



Les 9èmes Rencontres du réseau Qualité en Recherche : Aller vers la performance des services & activités

Retour d'expérience de la mise en place de la
norme Iso15189 sur une plateforme de
séquençage à haut débit

Emmanuelle Durand Responsable technique de la
plateforme de séquençage – Responsable processus
Analytique

CNRS-UMR8199-Direction Pr. Philippe Froguel

Mise en place d'une démarche qualité

Le laboratoire a pour objectif de diagnostiquer des nouveaux gènes impliqués dans les maladies liés au diabète, obésité et maladies métaboliques

Plateforme LiGAN/PreciDIAG : financement obtenu pour réaliser de la médecine de précision du diabète

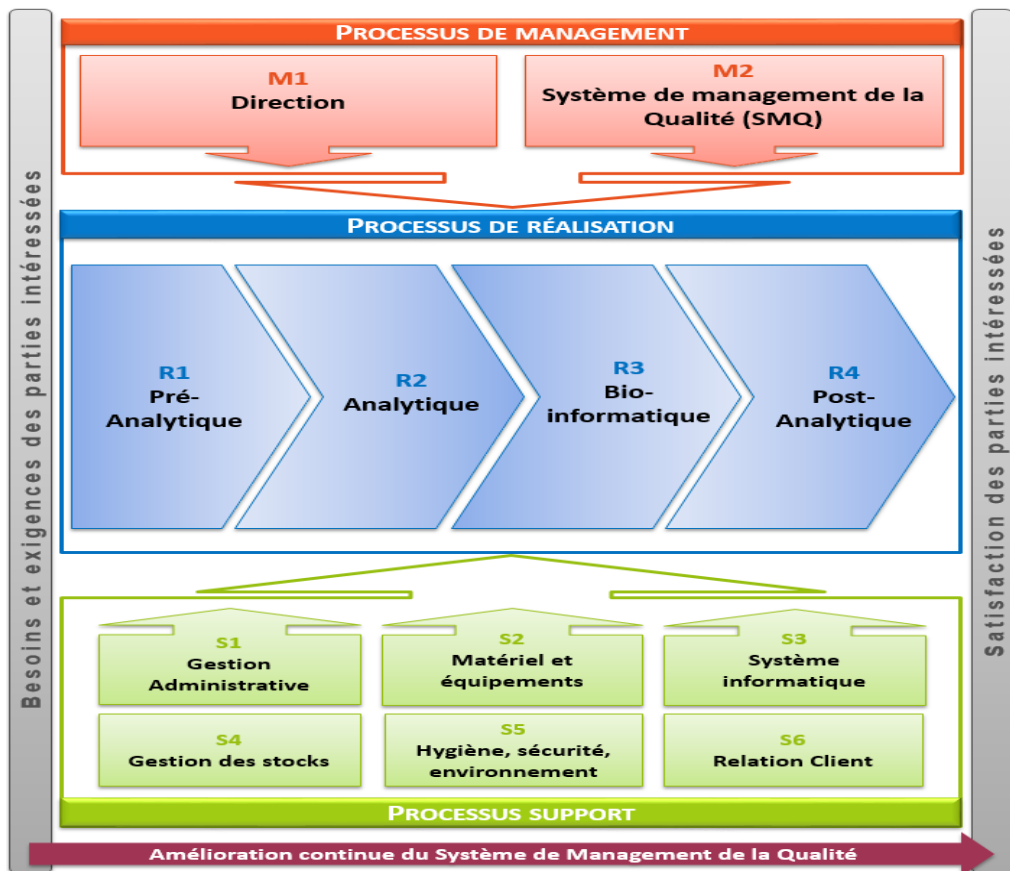
Mise en place d'une norme spécifique au diagnostic médicale : de la recherche d'anomalies chromosomiques par séquençage haut-débit jusqu'au patient

- ✓ **Norme ISO15189 suivi d'une accréditation par le COFRAC**
- ✓ **2 méthodes : le séquençage d'exome et de génome**

Cartographie des processus de l'UMR8199

Assurer le suivi qualité, de la réception des échantillons jusqu'au rendu d'analyse :

- ✓ 3 personnes pour le SMQ dont 1IE spécialisé en instrumentation mesure qualité
- ✓ 16 personnes : Processus de réalisation
- ✓ 8 administratifs : service achat, RH, relation client
- ✓ 2 consultants qualité



Mise en place de la Norme Iso15189

En 2018 :

- ✓ Formation des responsables qualité et la sensibilisation du personnel
- ✓ Formation à l'utilisation du logiciel de qualité et formation du personnel à la qualité,
- ✓ Mise en place des processus, définir le responsable et le suppléant

En 2019 :

- ✓ Rédaction des documents : procédures et interprétations des résultats, mode opératoire, fiche de suivi, planning de maintenance (139 documents)
- ✓ Rédaction du dossier de validation de méthode : Brainstorming 5M, analyse des risques,
- ✓ Habilité le personnel : créer les questionnaires et tests pour valider les compétences du personnel
- ✓ Indicateurs qualité Analytique (taux d'échec)

En 2020 :

- ✓ Identification et contrôle des non-conformités
- ✓ Résultats de l'amélioration en continue, actions correctives et préventives
- ✓ Evaluation des fournisseurs
- ✓ Métrologie
- ✓ Formation au LIMS

Audits interne et externe

Différents Audits ont été réalisés à 6 mois, 1 an et 1 à 2 fois par an selon les processus.

- ✓ 2018 : 59 actions d'améliorations
- ✓ 2019 : 152 actions d'améliorations avec 71 actions correctives et 81 actions préventives
- ✓ 2020 : 130 actions d'améliorations dont 63 AC et 67 AP
- ✓ 50 % sont liées à la documentation
- ✓ Les actions sont à clôturer dans un temps défini par le responsable processus.
- ✓ Les actions sont repoussées si nécessaire

3. Equipements

Dossiers matériels examinés		
Identification	Activités concernées	Nature des vérifications
Novaseq 6000 Sp Flow cell	Stockage	Concordance logiciel/stock : CONFORME
Novaseq 6000 Sp SBS cart	Stockage	Concordance logiciel/stock : CONFORME
Nextseq 500/550 v2 high outpour reagent cartri	Stockage	Concordance logiciel/stock : CONFORME
Big Terminoteur Sequencing	Stockage	Concordance logiciel/stock : CONFORME

Equipements		
Equipements appropriés (§5.3.1.1 à 5.3.1.3)	<input type="checkbox"/> NE / <input type="checkbox"/> NA / <input checked="" type="checkbox"/> S / <input type="checkbox"/> NS	FE n°...
Stockage, entretien et surveillance (§5.3.1.5)	<input type="checkbox"/> NE / <input type="checkbox"/> NA / <input checked="" type="checkbox"/> S / <input type="checkbox"/> NS	FE n°...
Gestion des équipements défectueux (§5.3.1.6)	<input type="checkbox"/> NE / <input type="checkbox"/> NA / <input checked="" type="checkbox"/> S / <input type="checkbox"/> NS	FE n°...
Réactifs et consommables		
Réception et acceptation des produits (§5.3.2.2, 5.3.2.3 et 5.3.2.5)	<input type="checkbox"/> NE / <input type="checkbox"/> NA / <input checked="" type="checkbox"/> S / <input type="checkbox"/> NS	FE n°...
Approvisionnement (§5.3.2.4)	<input type="checkbox"/> NE / <input type="checkbox"/> NA / <input checked="" type="checkbox"/> S / <input type="checkbox"/> NS	FE n°...
Conservation (§5.3.2.2)	<input type="checkbox"/> NE / <input type="checkbox"/> NA / <input checked="" type="checkbox"/> S / <input type="checkbox"/> NS	FE n°...
Réactovigilance (§5.3.2.6)	<input checked="" type="checkbox"/> NE / <input type="checkbox"/> NA / <input type="checkbox"/> S / <input type="checkbox"/> NS	FE n°...
Métrologie et Informatique		
Métrologie et traçabilité au SI	<input checked="" type="checkbox"/> NE / <input type="checkbox"/> NA / <input type="checkbox"/> S / <input type="checkbox"/> NS	FE n°...
Gestion des moyens informatisés (§5.10)	<input checked="" type="checkbox"/> NE / <input type="checkbox"/> NA / <input type="checkbox"/> S / <input type="checkbox"/> NS	FE n°...

Principaux documents/enregistrements considérés et autres précisions utiles :

S4 PR 01 v2 : Gestion des stocks
 S4 EN 04 : Suivi des colis non conforme
 S4 IN 01 v1 : Rangement et inventaire des stocks
 R2 E 42 v3 : Fiche de suivi de séquençage SANGER

Appréciations globales :

La structure utilise depuis peu le logiciel Labcollector afin de suivre les stocks. Le système en cours de mise en place (95% du premier inventaire est réalisé) est judicieux et bien pensé (Point fort)

Chaque réactif est défini par enceinte et/ou par pièce de stockage et est sous la responsabilité d'un responsable matière. (Point fort)

Un document définit le responsable matière en fonction du type de produits. Ce document n'est pas référencé dans la base documentaire (Ecart n°3)

Afin de réaliser des commandes la structure utilise le logiciel Wekan
 Une Fiche d'instruction est à prévoir afin de définir la conduite à tenir pour utiliser Wekan (Ecart n°3)

Audits et axes d'amélioration identifiés

Exemple d'actions correctives :

- Les dossiers de vérification des méthodes sont à rédiger,
- La base documentaire est à rendre disponible au sein de la pailasse
- La traçabilité des diverses maintenances quotidienne, mensuelle est incomplète
- Les critères de validation des différentes étapes sont à définir dans les fiches de suivi
- Une non-conformité est à ouvrir concernant le retard de maintenances annuelle pour certains équipements (crise sanitaire)
- Pas de suivi des inventaires, à mettre en place et éliminer les périmés ...

Audits et axes d'amélioration identifiés

Exemple d'actions préventives :

- Réaliser un tableau de suivi des non-conformités de manipulation de la préparation de l'échantillon au séquençage
- Les enceintes thermiques et thermocycleurs devront être étalonner
- Une nouvelle stratégie est en cours de réflexion concernant le changement d'équipements pour l'automate
- Suite à la RDD, certains indicateurs qualité doivent être modifiés

Les points forts

Actions	Avantages
Métrologie	Alarme de température, cartographie, vérification des pipettes
Maintenance	travail sur des équipements conformes, apporte la preuve par une traçabilités
Traçabilité	Fiche de suivi manipulation, LIMS, N° de lot, qui fait quoi
Uniformisation	Travail du personnel dans chaque processus, rédaction des documents, mise à jour documents fournisseurs
Gestion des stocks	Logiciel de suivi des consommables, gérer les périmés, rupture de stock, traçabilité sur la réception des colis
Gestion des risques	Identifier et créer un point d'alerte pour éviter les erreurs
Formation	Transmission facilité du fonctionnement du processus

Les points chronophages

Actions	But	
Dossier de validation de méthode	valider la performance de la méthode à accréditer et montrer que les résultats sont conformes aux attentes fournisseurs	Beaucoup de tests à réaliser. Comparaisons inter-opérateurs, inter-lots, robustesse de la technique, contrôle interne (CIQ)/externe (EEQ) de qualité à réaliser 1 fois par an.
Habilitation du personnel	Autorisation d'exécuter des tâches, des activités	Relance permanente. L'évaluateur évalue, le formateur forme, le pilote contrôle la formation...et ensuite il faut réaliser le maintien des compétences
Audits	chaque audit est ponctué d'actions d'améliorations	Redondant

Conclusion

Après 3 ans, la mise en place de cette norme a apporté une amélioration dans la qualité des résultats, gain de temps, gain financier par rapport au taux de non qualité analytique.

Un changement radical pour un laboratoire de recherche, à accompagner

Un investissement considérable de l'ensemble du personnel, il est très important d'être soutenu par la hiérarchie

Ne jamais baisser les bras



www.cnrs.fr

