer le pilotage de la structure, d'acter les décisions stratégiques, de s'assurer que la politique qualité, les objectifs et les résultats associés sont connus et compris par l'ensemble des collaborateurs. L'ensemble des comptes rendus sont mis à disposition. En interne, la PRB dispose d'outils de communication tels que le logiciel de gestion de la qualité Kalilab et le serveur de stockage en réseau. La communication extérieure est principalement assurée par le site web <http://prbmondor.aphp.fr>.

IV. Processus Ressources

1/ Gestion des ressources humaines

Le personnel est sous la responsabilité du responsable de la PRB. Chaque membre :

- a un dossier dans le NAS et dans Kalilab ;
- est soumis à la confidentialité et à l'impartialité ;
- bénéficie d'un parcours de qualification mis en place à l'arrivée ;
- participe aux formations internes.

Les règles relatives à la gestion des ressources humaines, notamment ce qui concerne les recrutements et les entretiens annuels du personnel non médical titulaire sont établies par l'hôpital.

2/ Gestion de l'environnement de travail

Ce processus regroupe l'hygiène, les locaux, le système informatique, le matériel.

2.1 Hygiène

Les règles d'hygiène et de sécurité en vigueur au laboratoire sont décrites dans le document HM-RB-PRB-PG-HYGIE-002. Une formation annuelle présente aux techniciens les risques présents au laboratoire et les règles à respecter pour s'en prémunir. Le référent Hygiène et sécurité est en relation avec le service chargé des risques professionnels de l'hôpital.



2.2 Locaux

La PRB exerce son activité dans des locaux situés au Centre d'Investigation Clinique et dans le Département de Pathologie (Cf. document HM-RB-PRB-PG-LOCAU-001). Les accès sont restreints par des codes. L'entretien des locaux et l'évacuation des déchets sont gérés par des prestataires mandatés par l'hôpital. La PRB rencontre une fois par an la direction hôtelière.

2.3 Système informatique

Le système informatique est géré en collaboration avec la DSI (direction des systèmes d'information).

La PRB utilise :

- un serveur de stockage en réseau pour partager les informations nécessaires au travail en équipe (ex : documents d'études et du système qualité) ;
- le logiciel Kalilab pour la gestion du système qualité ;
- le logiciel e-Databiotec pour l'enregistrement des données relatives aux échantillons biologiques ;
- le logiciel MySirius pour le suivi des températures.

La sécurité des données est décrite dans le document HM-RB-PRB-PG-SINFO-002.

2.4 Matériel

L'inventaire de l'équipement est enregistré dans le logiciel Kalilab. Les maintenances des équipements y sont paramétrées et génèrent un rappel à des fréquences définies. Les maintenances externes sont gérées par les services hospitaliers dédiés. Ces services sont rencontrés une fois par an par la PRB.

3/ Validations de méthodes

Une validation de méthode est mise en œuvre pour chaque nouvelle technique mise au point. Ces validations permettent de s'assurer que les résultats satisfont les exigences des demandeurs d'échantillons. Les rapports sont enregistrés dans le NAS.

4/ Achats

Les achats sont en partie externalisés car la PRB s'inscrit dans un contexte hospitalier (Cf. HM-RB-PRB-PG-ACHAT-001). Les commandes suivent donc le circuit établi par la direction. Nos



interlocuteurs sont identifiés selon le type d'achat : pôle des investissements pour les équipements, délégation à la recherche clinique et cadre de pôle pour tous les autres achats. La criticité des réactifs et consommable est indiquée dans le document HM-RB-PRB-DE-ACHAT-001.

V. Processus Opérationnel

Le processus opérationnel est décrit dans la procédure HM-RB-PRB-PG-OPERA-001.

1/ Réception

Les prélèvements arrivant au CRB sont pris en charge selon les modalités définies pour chaque étude. Ils sont accompagnés d'une feuille d'accompagnement dûment remplie avec les informations relatives au prélèvement. A réception, les prélèvements sont contrôlés (HM-RB-PRB-PG-CONFO-001) afin de garantir leur conformité avec les exigences de la PRB et celles prédéfinies pour chaque étude.

2/ Transformation et congélation

Les prélèvements sont transformés et congelés selon les modalités définies pour chaque projet et en respectant les modes opératoires établis par la PRB. Les modalités de chaque projet sont disponibles dans le NAS. Les modes opératoires de la PRB sont disponibles dans Kalilab.

3/ Conservation

Les échantillons sont conservés selon les modalités définies pour chaque étude et en respectant les modes opératoires établis par la PRB. Les enceintes sont entreposées dans des locaux sécurisés. Les températures sont suivies en permanence par des sondes reliées au logiciel MySirius. Un système d'alarme permet d'alerter une liste de personnes identifiées en cas de remontée de température (Cf.HM-RB-PRB-PT-CONSE-001). Un kit d'astreinte est conservé dans le bureau du personnel médical.

4/ Sorties et transport

Le terme « sortie d'échantillons » regroupe deux aspects :

- les envois d'échantillons initialement prévus dans le protocole (ex : les envois d'échantillons biologiques collectés dans le cadre d'études industrielles). Dans ce cas, les modalités



(fréquence, transporteur, documents) sont fixées au démarrage de l'étude par le promoteur et ces informations sont disponibles dans le NAS.

- les sorties d'échantillons dans le cadre d'une mise à disposition. Dans ce cas, les modalités (délai, transporteur) sont discutées entre la PRB et le demandeur. La PRB prépare les documents à joindre dans le colis.

Dans les deux cas, les règles d'envois décrites dans le document HM-RB-PRB-PT-SORTI-001 sont respectées. Les envois et leur réception sont tracés sur le document HM-RB-PRB-DE-SORTI-001. Des référents Envois et transports d'échantillons biologiques sont identifiés et formés à la réglementation IATA. Une formation interne annuelle permet de transmettre aux techniciens les règles essentielles à la préparation des colis.

VI. Processus Contrôle et mesures

1/ Contrôle des ressources biologiques

Ce processus regroupe les modes opératoires permettant la réalisation des contrôles sur les échantillons biologiques de la PRB. Les acides nucléiques sont dosés en spectrophotométrie après extraction. Le dosage en fluorimétrie est effectué pour valider une nouvelle méthode d'extraction ou pour qualifier un technicien. Le contrôle visuel des sérums et plasmas est indiqué dans la procédure de Maîtrise des ressources biologiques non-conformes HM-RB-PRB-PG-CONFO-001.

2/ Gestion des NC

Les contrôles et les critères de validation, à chaque étape du processus opérationnel, sont décrits dans la procédure de Maîtrise des ressources biologiques non-conformes HM-RB-PRB-PG-CONFO-001. Les éléments impactant la qualité de l'échantillon (par exemple un plasma hémolysé) sont notifiés dans e-Databiotec et sur la feuille d'accompagnement afin que l'information soit tracée et transmise lors des sorties.

Les modalités de gestion des non-conformités sont décrites dans la procédure spécifique HM-RB-PRB-PG-CONFO-002. L'enregistrement et la validation sont effectués dans Kalilab. Ces éléments sont traités en réunion de secteur.



3/ Audits internes

Le terme « audits internes » couvre :

- les audits internes effectués pour tous les processus une fois par cycle de certification ;
- les audits internes de projet qui concernent un ou plusieurs processus en fonction du projet ;
- les contrôles études,
- les audits hygiène et sécurité annuels.

Ces éléments sont décrits dans la procédure d'audit HM-RB-PRB-PG-AUDIT-001. Dans tous les cas, les éléments d'amélioration identifiés sont enregistrés dans le logiciel Kalilab.

4/ Mesure de la satisfaction

La PRB mesure la satisfaction des chercheurs avec qui elle a collaboré grâce à l'envoi d'un questionnaire de satisfaction de façon annuelle. Cet élément est traité en revue de direction. Les réclamations et plaintes peuvent être émises au travers du questionnaire précédemment cité, des *queries* envoyées dans le cadre de protocoles de recherche (essentiellement industriels) ou de retours directs. La procédure HM-RB-PRB-PG-SATIS-003 décrit la gestion de la PRB dans chaque cas.



HMN-PLATEFORME
RESSOURCES
BIOLOGIQUES
51 Av du Gal de
Latre de Tassigny
94 010 CRETEIL

Manuel Qualité

Ref : HM-RB-PRB-MQ-QUALI-001-
v08
Version : 08
Applicable le : 10-06-2022



Contacts

Vous pouvez consulter notre site web à l'adresse suivante :

<http://prbmondor.aphp.fr>

Pour toute demande de renseignements complémentaires :

prb.creteil.hmn@aphp.fr