

CRBioLim



MANUEL QUALITE **Centre de Ressources** **Biologiques** **CHU Limoges** **- CRBioLim -**



CRB DIR Do1
Version 12

Sommaire

I. INTRODUCTION ET DEFINITIONS	3
II. PRESENTATION DU CRBioLim	4
1- Missions et activités	4
2- Localisation	5
3- Nature des ressources conservées.....	5
4- Processus externalisés	5
5- Réseaux	6
III. ORGANISATION GENERALE DU SYSTEME DE MANAGEMENT QUALITE	6
1- Cartographie des processus.....	7
2- Organigrammes	8
IV. PROCESSUS MANAGEMENT	10
1- Processus Direction (DIR).....	10
a- Engagement de la Direction.....	10
b- Liens entre le CRB et la direction du CHU.....	10
c- Management du CRB	12
d- Politique Qualité	13
e- Communication.....	13
f- Besoins et satisfaction des parties intéressées	14
g- Respect des exigences légales et réglementaires.....	14
h- Confidentialité/impartialité.....	15
2- Processus Qualité (QUA)	15
a- Organisation de la démarche qualité du CRB	15
b- Gestion documentaire	15
3- Processus Moyens (MOY)	15
a- Personnel.....	15
b- Locaux	16
c- Matériel de laboratoire, réactifs et consommables	16
4- Processus Amélioration (AME) : Surveillance, analyse et mesure	16
a- Surveillance des processus.....	16
b- Audits internes.....	17
c- Non-conformités et actions d'amélioration	17
d- Gestion des plaintes.....	18
V. PROCESSUS OPERATIONNELS	18
1- Acceptation/entrée d'une collection.....	18
2- Réception.....	18
3- Préparation	19
4- Conservation	19
5- Mise à disposition	19
6- Transport	20
7- Validation des méthodes.....	20
8- Contrôles qualité.....	20
VI. PROCESSUS SUPPORTS	20
1- Dispositif informatique	21
2- Maintenance des équipements	21
3- Achats	21
4- Aménagement et maintenance des locaux.....	21
5- Gestion du personnel	22
6- Hygiène et Sécurité.....	22
7- Directions fonctionnelles en lien avec le CRB	22
VII. LISTE DES PROCEDURES	23

I. INTRODUCTION ET DEFINITIONS

Le manuel Qualité :

- présente le Système de Management de la Qualité (SMQ) mis en œuvre pour le Centre de Ressources Biologiques CRBioLim du CHU de Limoges
- précise les dispositions générales mises en place pour garantir les activités de mise en collection, de réception, de préparation, de conservation et de cession des ressources biologiques dans le respect des exigences réglementaires et normatives : ISO :20387

Définitions :

Ressources biologiques : Nom générique désignant les échantillons biologiques et les données clinico-biologiques qui leur sont associées.

Collection biologique : Réunion de ressources biologiques sélectionnées en fonction de caractéristiques communes, prélevés sur des personnes dans un but de recherche scientifique. Les séries d'échantillons collectées au CRBioLim en prospectif à des fins de mise à disposition directe ne sont pas considérées comme faisant parties d'une collection.

Initiateur de collection ou déposant : personne physique à l'origine du programme ou du projet scientifique nécessitant la constitution d'une collection.

Utilisateur : personne physique dont le programme de recherche nécessite l'utilisation de ressources biologiques du CRBioLim. L'utilisateur peut être l'initiateur lui-même, ou bien une personne physique différente.

Période d'embargo : Délai pendant lequel la collection biologique, ou une partie de la collection, est exclusivement réservée à l'utilisation par l'initiateur et n'apparaît pas dans le catalogue du CRBioLim.

Parties intéressées : personnes ou organisations ayant un intérêt dans le fonctionnement du CRBioLim :

- les patients et donneurs de ressources biologiques
- les déposants/initiateurs de collections biologiques
- les utilisateurs des ressources biologiques
- les réseaux de CRB partenaires du CRBioLim

Le personnel du CHU impliqué dans les activités du CRBioLim n'est pas considéré comme une partie intéressée car ses besoins et attentes sont relatifs à l'Institution et non aux activités du CRB en particulier.

II. PRESENTATION DU CRBioLim

1- Missions et activités

Le Centre de Ressources Biologiques du CHU Limoges, CRBioLim, a été créé en 2012 à partir de la volonté du CHU de Limoges de valoriser les échantillons biologiques issus du soin et/ou des protocoles de recherche clinique dans des thématiques déjà reconnues et labellisées. Cette nouvelle gestion des collections biologiques s'est construite à partir de la mise en place d'une démarche qualité selon les exigences de la norme NF S96-900. Le CRBioLim est désormais certifié selon les exigences de la norme ISO:20387 :2018 depuis janvier 2023.

Le CRBioLim est un CRB pluri-thématique qui gère des ressources biologiques d'origine humaine dans les domaines du cancer (solides et liquides) et dans d'autres thématiques de recherche du CHU de Limoges telles que l'infectiologie, les pathologies maternelles, fœtales et pédiatriques, la pharmacologie-toxicologie, la transplantation d'organes.

Le CRBioLim fait partie du pôle Biologie dont il constitue l'une des unités fonctionnelles (UF 4231) sous la responsabilité médicale du Dr Françoise Esclaire

Le CRBioLim a pour mission principale d'apporter une aide aux chercheurs souhaitant constituer des collections biologiques dans le cadre de projets de recherche clinique, fondamentale ou biotechnologique. Répondant à la définition des CRB de l'OCDE (Organisation de Coopération et de Développement Economique), ses activités consistent donc à aider à la mise en place de la collecte pour constituer des collections, transformer, conserver et mettre à disposition le matériel biologique qu'il détient, tout en garantissant le respect de la réglementation, la protection des personnes, ainsi que la qualité et la traçabilité des échantillons transformés et stockés.

Les activités du CRBioLim sont les suivantes :

- Réception d'échantillons biologiques et de leurs données associées
 - soit issues du soin après requalification
 - soit issues de protocoles de Recherche Impliquant la Personne Humaine (RIPH) après requalification
 - soit dans le cadre de la constitution directe de collection à l'initiative d'un chercheur
 - soit planifiés et à prendre en charge dans le cadre des calendriers de visite d'un protocole RIPH des services cliniques du CHU
- Préparation des ressources biologiques (aliquotage, isolation de souches virales, extraction d'ADN/ARN, etc...)
- Conservation des ressources biologiques dans des conditions garantissant leur intégrité

- Mise à disposition / cession des ressources biologiques, après validation du projet par le comité consultatif du CRBioLim, appelé « Comité médico-scientifique du CRBioLim » aux équipes de recherche et partenaires qui en font la demande :
 - équipes de recherche du CHU et de l'université de Limoges
 - autres équipes de recherche françaises ou étrangères, publiques ou privées
 - partenaires industriels qui développent de nouvelles méthodes diagnostiques ou thérapeutiques en santé humaine.

Pour l'ensemble de ces activités, le CRB se conforme aux exigences de la norme ISO :20387.

2- Localisation

Les activités techniques du CRBioLim sont réalisées au sein de 3 bâtiments faisant partie intégrante du CHU de Limoges :

- Centre de Biologie et de Recherche en Santé (CBRS)
- Centre d'Investigation Clinique (CIC)
- Hôpital Mère-Enfant (HME)

3- Nature des ressources conservées

Le CRBioLim gère des ressources biologiques d'origine humaine de différentes natures :

- Tissus
- cellules et dérivés
- sang total
- sérum
- plasma
- souches microbiologiques
- urines
- fèces
- fluides biologiques
- ADN, ARN

Ces ressources biologiques sont conservées soit en paraffine à température ambiante (tissus), soit dans des enceintes réfrigérées (-20°C, -80°C) soit dans des cuves d'azote liquide.

4- Processus externalisés

Processus opérationnels : aucun processus opérationnel du CRBioLim n'est externalisé.

Processus support : les processus support sont assurés par les services support du CHU de Limoges (décrits au paragraphe VI du présent manuel qualité). La maîtrise de ces processus

est garantie par la signature de conventions de collaboration établies entre ces services support et le Pôle Biologie, dans lequel est intégré le CRBioLim.

5- Réseaux

Le CRBioLim est intégré à plusieurs réseaux au niveau national :

➤ Réseau CryoStem : réseau national d'unités de greffe et de CRB travaillant en collaboration étroite pour une meilleure compréhension de la complication majeure des allogreffes, la réaction du greffon contre l'hôte (GvHD) et dont les principaux objectifs sont :

- constitution d'une collection nationale prospective et standardisée d'échantillons biologiques de couples Donneur/Receveur adultes et pédiatriques pré- et post-allogreffe de cellules souches hématopoïétiques
- mise à disposition des échantillons de cette collection à la communauté scientifique par le biais d'appels à projets.

Depuis novembre 2014, le site Hématologie du CRBioLim s'est engagé dans ce réseau, en binôme avec l'Unité de Greffe du Service d'Hématologie Clinique du CHU de Limoges.

➤ Réseau GIRCI-SOHO (Groupement Interrégional de Recherche Clinique et Innovation Sud-ouest-Outre-Mer Hospitalier) : réseau qui a pour missions de favoriser les échanges et le partage d'informations entre CRB, l'accompagnement à la mise en place de la démarche qualité dans les CRB, l'organisation de formations et l'organisation d'audits croisés selon les référentiels en vigueur.

➤ Club 3CR : réseau collaboratif de CRB et de professionnels impliqués dans le monde du biobanking, avec accès à une plateforme documentaire collaborative et aux publications des Cahiers 3CR permettant aux CRB membres d'assurer la veille réglementaire.

➤ Groupe de travail CRB-CRI (Commission de Recherche et Innovation de la conférence des Directeurs Généraux de CHU) : réseau collaboratif des CRB hospitaliers nationaux (partage d'expérience technique, relai pour la DGOS...)

III. ORGANISATION GENERALE DU SYSTEME DE MANAGEMENT QUALITE

Le Système de management de la qualité (SMQ) est établi et mis en œuvre pour répondre aux besoins et attentes des parties intéressées et améliorer en permanence la qualité des activités du CRBioLim. Il est périodiquement analysé par le biais des audits et lors de la revue de la Direction.

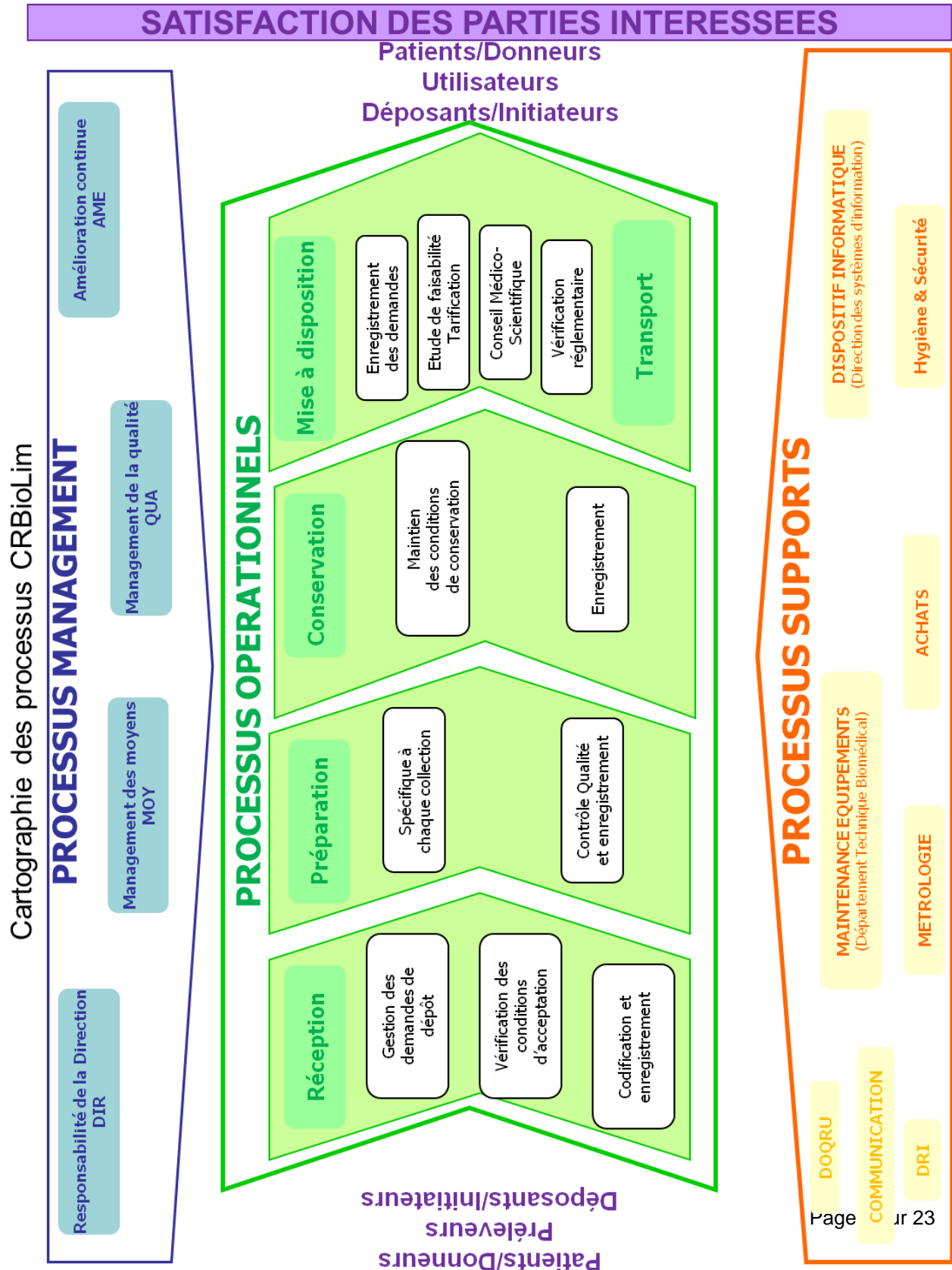
Le SMQ est organisé de façon à ce que :

- le personnel soit compétent et informé de la politique qualité
- les responsabilités soient connues et reconnues
- les activités soient surveillées et en amélioration continue
- les locaux et matériels soient adéquats et surveillés
- les méthodes soient validées et surveillées

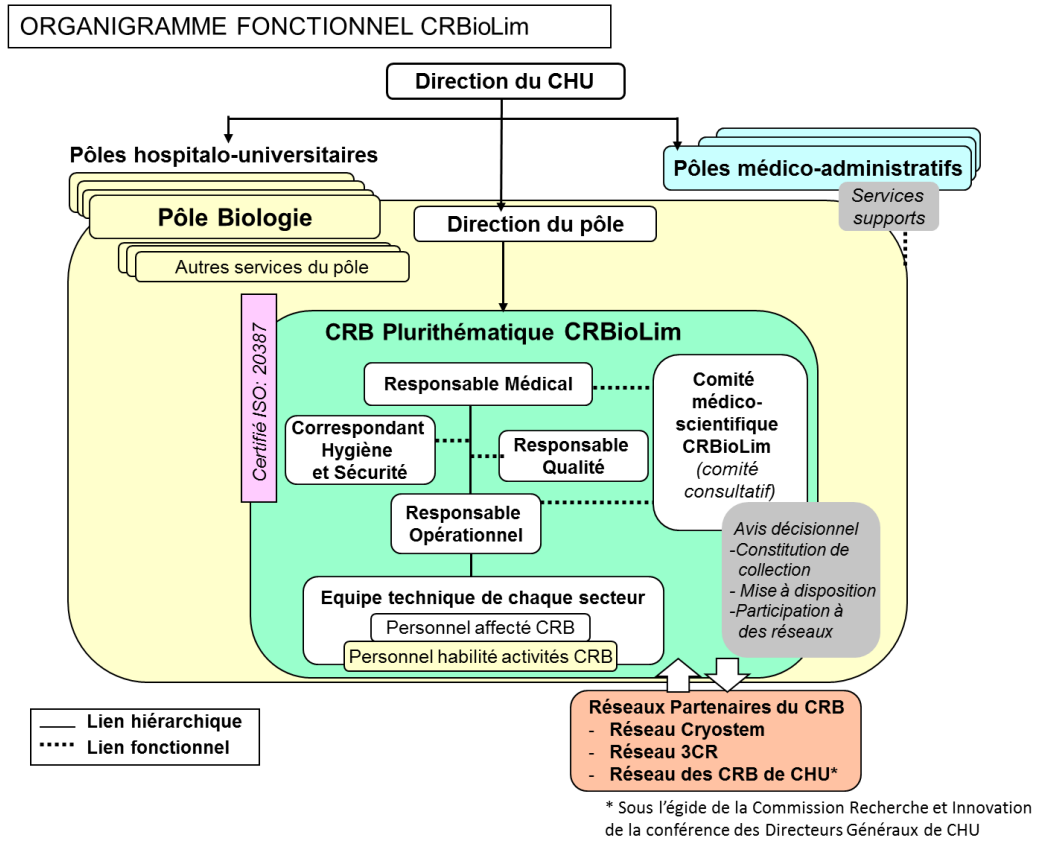
- la documentation soit pertinente et actualisée
- la qualité des RB soit garantie et leur traçabilité sécurisée
- la législation et la réglementation en vigueur soient respectées.

1- Cartographie des processus

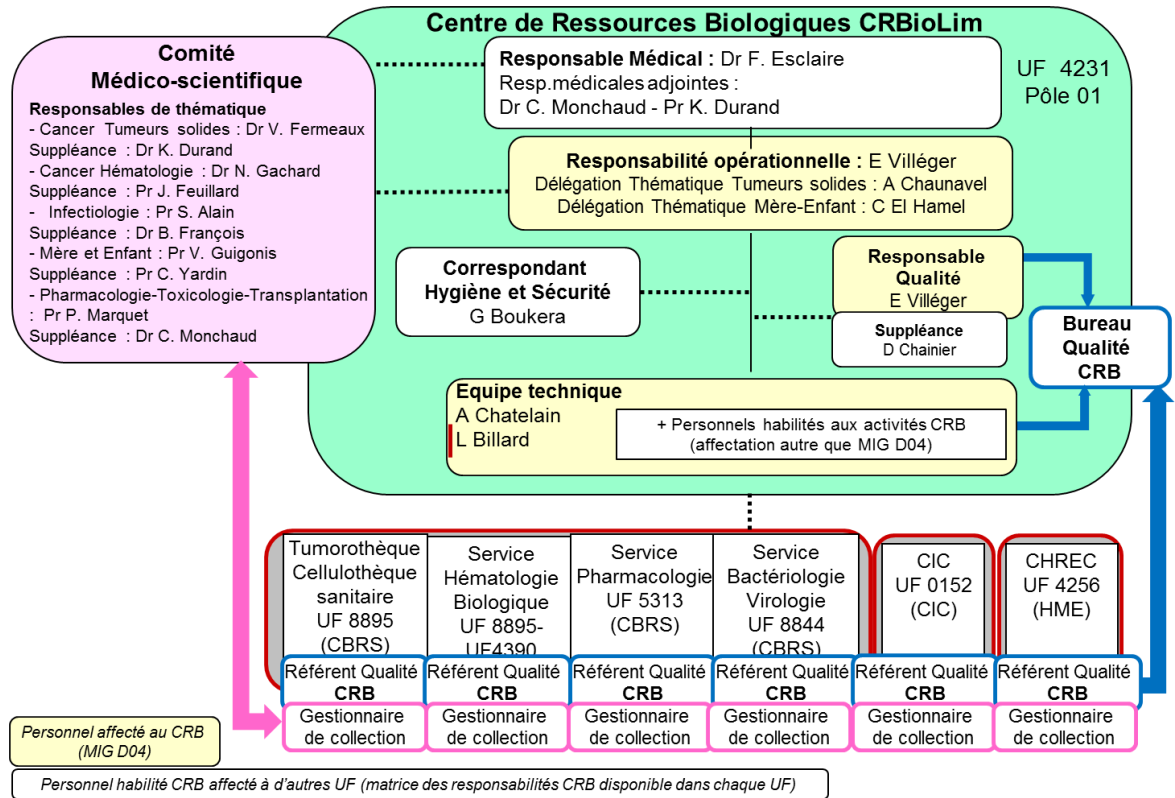
Les activités du CRBioLim sont formalisées en processus représentés dans la cartographie des processus ci-dessous.



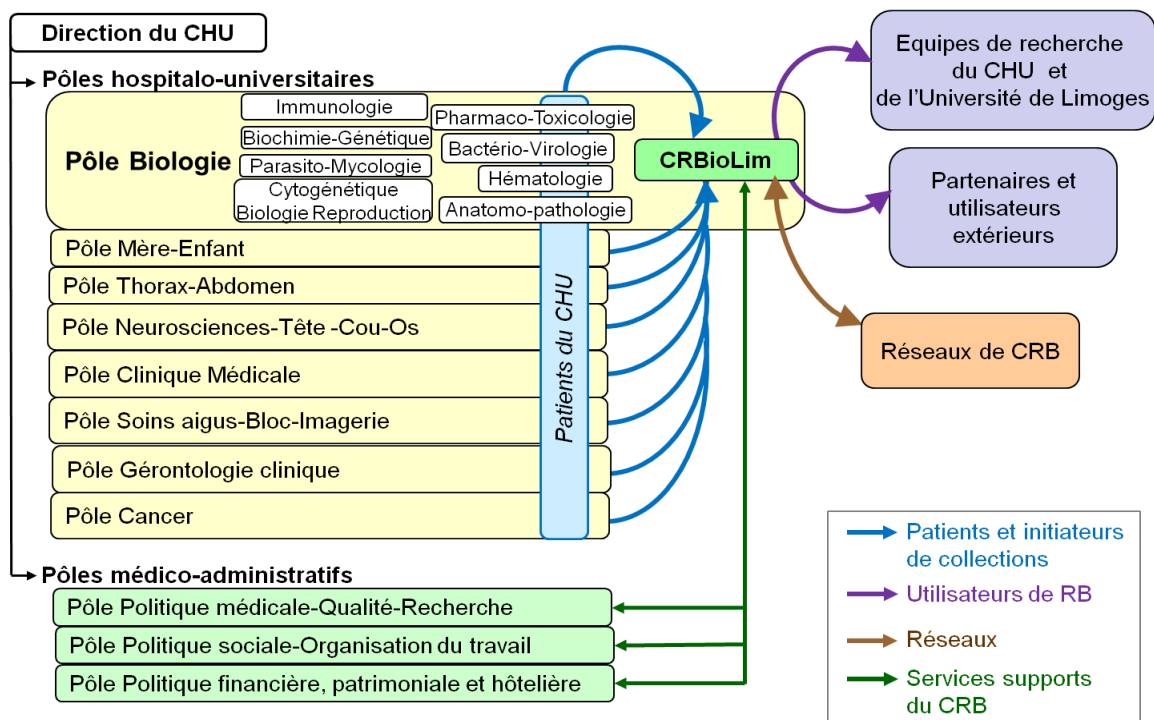
2- Organigrammes



Organigramme nominatif



Organigramme mentionnant les liens entre le CRB et ses parties intéressées



3- Acteurs du CRB et du management de la qualité au CRB

Dénomination	Missions
Responsable médical	Interlocuteur privilégié de la Direction, des parties intéressées et services supports Garantit la mise en œuvre de la politique qualité du CRBioLim Préside/organise les revues de direction et les réunions du Comité Médico-Scientifique
Responsable médical adjoint	Assiste et supplée le responsable médical dans ses missions
Responsable de thématique	Expert médico-scientifique pour une thématique de recherche donnée Membre de droit du Comité Médico-Scientifique Participe aux revues de direction du CRBioLim
Responsable opérationnel (RO)	Coordonne la gestion des moyens techniques et logistiques du CRB Gère les demandes de dépôt et de mise à disposition des RB Participe à la mise en œuvre du SMQ en lien avec le responsable qualité
Responsable Qualité (RQ)	Coordonne le SMQ pour l'ensemble des sites du CRBioLim, en lien avec les référents qualité Assure la veille réglementaire
Correspondant Hygiène et Sécurité	Assure le respect des bonnes pratiques de laboratoire Interlocuteur privilégié de la Direction pour la sécurité du personnel
Gestionnaire de collections	Définit les exigences de la collection biologique en lien avec l'Initiateur de collection Coordonne les activités techniques liées aux collections et assure le suivi des collections Assure le traitement et le suivi des non-conformités sur RB (dérogation, destruction, etc.) Coordonne les cessions de RB des collections dont il assure la gestion
Référent qualité	Garantit la mise en application du SMQ dans le site dont il est référent, en lien avec le Responsable Qualité du CRBioLim
Personnel technique	Assure l'ensemble des activités techniques et administratives nécessaires au traitement des RB destinées à être conservées au sein du CRB : réception, préparation, conservation et mise à disposition

IV. PROCESSUS MANAGEMENT

Les processus de Management (Direction, Qualité, Moyens, Amélioration) assurent la cohérence du SMQ et ont une action directe sur le fonctionnement du CRB et sur sa dynamique d'amélioration. Ils sont liés au déploiement de la politique Qualité. Ils assurent la cohésion des processus opérationnels et des processus supports dans le but de garantir la qualité des activités du CRBioLim et la satisfaction des parties intéressées.


1- Processus Direction (DIR)

a- Engagement de la Direction

L'engagement de la Direction du CHU est formalisé au travers d'une lettre d'engagement signée par le Directeur Général du CHU, indiquant l'implication de la Direction Qualité et de la Direction de la Recherche et de l'Innovation dans la mise en œuvre de la politique qualité du CRB (voir page suivante).

b- Liens entre le CRB et la direction du CHU

Le CRBioLim est placé sous la gouvernance du pôle Biologie du CHU : ainsi, les interactions avec la Direction Générale du CHU s'effectuent par l'intermédiaire de la Direction du Pôle Biologie, en particulier le Responsable du pôle et le Directeur référent du pôle (voir organigramme fonctionnel du CRBioLim page 8)

 CHU Centre hospitalier universitaire Limoges	LETTRE D'ENGAGEMENT DE LA DIRECTION pour le développement et la mise en oeuvre du Système de Management de la Qualité du Centre de Ressources Biologiques CRBioLim du CHU de Limoges	Codification : GENE-PE-001 D
		Date d'application : 30/09/2022
		Page : 1 / 2

La stratégie de développement de la qualité au CHU de Limoges s'appuie sur la mise en œuvre de démarches de certification et d'accréditation, parmi lesquelles la certification du CRBioLim selon les exigences de la norme ISO :20387 :2018.

Le Système de Management de la Qualité mis en place au CHU s'articule autour de trois grands axes de la politique d'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins.

Ces axes stratégiques qualité institutionnels sont :

- le management de la qualité et de la gestion des risques,
- la sécurité du patient au cœur du processus de prise en charge,
- des fonctions supports à la recherche de l'efficience.

Les axes de la politique d'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins sont déclinés en objectifs qualité spécifiques adaptés au centre de ressources biologiques CRBioLim :

- organiser le système de management de la qualité dans le respect des exigences de la norme NF S96-900 et s'assurer que l'ensemble des processus sont surveillés, évalués et analysés afin de mesurer l'efficacité des actions mises en place,
- assurer la qualité, la sécurité et la traçabilité des ressources biologiques afin de satisfaire aux besoins et attentes des parties intéressées,
- optimiser la valorisation des ressources et collections biologiques du CHU de Limoges dans le respect du principe d'impartialité.

-Madame Hélène BRU, Directrice de la Direction de la Qualité, gestion des risques et des Relations avec les Usagers s'engage à accompagner le CRBioLim dans sa démarche de certification selon les exigences de la norme ISO :20387 :2018.

-Monsieur le Docteur Thierry Chianéa, chef du Pôle Biologie-Pharmacie dans lequel le CRBioLim est intégré, s'engage à octroyer les ressources et moyens nécessaires à l'obtention des objectifs précités, dans la limite des dotations disponibles.

-Madame Emilie Villéger est désignée responsable qualité du CRBioLim, elle est chargée de la mise en œuvre et de l'application du Système de Management de la Qualité établi au sein du CRBioLim. Elle dispose de l'autorité et des moyens nécessaires afin d'assurer la pérennité de la démarche de certification du CRBioLim.

-Par ailleurs, la Direction générale s'assure que la politique et les objectifs qualité, qui sont déterminés et analysés lors des Revues de Direction, permettent de mesurer l'efficacité du système qualité et d'anticiper son évolution.

**La Directrice générale,
Pascale MOCAER**

c- Management du CRB

Comme indiqué sur l'organigramme fonctionnel (page 8), l'organisation du CRBioLim est pilotée par le responsable médical et est mise en œuvre par le responsable opérationnel en lien avec le responsable qualité.

Comité consultatif : Comité Médico-Scientifique CRBioLim (CMS)

Le Comité Médico-Scientifique du CRBioLim correspond au comité consultatif tel que décrit dans la norme ISO 20387. Sa mission est de guider la direction sur les questions d'ordre scientifique, mais aussi technique et administratif.

Ce comité est composé des responsables des thématiques scientifiques et est dirigé par le responsable médical du CRB. Il est sollicité pour donner un avis décisionnel :

- sur les demandes de constitution ou dépôt de nouvelles collections
- sur les mises à dispositions de collections afin de s'assurer de l'intérêt scientifique du projet du demandeur et du respect de règles d'éthique.

Lorsque ces demandes concernent une des thématiques scientifiques du CRB, c'est au minimum l'avis du responsable de la thématique concernée qui est requis.

Le Comité Médico-Scientifique se réunit préalablement aux revues de direction du CRBioLim pour définir les orientations stratégiques à présenter à la Direction du CHU.

Revue de Direction et planification du SMQ

Le CRBioLim réalise une revue de direction annuelle qui permet de s'assurer que le SMQ est mis en œuvre, documenté et maintenu dans une démarche d'amélioration continue pour chacun des processus définis dans la cartographie, et qu'il demeure pertinent et efficace.

Elle correspond à une évaluation, par la Direction du CHU et du CRB, de l'état et de l'adéquation du SMQ avec la politique qualité du CRB. Au cours de la revue de direction, il est procédé à l'évaluation des objectifs et indicateurs de l'année précédente et à la définition des objectifs pour l'année suivante. La revue de direction permet d'établir la planification du SMQ, et notamment la planification des actions à mettre en œuvre en cas de situations de changements impactant le SMQ. Elle contribue à la mise en évidence d'opportunités d'amélioration pour faire évoluer l'organisation, les méthodes, les outils du CRBioLim.

Les personnes participant à la revue de direction sont :

- les représentants de la direction du CHU : le Directeur Général et/ou le Directeur de l'Organisation, de la Qualité-Gestion des risques et des Relations avec les Usagers et/ou le Directeur de la Recherche et de l'Innovation
- les représentants des principaux services supports : service informatique, département technique biomédical
- les membres de l'équipe de pilotage du CRB : le responsable médical et ses adjoints, le responsable opérationnel, le responsable qualité, le cadre-correspondant hygiène et sécurité
- les représentants des thématiques du CRB : les membres du comité médico-scientifique (responsables de thématique) et les gestionnaires de collection.

Lors de chaque revue de direction, un compte-rendu est rédigé et diffusé aux participants pour diffusion à toutes les personnes concernées, en particulier au personnel du CRB afin qu'il prenne connaissance des objectifs fixés.

d- Politique Qualité

La politique qualité du CRB est définie par la Direction et établit les objectifs qualité généraux du CRB : elle est décrite dans la lettre d'engagement de la Direction (présentée en page 11). Elle est définie selon les 3 axes stratégiques suivants :

- assurer la qualité, la sécurité et la traçabilité des ressources biologiques afin de satisfaire aux besoins des parties intéressées dans le respect de l'éthique et des exigences réglementaires
- optimiser la valorisation des ressources et collections biologiques du CHU de Limoges
- garantir l'amélioration continue des activités du CRBioLim dans le respect des exigences de la norme ISO :20387

Les objectifs liés à la politique qualité du CRB sont établis dans le document **CRB-DIR-D12**.

e- Communication

Communication interne

Le responsable qualité du CRB organise périodiquement des réunions du « Bureau qualité du CRBioLim ». Ces réunions regroupent le responsable Qualité du CRB et les référents Qualité de chaque thématique. Lorsque l'ordre du jour le nécessite, le Responsable Opérationnel et/ou les membres de la cellule de coordination CRB participent à ces réunions. Ces réunions sont organisées pour assurer la communication « descendante » et « ascendante » au sein du CRB :

- communication « descendante » : le responsable Qualité informe les référents Qualité sur l'évolution de la démarche qualité et des actions en cours, et sur les actions à mettre en œuvre ;
- communication « ascendante » : les référents Qualité des différentes thématiques font remonter au responsable Qualité les informations provenant du personnel en termes notamment de suggestions d'opportunités d'amélioration.

Ces réunions visent à favoriser la transversalité des informations, la sensibilisation du personnel et son implication dans le fonctionnement du CRB, et contribuent au suivi de la démarche d'amélioration continue et à la préparation des audits.

Chaque réunion fait l'objet d'un compte-rendu transmis aux référents Qualité.

Communication externe

La communication avec les parties intéressées externes au CHU de Limoges s'effectue à plusieurs niveaux :

- informations disponibles sur site web du CRBioLim : www.crbiochim.fr/
- communication du présent Manuel Qualité à tout partenaire ou client qui en fait la demande

En outre, le CRB enregistre et analyse les retours et réclamations émanant des parties intéressées.

f- Besoins et satisfaction des parties intéressées

Répondre aux besoins et attentes des parties intéressées par ses activités est un des principaux buts recherchés par le CRBioLim.

Afin d'atteindre cet objectif de satisfaction des parties intéressées, le CRBioLim a établi dans le document **CRB-DIR-E02** la liste des différentes parties intéressées et de leurs besoins et attentes.

g- Respect des exigences légales et réglementaires

Afin de garantir le respect des textes légaux et réglementaires qui encadrent ses activités, le CRBioLim assure une veille réglementaire basée sur :

- la plateforme documentaire et les Cahiers du club 3CR : le club 3CR est un réseau français de CRB dont le CRBioLim est membre. A ce titre, le CRBioLim reçoit chaque publication des Cahiers 3CR (actualités scientifiques et réglementaires des biobanques) et a accès à la liste des exigences réglementaires applicables (« Tableau Veille réglementaire » tenu à jour par 3CR).
- la transmission d'informations par la Direction du CHU : Direction de la Recherche et de l'Innovation (DRI) et Direction de l'Organisation, de la Qualité-Gestion des risques et des Relations avec les Usagers (DOQRU)
- le groupe CRB de la CRI (Commission Recherche et Innovation) : échanges d'informations entre pairs.

Cette veille réglementaire permet au CRBioLim de rester attentif aux modifications des lois et règlements qui peuvent avoir un impact sur ses activités.

Concernant le respect des règles de déclaration et d'autorisation de cession de collections biologiques auprès du Ministère de l'Enseignement et de la Recherche, la répartition des responsabilités est établie comme suit :

- La gestion des dossiers de déclaration de collections est sous la responsabilité de la DRI.
- La gestion des dossiers d'autorisation de cession de collections biologiques est assurée par la cellule de coordination du CRB en collaboration avec le comité médico-scientifique du CRBioLim et la DRI.

Concernant le respect des droits des patients en termes de conservation et d'utilisation des éléments du corps humain et des données clinico-biologiques associées, les règles suivantes sont appliquées :

- S'il s'agit de ressources biologiques provenant des reliquats de prélèvements issus du soin, la procédure institutionnelle de traçabilité de l'opposition, établie par la DOQRU s'applique (**USA-P015**). Pour assurer la réception et la mise à disposition de ces RB, le CRBioLim a mis en place une procédure de recherche de la non-opposition du patient (**CRB-OPE-P07**).
- S'il s'agit de ressources biologiques provenant des reliquats de prélèvements réalisés dans le cadre d'une RIPH ou s'il s'agit de prélèvements biologiques réalisés expressément dans le cadre d'un projet de constitution de collection biologique (prélèvement supplémentaire par rapport au soin), il revient à l'investigateur/chercheur responsable de la RIPH ou du projet de collection de recueillir le consentement signé du patient.

h- Confidentialité/impartialité

Le règlement intérieur du CHU établit les règles de secret professionnel auxquelles l'ensemble du personnel de l'établissement, et donc du CRB, est soumis. Il précise également les obligations de discrétion professionnelle et de confidentialité des informations médicales auxquelles chaque agent s'engage lors de la signature de son contrat de travail.

Pour les éléments en lien avec l'activité et les projets soumis et suivis par le Centre de Ressources Biologiques, le document **CRB-MOY-P01-D01** « Engagement de confidentialité, d'impartialité et de respect des règles d'hygiène et biosécurité » est soumis à prise de connaissance et signature pour tout le personnel du CRB.

Le CRB est structuré de façon à garantir l'impartialité des décisions prises que ce soit pour la validation des projets soumis au travers de son comité-médico scientifique ou pour toute décision stratégique au travers de sa Revue de Direction auquel participent tous les responsables de thématique ainsi que des représentants de supports, DRI, Pôle Biologie, Direction du CHU.

2- Processus Qualité (QUA)

a- Organisation de la démarche qualité du CRB

Le responsable Qualité du CRBioLim et les référents Qualité désignés dans chacune des thématiques du CRBioLim constituent le « Bureau Qualité » du CRB qui est chargé d'assurer la mise en œuvre de la démarche qualité dans les différents sites du CRB, et notamment de veiller à l'application des dispositions (procédures, modes opératoires, instructions) du CRBioLim et à leur amélioration en continu (révision documentaire) et de veiller à l'atteinte des objectifs définis en revue de direction dans tous les sites du CRB.

b- Gestion documentaire

Les modalités de gestion documentaire au sein du CRB sont précisées dans la procédure de « Rédaction et gestion documentaire » (**CRB-QUA-P01**) et dans la procédure de « Gestion des enregistrements » (**CRB-QUA-P02**) qui définit les modes d'identification, d'utilisation, de classement et d'archivage des enregistrements du CRBioLim.

Tous les documents et enregistrements applicables sont répertoriés dans la « Liste des documents applicables » (**CRB-QUA-P01-E01**).

3- Processus Moyens (MOY)

a- Personnel

Les modalités de gestion du personnel impliqué dans les activités du CRBioLim sont décrites dans la procédure de « Gestion des responsabilités, des compétences et des formations » (**CRB-MOY-P01**).

Une matrice des compétences décrivant les postes occupés par le personnel et les habilitations correspondantes (**CRB-MOY-P01-xxx-D01**) est établie pour chaque site. Un plan de formation du personnel du CRBioLim est programmé annuellement et validé en revue de direction (**CRB-MOY-P01-E07**).

b- Locaux

L'ensemble des locaux hébergeant des activités du CRBioLim sont situés dans l'enceinte du CHU de Limoges et répondent aux normes de sécurité en vigueur pour le personnel et les ressources biologiques.

L'accès, l'aménagement, l'entretien et les mesures associées sont gérés selon les procédures institutionnelles du CHU.

Un plan des locaux réservés aux activités du CRBioLim incluant une cartographie des flux des personnels et des produits est établi pour chaque secteur du CRB.

Les informations sur les risques pour les personnes, pour le matériel et pour les ressources biologiques sont affichées dans les locaux du CRB.

Le document **CRB-MOY-D01** décrit le plan de contingence et de protection contre les catastrophes au sein du CRBioLim.

c- Matériel de laboratoire, réactifs et consommables

Les modalités de gestion des équipements et consommables liés aux activités du CRBioLim sont décrites dans la procédure de « Gestion des équipements et consommables » (**CRB-MOY-P02**).

Le matériel de laboratoire utilisé pour les activités du CRBioLim est identifié. Certains équipements sont communs à l'activité de biologie médicale. L'entretien, la maintenance et les vérifications métrologiques sont planifiés et tracés.

Sur chaque site, les enceintes de conservation font l'objet d'une surveillance continue de température reliée à un dispositif d'alarme et à une centrale de surveillance fonctionnant 24h/24h et chargée d'avertir les personnels d'astreinte aptes à intervenir.

Dans chaque secteur du CRBioLim, les matériels et consommables utilisés pour les activités du CRB sont listés et font l'objet d'une analyse des risques permettant de définir :

- les moyens de maîtrise des risques
- les matériels et consommables critiques et leurs moyens de contrôle.

Cette analyse est tracée dans un enregistrement de type **CRB-MOY-P02-Exx**

4- Processus Amélioration (AME) : Surveillance, analyse et mesure

a- Surveillance des processus

Le CRB assure la surveillance des processus par le biais du suivi d'indicateurs tels que définis dans le document **CRB DIR D11**.

Ces indicateurs de surveillance sont relevés et analysés lors des revues de direction.

b- Audits internes

Des audits internes sont réalisés au moins tous les deux ans par des auditeurs internes qualifiés dans le respect du « Programme et suivi des audits internes » (**CRB-AME-P02-E01**). Les audits internes sont planifiés, réalisés et exploités selon la procédure de « Planification et gestion des audits internes » (**CRB-AME-P02**). Les audits internes permettent de vérifier la concordance des pratiques par rapport aux exigences de la norme ISO :20387 et aux dispositions notifiées dans la documentation qualité du CRBioLim. Ils peuvent également aider à détecter les faiblesses du Système de Management de la Qualité.

c- Non-conformités et actions d'amélioration

Gestion des non-conformités

Le traitement des non-conformités est réalisé conformément à :

- la procédure « Maîtrise des non-conformités hors ressources biologiques » (**CRB-AME-P01**)
- la procédure « Maîtrise des non-conformités sur ressources biologiques » (**CRB-AME-P03**).

Les contrôles effectués depuis la réception des ressources biologiques jusqu'à leur mise à disposition sont tracés. La mise en évidence d'une anomalie ou d'une non-conformité, révélée en interne ou signalée par un utilisateur extérieur, fait l'objet d'un examen des circonstances et de l'application de mesures curatives.

Une fiche de non-conformité est ouverte pour chaque anomalie : les éventuelles mesures curatives y sont consignées ainsi que l'identification des intervenants.

La levée de la non-conformité est soumise à l'appréciation d'un responsable (Responsable Opérationnel ou Responsable Qualité ou Responsable de Thématique) ou d'un référent Qualité.

Actions d'amélioration et gestion des risques

L'amélioration continue des activités du CRB est un des axes de la politique qualité du CRB. L'ensemble du personnel impliqué dans les activités du CRBioLim participe à l'amélioration permanente des processus à travers la mise en place d'actions d'amélioration pour traiter les récurrences de non-conformités, les écarts d'audits internes, les décisions prises en revues de direction, les réclamations clients ainsi que les décisions prises lors des réunions du « Bureau qualité du CRBioLim », comme décrite dans la procédure « Amélioration continue et gestion des risques et opportunités » (**CRB-AME-P04**).

d- Gestion des plaintes

Les plaintes reçues par le CRBioLim sont enregistrées et traitées par le responsable/ref. qualité selon les modalités décrites dans la procédure **CRB-AME-P05**.

V. PROCESSUS OPERATIONNELS

1- Acceptation/entrée d'une collection

L'activité de mise en collection, selon la procédure « Gestion des demandes de mise en collections biologiques » (**CRB-OPE-P01**), est réalisée par le CRBioLim après transmission et acceptation d'un formulaire de demande de mise en collection (**CRB-OPE-P01-E01**) mentionnant :

- les coordonnées de l'Initiateur de la Collection,
- les objectifs scientifiques dans lequel s'inscrit cette demande,
- les conditions de la validation scientifique du projet
- le nombre et les caractéristiques des échantillons biologiques à mettre en collection,
- les données associées aux échantillons nécessaires aux recherches.

A défaut du formulaire, la demande peut être adressée par mail au responsable opérationnel/gestionnaire de collections sous réserve que le mail mentionne les informations ci-dessus.

Le responsable opérationnel vérifie la recevabilité de la demande et sollicite le CMS pour avis. Quand la demande concerne une thématique du CRB, la consultation du CMS peut être réduite à la consultation du responsable de la thématique concernée.

Une fois que la demande est validée, le CRBioLim et l'initiateur de collection signent le formulaire **CRB-OPE-P01-E01** où sont mentionnés leurs engagements respectifs.

Dans le cadre des prestations techniques pour les prélèvements dits protocolaires (RIPH), le responsable opérationnel et l'équipe technique habilités à ces missions réalise les étapes de prise en charge selon la procédure **CRB-OPE-P09**.

2- Réception

Tout prélèvement entrant au CRBioLim est pris en charge selon les modalités de la procédure de « Réception des ressources biologiques » (**CRB-OPE-P03**) et du mode opératoire spécifique au secteur du CRB assurant la réception.

A réception, les prélèvements sont contrôlés suivant un tableau des exigences défini par nature de RB (**CRB-AME-P03-xxx-D01**) afin de garantir leur conformité avec des exigences prédéfinies.

3- Préparation

L'activité de préparation des échantillons biologiques mis en collection par le CRBioLim est organisée selon des modes opératoires de préparation spécifiquement établis par les différents secteurs du CRB, suivant un tableau des exigences défini par nature de RB (**CRB-AME-P03-xxx-D01**).

4- Conservation

La conservation des échantillons est réalisée selon les exigences prédéfinies pour chaque collection suivant un tableau des exigences défini par nature de RB (**CRB-AME-P03-xxx-D01**) et, à minima, de façon à garantir autant que possible la qualité des échantillons sur le long terme pour permettre une utilisation optimisée des collections.

En cas d'embargo demandé par l'initiateur de collection, la conservation des RB est maintenue au minimum pendant le délai de réservation de la collection.

Le CRBioLim identifie les ressources biologiques qui doivent faire l'objet d'une double sauvegarde dans les modes opératoires techniques liés à la collection, cohorte, projet(s) de recherche et/ou RIPH correspondants.

La procédure **CRP OPE P11** décrit les modalités de destruction et suppression des ressources biologiques.

5- Mise à disposition

L'activité de mise à disposition des échantillons biologiques, selon la procédure de « Gestion des demandes de mise à disposition » (**CRB-OPE-P02**), est réalisée par le CRBioLim après transmission et acceptation d'un formulaire de demande de mise à disposition de ressources biologiques, interne ou externe (**CRB-OPE-P02-E05 ou E01**) mentionnant :

- les coordonnées de l'utilisateur,
- le descriptif du projet de recherche dans lequel s'inscrit cette demande,
- la nature des échantillons biologiques demandés,
- les données associées aux échantillons si nécessaire aux recherches.

A défaut du formulaire, la demande peut être adressée par mail au responsable opérationnel sous réserves que le mail mentionne les informations ci-dessus.

Le responsable opérationnel enregistre l'ensemble des demandes et étudie leur faisabilité.

➤ S'il s'agit d'un demandeur interne au CHU ou à l'Université de Limoges :

- l'avis de l'initiateur de collections et du CMS est demandé
- si l'avis est favorable, l'engagement des deux parties pour la MAD sera tracé dans le formulaire **CRB-OPE-P02-E05**, signé par les deux parties

➤ Si le demandeur est extérieur au CHU et à l'Université de Limoges

- l'avis de l'initiateur de collections et du CMS est demandé
- si l'avis est favorable, une convention ou un contrat (**CRB-OPE-P02-E06, E07 ou E08**) est établi et signé entre le demandeur et le CRBioLim.

6- Transport

Le CRBioLim a déployé une procédure de « Maîtrise de l'expédition et du transport des ressources biologiques » (**CRB-OPE-P04**) détaillant les modalités d'emballage et de transport des échantillons.

En cas de mise à disposition à un client/partenaire extérieur au CHU ou à l'université de Limoges : l'emballage est réalisé par le personnel du CRBioLim et le transport est confié à un transporteur agréé pour le transport de matériel biologique, qui est mandaté soit par le client/partenaire soit par le CRB, selon les dispositions définies dans le contrat de mise à disposition.

En cas de mise à disposition à une équipe de recherche du CHU ou de l'Université de Limoges : l'acheminement pourra être réalisé par le personnel du CRBioLim.

7- Validation des méthodes

Le CRBioLim a déployé une procédure de « Maîtrise et validation de méthodes » (**CRB-OPE-P08**). Chaque site du CRBioLim réalise une analyse des risques pour l'ensemble des méthodes déployées dans le cadre des activités CRB, permettant de définir les moyens de maîtrise des risques et éventuellement leur validation. Pour chaque méthode le nécessitant, la validation s'effectue soit par référence à l'état de l'art (publication scientifique), soit par référence à des recommandations nationales ou internationales, soit par référence à des notices fournisseurs, soit par un dossier de validation.

8- Contrôles qualité

Les échantillons biologiques et leurs données associées font l'objet de contrôles spécifiques, systématiques ou par échantillonnage, tout au long de leur prise en charge. Ces contrôles sont décrits dans la procédure **CRB-OPE-P10** ainsi que dans l'outil Excel **CRB-OPE-P10-E01**. Ils sont enregistrés au moins deux fois par an par le responsable/réf. qualité et/ou le personnel technique, et constituent une donnée d'entrée de la revue de direction.

Les dysfonctionnements ou anomalies rencontrés font l'objet d'une fiche de signalement et de traitement des non-conformités et traités selon les modalités décrites dans le chapitre AME.

VI. PROCESSUS SUPPORTS

Les services supports du CRBioLim sont ceux du CHU de Limoges. Le pôle Biologie, dans lequel est intégré le CRB, a établi des conventions de collaboration avec les principaux services supports afin de garantir que les prestations des services supports répondent aux exigences définies par les services du pôle Biologie.

1- Dispositif informatique

Le CRBioLim a besoin pour ses activités d'un ensemble de systèmes de recueil et d'enregistrement d'informations. Ces systèmes sont soumis aux dispositions spécifiques en vigueur au CHU de Limoges, sous l'autorité de la Direction du Système d'Information (DSI) du CHU. Ils concernent : les messageries électroniques, des logiciels partagés (Système Informatique de Laboratoire *Glims ; Diamic*) ou dédiés (Logiciel de gestion du SMQ : *AQ-Tools* et Système de Gestion de Base de Données CRB : *TD-Biobank*).

Les modalités et les dispositions prises afin d'assurer la sécurité du matériel informatique, des logiciels et des réseaux sont décrites dans la procédure informatique du pôle Biologie (**PBH INF 0002**). Leur mise en œuvre est encadrée par une convention de collaboration avec la DSI (**PBH ORG 0030**).

2- Maintenance des équipements

Les maintenances préventives et correctives des équipements et matériels de laboratoire sont assurés :

- soit par le fournisseur ou le fabricant : dans ce cas, un contrat est établi entre le CHU de Limoges et le fournisseur ou le fabricant
- soit par le Département Technique Biomédical du CHU (DTB) : la mise en œuvre de ces maintenances est encadrée par une convention de collaboration avec le DTB (**PBH ORG 0028**).

La métrologie des équipements de mesures est assurée par la Cellule de Métrologie du pôle Biologie du CHU de Limoges.

3- Achats

Les modalités d'achat de matériel sont définies dans la convention de collaboration établie avec le DTB (**PBH ORG 0028**). Les achats de consommables, réactifs et services sont gérés par les cadres de santé des différents sites du CRB conformément au code des marchés publics et aux procédures d'achats du Pôle Biologie du CHU (**PBH-SEA-0001**). Pour les produits et services identifiés comme critiques par le CRB, la procédure d'évaluation des fournisseurs du pôle Biologie (**PBH-SEA-0002**) s'applique.

4- Aménagement et maintenance des locaux

L'aménagement et la maintenance des locaux est assurées par les services techniques du CHU : leur mise en œuvre est encadrée par une convention de collaboration avec les services techniques (**PBH ORG 0040**).

5- Gestion du personnel

Conformément aux procédures institutionnelles du CHU :

- Le recrutement et la gestion de carrière du personnel est assurée par la direction des ressources humaines du CHU
- La gestion du personnel sur le terrain est assurée par les cadres de santé.

La gestion des compétences est sous la responsabilité des responsables du CRB (responsable opérationnel et responsables de thématiques) et est assurée selon les modalités décrites au IV-3 du présent Manuel Qualité

6- Hygiène et Sécurité

Un responsable Hygiène et Sécurité a été désigné au sein du CRBioLim. Il assure et coordonne le respect des bonnes pratiques de Laboratoire en termes d'hygiène et de sécurité et est l'interlocuteur privilégié entre le CRBioLim et la Direction concernée.

7- Directions fonctionnelles en lien avec le CRB

DOQRU : La Direction de l'Organisation, de la Qualité-Gestion des risques et des Relations avec les Usagers constitue un service support pour le CRBioLim notamment pour ce qui concerne :

- La gestion des documents institutionnels en lien avec le CRB et nécessitant d'être enregistrés dans le logiciel institutionnel de gestion documentaire Ennov
- Le respect des exigences réglementaires et juridiques en lien avec les activités du CRB

DRI : La Direction de la Recherche et de l'Innovation constitue un service support pour le CRBioLim notamment pour ce qui concerne :

- la signature des contrats de collaboration ou de cession dans le cadre de la mise à disposition de RB
- la transmission au CRB des demandes de prestations de service pour réceptionner/préparer/conserver des RB dans un protocole de recherche clinique

Direction de la communication : elle constitue un service support pour le CRBioLim notamment pour ce qui concerne :

- la maintenance du site internet du CRB
- la validation avant édition et diffusion de documents informatifs sur le CRB vis-à-vis des parties intéressées (ex : affiches, plaquette)

VII. LISTE DES PROCEDURES

Référence	Dénomination
CRB-QUA-P01	Rédaction et gestion documentaire
CRB-QUA-P02	Gestion des enregistrements
CRB-AME-P01	Maîtrise des non-conformités hors ressources biologiques
CRB-AME-P02	Planification et gestion des audits internes
CRB-AME-P03	Maîtrise des non-conformités sur ressources biologiques
CRB-AME-P04	Amélioration continue et gestion des risques et opportunités
CRB-AME-P05	Gestion des plaintes
CRB-MOY-P01	Gestion des responsabilités, des compétences et des formations
CRB-MOY-P02	Gestion des équipements et des consommables
CRB-OPE-P01	Gestion des demandes de mise en collection
CRB-OPE-P02	Gestion d'une demande de mise à disposition
CRB-OPE-P03	Réception des ressources biologiques
CRB-OPE-P04	Maîtrise du transport des ressources biologiques
CRB-OPE-P07	Gestion des oppositions
CRB-OPE-P08	Maîtrise et validation des méthodes
CRB-OPE-P09	Gestion des prestations protocolaires (RIPH) pour les services cliniques
CRB-OPE-P10	Contrôle qualité
CRB-OPE-P11	Conservation/suppression des ressources biologiques