

Les enjeux de la qualité dans l'efficacité transversale d'un projet de recherche médicale

Concevoir et mettre en place un système qualité pour le projet GlioTeX

Mémoire d'Intelligence Méthodologique du stage professionnel de fin d'études

LIU Xiaomeng

Tuteur du stage : Valérie LEDAUPHIN

Université de Technologie de Compiègne

Master Qualité et Performance dans les Organisations

2013-2014

Résumé

Dans le contexte du master 2 en management de la qualité, j'ai effectué un stage de 6 mois à l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (ICM). Ce stage avait pour objet de concevoir et mettre en place un système qualité pour un projet de recherche préclinique (GlioTeX). Dans un premier temps, un système qualité a été conçu mettant en synergie des référentiels l'un spécifique pour la recherche préclinique (les BPL) et l'autre généraliste norme ISO 9001. Tous les processus concernant le projet ont été identifiés et une cartographie du processus a été établie. Concernant le déploiement de la documentation, j'ai accompagné l'équipe dans la rédaction des procédures et des modes opératoires. Des outils de maîtrise des équipements, des échantillons et des réactifs ont été mis en place. En résumé, à l'aide du système qualité, les méthodes scientifiques employées sont standardisées et la traçabilité des activités est renforcée.

Mot Clés : BPL, ISO 9001, Recherche préclinique, Standardiser, Traçabilité

Abstract

In the context of master 2 in quality management, an internship of six months is carried out at the Institute of Brain and Spine (ICM). This internship aims to develop and implement a quality system for a preclinical research project GlioTeX. Firstly, a quality management system is designed employing synergy of specific standards for preclinical research-Good Laboratory Practice (GLP) and ISO 9001. Then all the processes regarding GlioTeX have been identified and a cartograph of processes has been established. Regarding of documentation, I have accompanied the project team to finish writing the procedures and the standard operating procedures. In addition, tools to control equipments, samples and reagents have been implemented. In general, with the help of this quality management system, scientific methods are standardized and traceability of research is enhanced.

Key words: GPL, ISO 9001, Preclinical research, Standardize, Traceability

Remerciement

Tout d'abord, je tiens à adresser mes sincères remerciements à Madame Valérie LEDAUPHIN, ma tutrice en entreprise, Responsable du service Qualité pour ses nombreux conseils, sa disponibilité sa pédagogie et son suivi tout au long de mon stage.

Je tiens tout particulièrement à exprimer mes sincères remerciements à Madame Charlotte SCHMITT, manager du projet GlioTeX pour ses aides et sa disponibilité dans la réalisation du stage professionnel à l'ICM.

Je remercie également, Monsieur Ahmed IDBAIH, chef du projet GlioTeX, pour m'avoir accueillie dans son équipe et m'avoir confié ce projet.

Merci à l'ensemble des collaborateurs des équipes GlioTeX Maïté VERREAULT, Jérémy GUEHENNEC, Camille LEVASSEUR d'avoir coopéré au projet et d'avoir su se rendre disponibles pour répondre à mes interrogations.

J'adresse aussi mes remerciements à mes collègues dans le bureau de Qualité : Célia VIRAPIN, Isabelle BUCHET-MAULIEN, Anne JULLIEN pour leur aide, leur accueil chaleureux et leur bonne humeur quotidienne.

Enfin, je remercie les enseignants de l'UTC, notamment Monsieur Gilbert FARGES et Madame Isabelle CLAUDE, pour l'ensemble des enseignements et des conseils qu'ils m'ont apportés. Leur aide et leurs remarques apportées m'ont permis de mener à bien le projet et réaliser les objectifs fixés.

Tableau de matière

Résumé.....	1
Abstract.....	1
Remerciement	2
Tableau de matière.....	3
Table des illustrations	5
Introduction.....	6
Chapitre 1 Contexte et problématique.....	10
I. Contexte.....	10
1.1 Présentation de l'ICM.....	10
1.1.1 Un modèle d'excellence original et ambitieux.....	10
1.1.2 L'ICM c'est.....	10
1.1.3 Mission de l'ICM.....	10
1.1.4 Savoir-faire de l'ICM.....	11
1.1.5 La labellisation Carnot.....	11
1.2 Présentation du projet GlioTeX	12
II. Problématique.....	13
2.1 Les enjeux de la qualité dans la maturation de la recherche médicale.....	14
2.1.1 Enjeux scientifiques	15
2.1.2 Enjeux économiques et financiers	15
2.2 Cadrage des problématiques.....	16
2.2.1 QQQQCP.....	16
2.2.2 Planification Dynamique Stratégique.....	16
Chapitre 2 Méthodologie	18
I. Méthode D-PDCA pour mettre en place un système qualité	18
II .Concevoir un système qualité mettant en synergie les BPL et la norme ISO 9001	18
2.1 Réglementation pour la recherche non clinique : Bonnes Pratiques de Laboratoire	19
2.2 Outil d'organisation et d'amélioration-de la norme ISO9001	21
2.3 Synergie entre les BPL et la norme ISO 9001 pour Projet GlioTeX.....	22
III. Planification	23
3.1 Plan d'action.....	23
3.2 Communication	24
3.3 Evaluation des risques.....	25
Chapitre 3 Mettre en œuvre le système qualité	26
I. Elaboration de la cartographie du processus.....	26
II. Documentation.....	27
III. Enregistrements des données scientifiques.....	29
IV. Maîtriser les ressources matérielles scientifiques	30

4.1 Gestion des stocks des consommables	30
4.2 Maîtrise des équipements	30
4.3 Etiquetage des échantillons	31
V. Résultats	32
VI. Perspectives (Check & Act).....	33
Conclusion	35
Références bibliographiques	36
Annexe I	37

Table des illustrations

Figure 1 Processus du développement de nouveau médicament.....	6
Figure 2 Réseau de collaboration internationale de l'ICM [7].....	10
Figure 3 L'organigramme du projet GlioTeX et des partenaires identifiés.....	13
Figure 4 Phases de maturation d'un projet recherche médicale	14
Figure 5 QQQQCP de mon projet de stage	16
Figure 6 Planification Dynamique Stratégique du mon projet de stage	17
Figure 7 D-PDCA pour concevoir et mettre en place un système qualité pour GlioTeX	18
Figure 8 : Synergie entre la norme ISO 9001 et les BPL	19
Figure 9 Intégration des BPL (en orange) dans la démarche PDCA (en bleu).....	23
Figure 10 Analyse des risques et actions alternatives	25
Figure 11 Cartographie des processus selon la norme ISO 9001 (globalité), les processus en orange sont ceux imposés par les exigences des BPL.....	26
Figure 12 Procédure de production et de gestion des documents.....	27
Figure 13 Exemple de logigramme utilisé pour écrire une procédure.....	28
Figure 14 Capture d'écran de l'arborescence documentaire du projet GlioTeX gérée à l'aide du logiciel X-Mind	29
Figure 15 Capture d'écran des onglets d'une fiche d'enregistrement des résultats	30
Figure 16 Capture d'écran de l'outil de gestion des stocks des consommables.....	30
Figure 17 Capture d'écran de l'outil de gestion des équipements.....	31
Figure 18 Capture d'écran de la création des modèles d'étiquettes sur le logiciel «LabelMark ».....	32
Figure 19 Indicateur de documentation pour le projet GlioTeX	33
Figure 20 Pyramide de la documentation étudiée durant le stage	33
Tableau 1 : Rentabilité interne moyenne de R&D dans l'industrie pharmaceutique au cours des dernières années.	7
Tableau 2 : Référentiels les plus utilisés pour le déploiement de la qualité dans les unités de recherche CNRS.	8
Tableau 3 Plan d'actions pour mettre en place le système qualité de GlioTeX selon les BPL et l'ISO 9001	24
Tableau 4 Récapitulation de résultats obtenus	32

Introduction

L'industrie pharmaceutique se distingue des autres secteurs industriels par un investissement très élevé en R&D et une innovation fortement réglementée. Le développement de médicaments s'étend sur une période allant de 6 à 12 ans. A partir d'un potentiel de plusieurs centaines de milliers de molécules, des tests sur des modèles « *in vitro* » relèvent en général 250 molécules potentiellement efficaces (Figure 1). De celles-ci, seules 10 à 5 molécules entreront en étude clinique pour aboutir à 1 molécule sûre et efficace. Le coût d'un nouveau médicament lancé sur le marché mondial par un industriel dépasse souvent les 5 milliards de dollars. C'est ce qui ressort d'une analyse menée par le magazine Forbes qui a passé en revue les 227 nouveaux médicaments pour lesquels les big pharma ont obtenu une autorisation de mise sur le marché ces 10 dernières années [1]. Cette innovation est régie par des référentiels réglementaires très exigeants : Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL), Bonnes Pratiques Clinique (BPC) et Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). Le suivi de ces référentiels est obligatoire pour accéder à la commercialisation d'un médicament depuis sa phase de tests *in vitro*, aux tests cliniques sur les patients et enfin lors de son suivi de fabrication pour la mise sur le marché. Le respect de ces exigences a un coût très élevé.

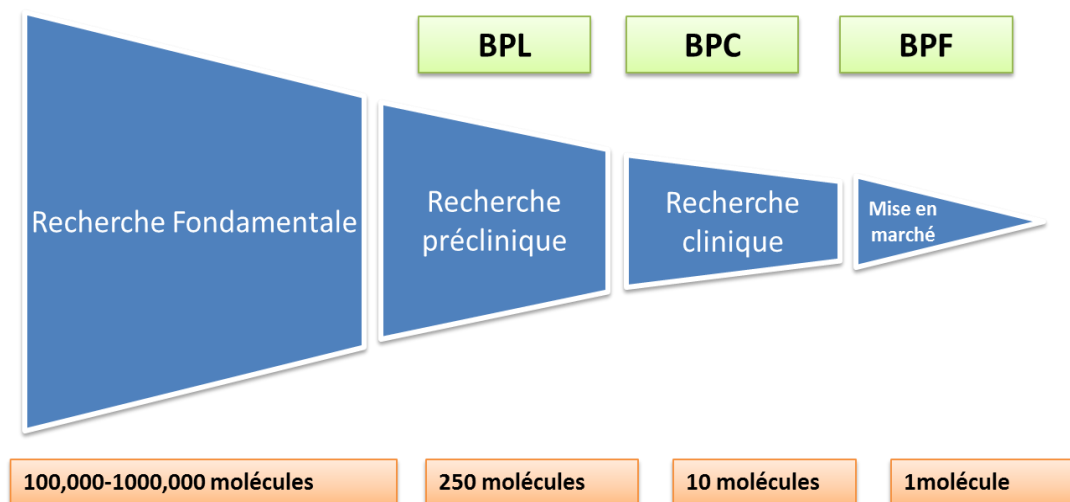


Figure 1 Processus du développement de nouveau médicament [13]

En comparaison avec les années 80 et même en tenant compte de l'inflation, l'industrie pharmaceutique consacre aujourd'hui dix fois plus d'argent à la R&D malgré une rentabilité qui diminue d'année en année (Tableau 1). Dans le même temps, le nombre de nouveaux médicaments approuvés par la Food and Drug Administration (FDA, l'autorité réglementaire des Etats Unis équivalent de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) en France et l'European Medicines Agency en Europe (EMA)) est resté stable

aux alentours de 23 par an [2]. Afin de réduire les coûts, l'industrie pharmaceutique s'oriente vers des collaborations avec le monde académique lui permettant de bénéficier de l'expertise et de la créativité de ce dernier (connaissances approfondies, compétences scientifiques, équipements de pointe) et d'accélérer la transformation de la découverte scientifique en produits mis sur le marché [3].

Rentabilité interne moyenne de R&D		
2010	2012	2013
10.5%	7.2%	4.8%

Tableau 1 : Rentabilité interne moyenne de R&D dans l'industrie pharmaceutique au cours des dernières années. [4]

Dans ce contexte collaboratif, les chercheurs ont dû s'adapter au fonctionnement des industriels et introduire des méthodes de travail plus proches de celles de l'industrie. Le besoin de rentabilité et d'efficacité au cours des années a augmenté les exigences de ces derniers.

Dans le contrat d'actions pluriannuel signé le 21 mars 2002 avec l'Etat, le CNRS s'est donné pour objectif « d'engager à titre expérimental une démarche qualité en recherche d'une part, et une démarche qualité des procédures de valorisation d'autre part, de façon à mieux répondre aux attentes des partenaires de l'organisme » [5]. Cette volonté s'est généralisée au sein de l'ensemble des organismes de recherche (INSERM, Universités).

De plus en plus les Directeurs des Instituts et d'Unité Mixte de Recherche prennent la décision de mettre en œuvre une démarche qualité au sein de leur entité. Le CNRS a notamment mené une enquête en 2012 [6] auprès de ces unités de recherche dont la question était « comment vous situez-vous vis-à-vis d'une démarche qualité ? ». 83% des répondants indiquent la réponse 'Actif' et 16% disent être 'curieux'. Parmi 70 répondants, 13% des personnes interrogées sont dans une structure certifiée, 10% des personnes interrogées sont dans une structure accréditée. La prise de conscience du bienfondé de la démarche est bien réelle et des démarches sont donc lancées.

Cette étude a montré que les référentiels les plus utilisés sont des normes internationales de type ISO et plus particulièrement la norme ISO 9001 (Tableau 2).

Référentiel	Nombre de citation	Fréquence
ISO 9001	39	45.90%
ISO 17020-17025	10	11.80%
ECSS*	5	5.90%
FD X 50 (550-551-552)	5	5.90%
Normes d'essais	5	5.90%
BPL	4	4.70%
Référentiel établissement (ex.IN2P3, CNES)	3	3.50%

*European Cooperation on Space Standardization

Tableau 2 : Référentiels les plus utilisés pour le déploiement de la qualité dans les unités de recherche CNRS. [6]

L'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (ICM) s'est installé au cœur du groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière à Paris (Affilié à l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP)) qui est également un centre hospitalier universitaire (CHU). Cette localisation et la collaboration étroite avec l'hôpital permet à l'ICM de disposer d'un potentiel de recherche en neurosciences de très haut niveau mais également d'être au plus près des malades.

L'ICM a adopté une gouvernance originale fondée sur le partenariat entre public et privé la sélection des équipes de recherche basée sur l'excellence, les partenariats industriels et internationaux et une structure des applications de la recherche performante.

Pour traduire sa volonté d'améliorer son efficacité et d'assurer la satisfaction conjointe de ses partenaires et de ses tutelles, la Direction de l'ICM a décidé en Juin 2012 de mettre en œuvre une démarche qualité selon la norme ISO 9001. Cette démarche porte actuellement sur l'activité des plateformes technologiques, sur les processus administratifs et tente de s'élargir aux projets de recherche.

Dans le cadre de Master II Qualité et Performance dans les Organisations à l'UTC, j'effectue un stage de 6 mois à l'ICM. Ce stage se situe dans le contexte de la mise en place d'un système qualité portant sur un projet de recherche préclinique. Il vise à personnaliser l'usage de médicaments dans le cas de cancers du cerveau. Issue d'une formation universitaire en pharmacie, mon souhait professionnel est d'occuper un poste de qualicienne dans le

domaine de la recherche médicale (académique ou industrielle). Ce projet de stage est donc en cohérence avec mon projet professionnel.

Mes missions principales sont :

- étude des référentiels ISO 9001 et BPL
- établissement d'un plan d'actions pour mettre en place du système qualité suite à un état des lieux
- établissement d'une cartographie de processus
- sensibilisation de l'équipe de recherche aux aspects de la qualité
- accompagnement de la rédaction de la documentation (Procédures, Modes Opératoires)
- uniformisation de l'enregistrement et de l'analyse des données brutes
- maîtrise des stocks d'échantillons et maîtrise des équipements
- mise en place des actions correctives et préventives selon les résultats de l'audit externe.

Chapitre 1 Contexte et problématique

I. Contexte

1.1 Présentation de l'ICM

1.1.1 Un modèle d'excellence original et ambitieux

L'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (ICM) est un centre de recherche de dimension internationale, innovant dans sa conception comme dans son organisation. En réunissant en un même lieu malades, médecins et chercheurs, l'objectif est de permettre la mise au point rapide de traitements pour les lésions du système nerveux afin de les appliquer aux patients dans les meilleurs délais.

1.1.2 L'ICM c'est

- 22 000 m² de laboratoires ;
- Trois centres de ressources biologiques ;
- 68 millions d'investissement immobilier ;
- 600 chercheurs, ingénieurs et techniciens ;
- Un réseau de collaboration scientifique national et international réunissant les grands centres de neurosciences pour mener des programmes de recherche communs.



Figure 2 Réseau de collaboration internationale de l'ICM [7]

1.1.3 Mission de l'ICM

L'objectif scientifique de l'ICM est de comprendre les causes et les mécanismes des grandes pathologies du système nerveux, et de proposer des traitements nouveaux et

spécifiques dans une perspective à court terme. La recherche développée à l'Institut a pour but de :

- prévenir ou stopper l'évolution de ces affections; c'est le rôle de la neurobiologie moléculaire et cellulaire
- assurer le mieux-être des patients porteurs d'affections neurologiques chroniques et handicapantes ; c'est le rôle des sciences neurophysiologiques, cognitives et humaines

1.1.4 Savoir-faire de l'ICM

Les 600 chercheurs et techniciens de l'Institut travaillent notamment sur :

- Les mécanismes de la mort et de prolifération cellulaire
- Les maladies neurodégénératives et le vieillissement
- Le code neural et la transmission synaptique
- L'épilepsie et les maladies apparentées
- Le neurodéveloppement et les cellules gliales
- La sclérose en plaques et les maladies apparentées
- Les bases neuronales du mouvement, de la cognition et des émotions
- Les maladies de Parkinson, Alzheimer, la dépression, la schizophrénie, ...
- La plasticité et la réparation neuronale
- Les traumatismes du cerveau et de la moelle épinière

1.1.5 La labellisation Carnot

L'Institut Carnot est un dispositif qui s'inspire d'expériences réussies dans plusieurs pays européens. Il sert à améliorer la visibilité de la recherche technologique française vis-à-vis la communauté scientifique et de l'industrie. Il donne aux instituts Carnot une image commune de compétences, d'efficacité et de professionnalisme. Et enfin, il favorise le développement de l'innovation, le partenariat entre laboratoires publics et entreprises et le transfert technologique. Ce dispositif accorde aux Instituts des moyens financiers supplémentaires (par rapport à leur dotation budgétaire) qui les soutiennent pour pérenniser leurs compétences scientifiques et technologiques, pour développer leurs relations partenariales [8]. La démarche de l'ICM, axée vers une recherche partenariale forte, a été reconnue en 2011 par l'attribution du Label Carnot par le Ministère de l'Education Nationale de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche. Cette labellisation a permis de financer le démarrage de la démarche qualité au sein de l'ICM.

1.2 Présentation du projet GlioTeX

Le Projet GlioTeX est un projet porté par une équipe de recherche de l'ICM dont le financement est subventionné. Ce projet est développé en étroite collaboration avec des partenaires industriels pharmaceutiques. Son objectif est d'accélérer l'évaluation de nouvelles stratégies thérapeutiques innovantes par des modèles précliniques *in vitro* et *in vivo* dans le traitement des certaines tumeurs cérébrales agressives (glioblastomes) dont la survie des malades après diagnostic est estimée à 18 mois. Le but final étant de proposer aux patients le traitement le plus prometteur dans un laps de temps critique.

L'ambition du projet GlioTeX est sur une période de 4 ans :

- d'établir et caractériser 50 lignées cellulaires de glioblastomes originales
- d'évaluer 12 stratégies thérapeutiques innovantes *in vitro*
- d'évaluer 8 modalités thérapeutiques prometteuses *in vivo*
- de mener 1 à 2 essais cliniques précoces chez les patients présentant un glioblastome
- de participer de manière significative à la compréhension de la gliomagénèse.

L'équipe du projet est constituée de deux chefs de projet (médecin), d'un manager de projet (docteur en neurosciences), un post-doctorant et deux assistants ingénieur de recherche. Elle se fait appuyer sur les services d'accompagnement de la valorisation et de la qualité (Figure 3). Ce projet a débuté en Septembre 2012 avec une volonté forte de l'équipe de recherche d'établir des pratiques de travail permettant une traçabilité et une fiabilité des résultats. C'est dans cette optique que le choix de la mise en place d'un système qualité a été fait.

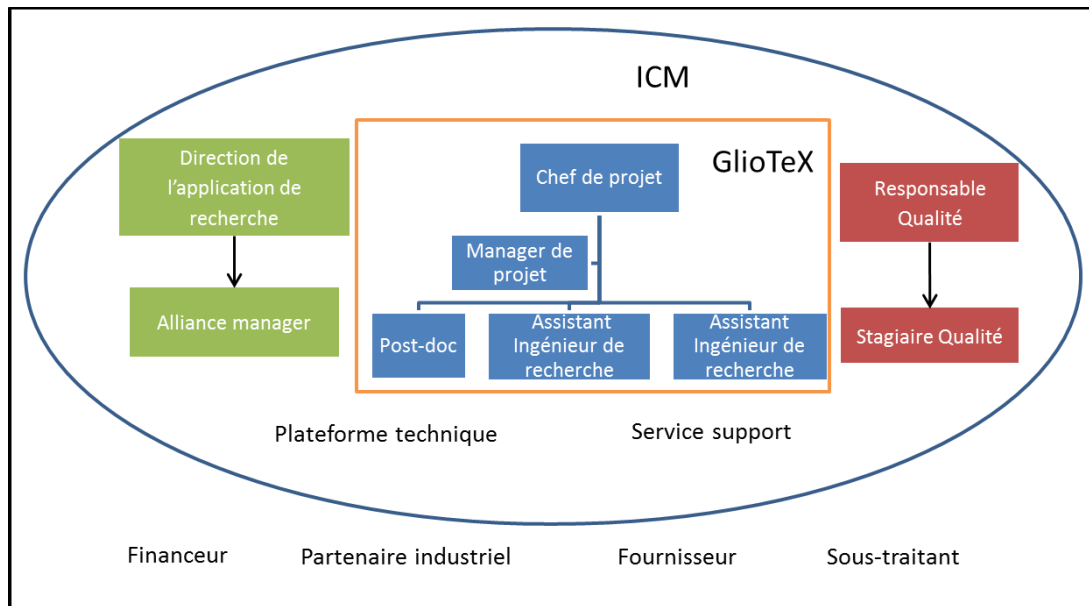


Figure 3 L'organigramme du projet GlioTeX et des partenaires identifiés [13]

II. Problématique

La figure 4 présente l'évolution de la recherche fondamentale vers un traitement ou un service destiné aux patients et le rôle de qualité à travers cette évolution. Au début d'une recherche fondamentale dans laboratoires universitaires ou institutionnels (phase I), les chercheurs explorent un champ inconnu. Les cahiers de laboratoires sont alors utilisés afin de tracer les activités, les résultats obtenus et les commentaires.

En phase d'exploration plus spécifique, les laboratoires peuvent être amenés à établir des collaborations avec des partenaires industriels pour accélérer la transformation de leur savoir-faire en solutions applicatives (phase II). Afin d'augmenter l'efficacité des activités de la recherche, des outils de gestion de projet sont employés. Durant cette phase, la traçabilité des résultats ainsi que celle des réactifs et des échantillons est renforcée, le contact avec le partenaire industriel est organisé

La phase de maturation ultime d'un projet de recherche peut s'illustrer par la création d'une start-up ou d'une plateforme technologique (phase III) offrant des produits ou des services innovants. Dans cette phase, les exigences réglementaires comme les BPL, les BPC, les BPF, ou la norme ISO 13485 seront imposées. Pour répondre aux exigences de certification, un système qualité complet doit être mis en place.

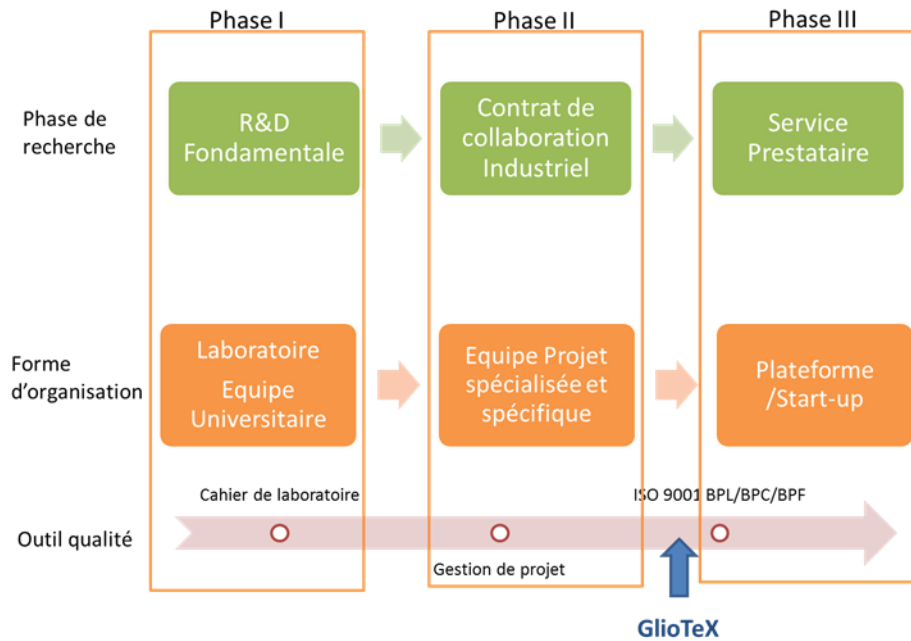


Figure 4 Phases de maturation d'un projet recherche médicale [13]

Dans notre cas, le projet GlioteX se situe entre la phase II et la phase III. Des collaborations ont été établies avec plusieurs partenaires industriels. L'Equipe s'est engagée dans une professionnalisation de ses pratiques afin de garantir la qualité de ses résultats et de son service vis-à-vis de ses partenaires et de ses financeurs. La certification n'est pas un objectif à court terme compte tenu du manque de visibilité du financement du projet au long terme. En conséquence, il convient de concevoir un système qualité qui d'une part, permettra d'assurer la fiabilité et l'intégrité de données obtenues, d'une autre part, permettra de piloter les activités de recherche.

2.1 Les enjeux de la qualité dans la maturation de la recherche médicale

Les concepts de qualité ont été introduits dans le monde industriel dans les années 1950, en raison de la compétitivité croissante au sein de ce secteur. En effet, il est devenu impératif de pouvoir produire toujours plus au meilleur coût, de satisfaire d'une part des clients de plus en plus exigeants et d'exiger également d'autre part des fournisseurs une qualité satisfaisante des produits et des services. Le concept de contrôle qualité a graduellement fait place au management de la qualité, qui s'est élargi pour inclure, en outre le secteur de production ainsi que celui de la conception des produits et des procédés.

Le partenariat avec l'industrie et les exigences des financeurs depuis quelques années ont naturellement amené le secteur de la recherche scientifique à appliquer ces mêmes

principes. Tandis qu'une démarche scientifique se définit par son excellence (originalité, rigueur, impartialité), le concept de qualité en recherche est relativement récent et confronte les laboratoires à des enjeux nouveaux d'organisation.

2.1.1 Enjeux scientifiques

Les enjeux scientifiques reposent sur :

- une organisation plus efficace des activités de la recherche, favorisant les interactions entre les scientifiques et l'émergence d'idées nouvelles
- une meilleure maîtrise des moyens d'enregistrements, favorisant la traçabilité et la reproductibilité des résultats de la recherche, et facilitant la diffusion de l'information et des connaissances.
- une amélioration de l'efficacité de l'équipe dans ses travaux de recherche
- offrir des garanties de fiabilité aux partenaires industriels en répondant aux meilleurs standards internationaux
- un gain de temps dans l'exploration scientifique par la reproductibilité des méthodes employées

2.1.2 Enjeux économiques et financiers

La notion traditionnelle estime que la recherche scientifique se devait d'être consacrée exclusivement au noble objectif du « savoir » sans se soucier des enjeux économiques et financiers. Aujourd'hui le contexte est bien plus pragmatique et le partenariat nécessaire avec le milieu industriel place ces enjeux au premier plan. Ils se résument ainsi :

- L'optimisation des moyens humains, techniques et financiers pour maintenir les ressources nécessaires à une recherche efficace,
- la garantie d'une gestion optimale des ressources allouées par les commanditaires
- la protection et la valorisation des résultats de la recherche publique et la structuration de la gestion de projets pour répondre aux besoins des partenaires industriels
- la fidélisation des partenaires actuels et la diversification des secteurs d'activité
- la promotion de l'image de son institution auprès de la communauté scientifique internationale et de ses partenaires.

Certains de ces concepts sont présentés dans le fascicule de documentation FD X50-550 [9].

La démarche qualité est désormais appréhendée comme un outil d'amélioration de la pratique scientifique. Inculquer aux chercheurs et aux techniciens les bonnes pratiques proposées par la qualité est essentiel à l'avenir de la recherche.

2.2 Cadrage des problématiques

2.2.1 QQQQCP

Pour cadrer la problématique générale à résoudre, un diagramme «QQQQCP» a été réalisé (Figure 5) : il présente de manière concrète et claire les éléments ainsi que les acteurs qui interviennent dans ce processus.

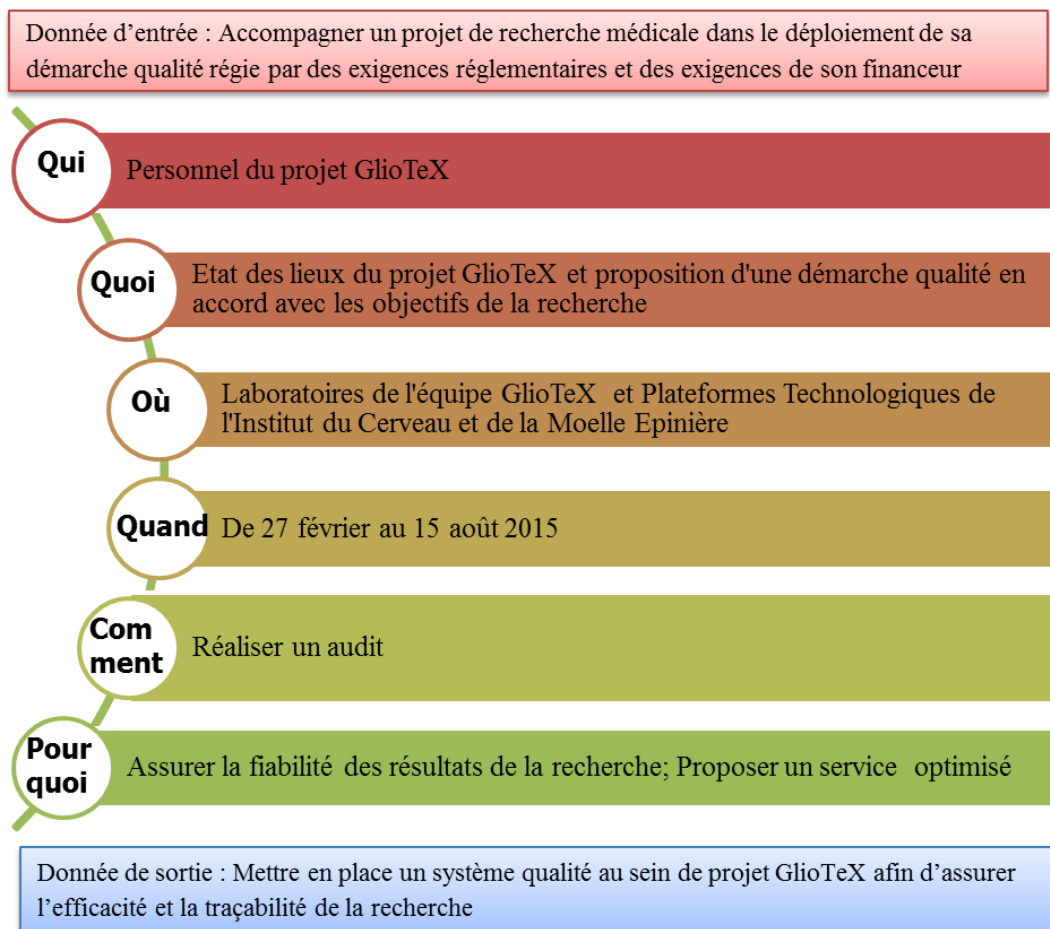


Figure 5 QQQQCP de mon projet de stage [13]

2.2.2 Planification Dynamique Stratégique

Afin de présenter une vision globale de la situation par rapport aux objectifs et livrables, une Planification Dynamique Stratégique (PDS) a été élaborée (Figure 6).

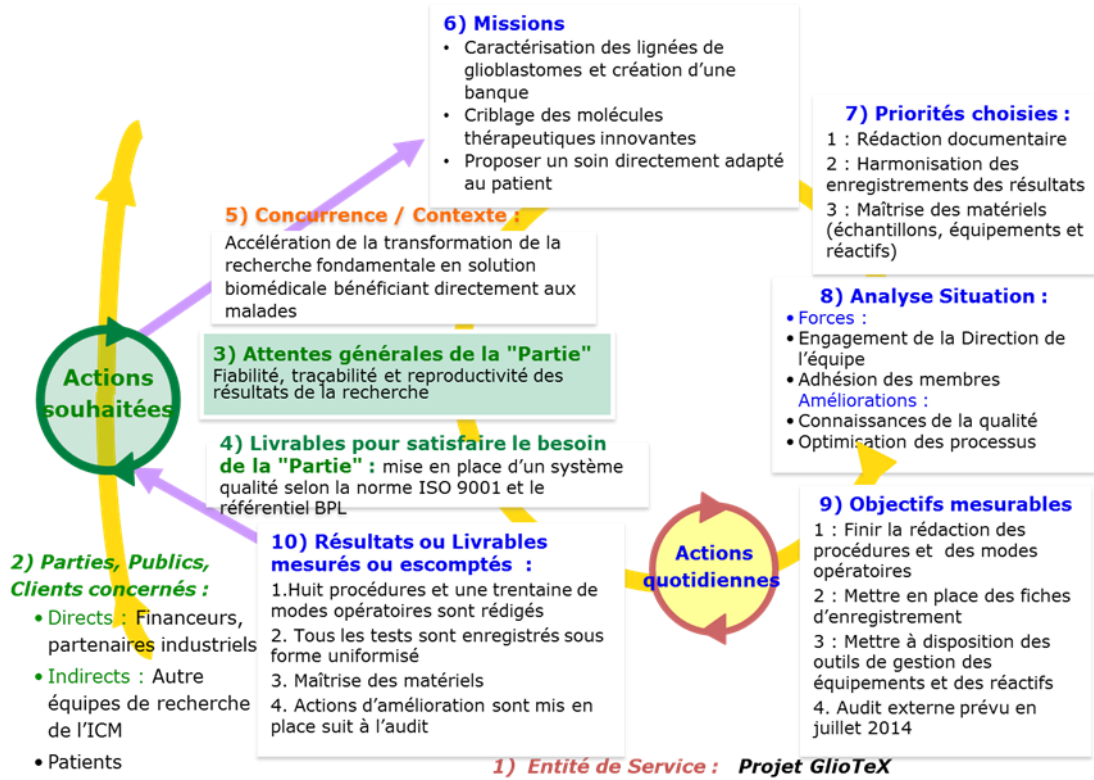


Figure 6 Planification Dynamique Stratégique du mon projet de stage [13]

Chapitre 2 Méthodologie

I. Méthode D-PDCA pour mettre en place un système qualité

Afin de mettre en place un système qualité, il convient tout d'abord d'analyser le contexte et le besoin de l'équipe afin de choisir le ou les meilleur(s) référentiel(s). Cette étape correspond à la phase «Design» représentée en Figure 7. L'étape suivante consiste en la définition des outils et l'établissement d'un plan d'actions qui seront ensuite communiqués à tous les membres de l'équipe. La troisième étape est la mise en place des actions en fonction du plan établi. L'étape de vérification correspond à l'évaluation des résultats par l'audit ou la revue de Direction. Enfin de ces constats découleront des corrections à mettre en place et/ou de nouvelles améliorations.

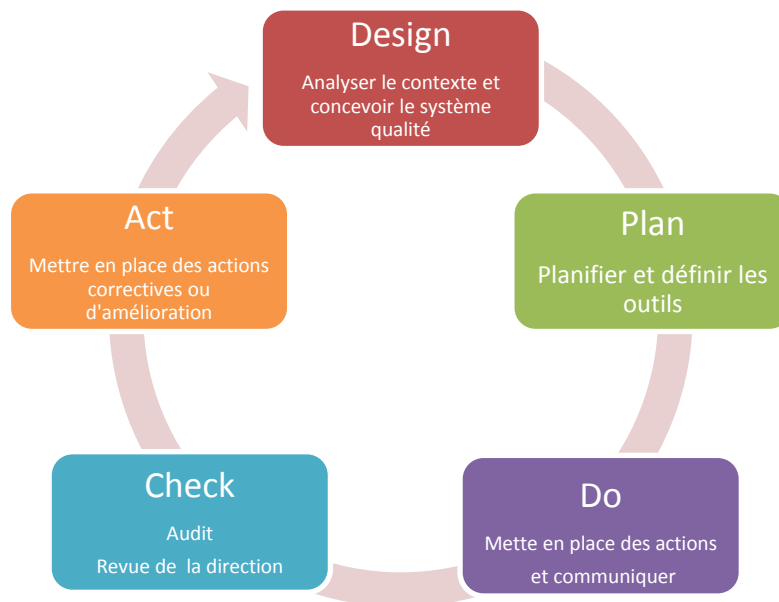


Figure 7 D-PDCA pour concevoir et mettre en place un système qualité pour GlioTeX [13]

II. Concevoir un système qualité mettant en synergie les BPL et la norme ISO 9001

La qualité peut être classée selon trois grandes catégories: le contrôle qualité (des opérations techniques destinées à déterminer la conformité d'un produit à ses spécifications ou exigences préétablies), l'assurance de la qualité («Ensemble des activités préétablies et systématiques mises en œuvre dans le cadre du système qualité, et démontrées en tant que besoin, pour donner la confiance appropriée en ce qu'une entité satisfera aux exigences pour

la qualité » définition extraite de ISO 8402 [9]), le management de la qualité (maîtrise et amélioration continue des divers processus d'une organisation).

Il convient de prendre en compte ces différents niveaux pour construire un système qualité complet et dynamique. Pour un laboratoire impliqué dans la recherche préclinique, les BPL sont imposées par l'autorité réglementaire pour assurer la traçabilité et la fiabilité des données obtenus lors d'un dépôt de demande d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament (AMM). C'est que l'on peut appeler de l'assurance de la qualité. Le projet GlioTeX est un projet de recherche pouvant offrir un « service » à l'industrie pharmaceutique pour le test des molécules innovantes. La norme ISO 9001 en tant que référentiel managérial est donc adapté à ce type d'activité. On envisage donc de concevoir un système qualité par mise en synergie des exigences des BPL et la norme ISO 9001 (Figure 8). Ce choix correspond bien la situation actuelle et laisse la possibilité à l'avenir d'une possible certification.

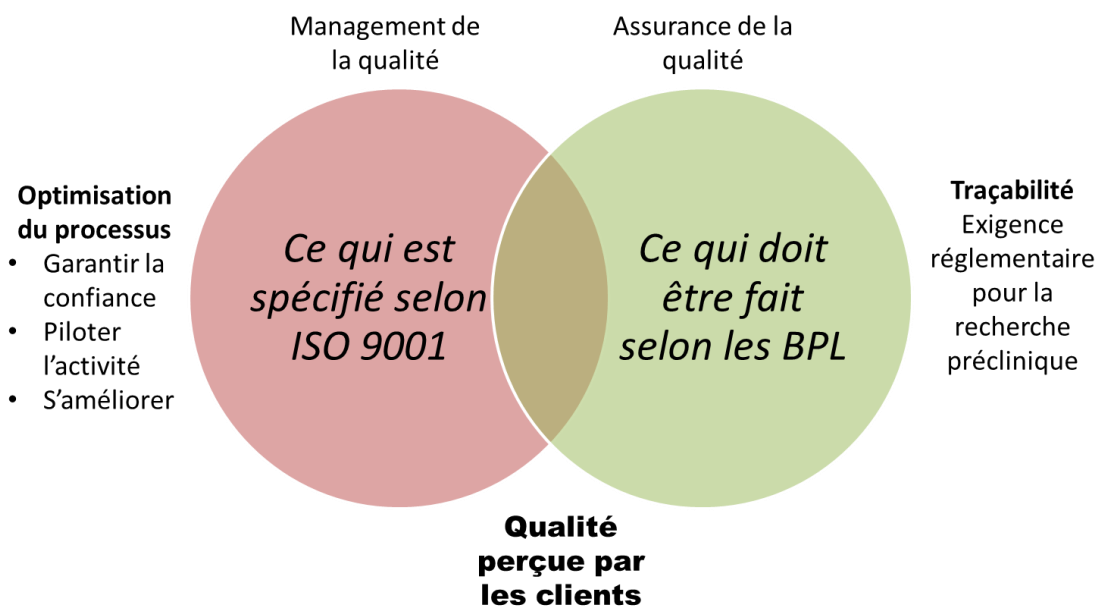


Figure 8 : Synergie entre la norme ISO 9001 et les BPL [13]

2.1 Réglementation pour la recherche non clinique : Bonnes Pratiques de Laboratoire

Les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) ont pour but de garantir la qualité et l'intégrité des résultats obtenus lors des essais non cliniques afin de protéger le « citoyen » au regard des risques liés aux produits soumis à essais.

Elles ont été énoncées et recommandées pour la première fois par l'OCDE à ses membres en 1981[10]. Elles ont ensuite été traduites dans le droit local des membres. En Europe, les principes des BPL sont définis par la directive européenne 2004/10/CE2 qui s'applique après transposition dans le droit national de chaque Etat. En France, la directive européenne a donné lieu à un arrêté ministériel : l'arrêté du 14 mars 2000 relatif aux bonnes pratiques de laboratoire, portant sur les conditions de réalisation des essais de sécurité des médicaments à usage humain.

Les BPL décrivent de façon précise les obligations en matière :

- d'organisation et de responsabilité
- d'assurance de la qualité
- d'installations d'essais, d'appareils, des matériels et des réactifs, des systèmes d'essai et d'éléments d'essai et de référence
- de réalisation des études et d'établissement du rapport d'étude
- du stockage et de la conservation des enregistrements et des matériels
- des conditions de sous-traitance

Le point fort des BPL est l'accent mis sur la notion de « traçabilité » tout au long du processus de R&D : de l'élaboration du plan d'étude à l'établissement du rapport, ce qui est l'essence de la recherche. Elle permet d'assurer un transfert fiable et rapide des produits issus de la recherche vers des applications à visée thérapeutique ou diagnostique.

Les BPL ont également des inconvénients :

- Ce référentiel propose un suivi de la recherche par projets mais ne dispose pas d'une vision à long terme pour une équipe telle qu'une politique qualité peut le faire.
- Un système d'assurance qualité selon les BPL est un système statique : il ne possède pas d'évaluation de l'activité en vue d'une amélioration continue.
- Un système d'assurance qualité est un système isolé qui ne tient pas compte des processus relatifs aux parties prenantes.
- Les BPL ne permettent pas d'évaluer les risques potentiels de l'activité de recherche tels que les risques financiers, les changements stratégiques d'orientation scientifique, et donc n'envisagent pas la mise en œuvre d'actions préventives.

2.2 Outil d'organisation et d'amélioration-de la norme ISO9001

La norme ISO 9001 est le référentiel le plus utilisé au niveau international pour la mise en place d'un système qualité dans un organisme quel que soit son secteur d'activité et sa taille. Cette norme est révisée régulièrement depuis sa première version sortie en 1987. L'avantage de la norme ISO 9001 est qu'elle fournit désormais deux outils performants de pilotage : l'approche processus et l'amélioration continue [11].

Approche processus

Dans la version de 2000, la notion de processus a été introduite. Elle permet d'identifier les activités d'un organisme par des processus, de représenter les interactions entre ceux-ci et de les manager en vue d'obtenir le résultat souhaité. L'un des avantages de cette approche est d'avoir une vision globale et transversale et un pilotage de l'ensemble des processus. Elle permet également la prise en compte des attentes évolutives des clients, des exigences du marché et elle intègre les valeurs de l'entreprise.

Lorsqu'elle est utilisée dans un système de management de la qualité, cette approche souligne l'importance :

- de comprendre et de remplir les exigences
- de comprendre les processus en termes de valeur ajoutée
- de mesurer la performance et l'efficacité des processus
- d'améliorer en permanence les processus sur la base de mesures objectives

La structure d'une entité est en général assez complexe. La force de l'approche processus réside dans la transversalité qu'elle induit. En effet, raisonner processus c'est faire sauter les cloisons qui séparent les services, c'est optimiser les flux et améliorer la circulation de l'information.

On distingue généralement trois types de processus :

- processus de pilotage : ils déterminent la politique et le déploiement des objectifs dans l'organisme
- processus de réalisation : ils contribuent directement à la réalisation de la recherche et au développement
- processus de support : ils contribuent au bon déroulement des processus de réalisation en leur apportant les ressources nécessaires.

Amélioration continue

Le principe de l'amélioration continue se divise en 4 phases constituant une boucle: Planification, Réalisation, Mesure, Amélioration ou la version en anglais que l'on rencontre souvent : Plan, Do, Check, Act (d'où la terminologie de PDCA). Il faut donc fixer des buts à atteindre, des objectifs, faisant partie d'une véritable stratégie d'entreprise. Mais il faut aussi mesurer les résultats, analyser les résultats, faire un suivi, comparer pour voir les progrès. De ces constats découleront des corrections à mettre en place, de nouvelles améliorations.

En interne, cela permet d'être plus productif, plus rentable, d'éviter les gaspillages, d'économiser, d'éviter les étapes inutiles, notamment. Ceci induit plus de confort aux collaborateurs, de préciser un objectif commun à une équipe dans le but de les motiver et de les rendre acteurs. Ils sont satisfaits et fiers du travail accompli en appréciant à leur juste valeur les progrès accomplis. Vis-à-vis des fournisseurs, améliorer le fonctionnement permet d'optimiser le travail, d'être là aussi plus productif, de gagner en termes d'efficacité, de délais, de qualité. Vis-à-vis des clients, on touche là directement leur satisfaction et donc normalement leur fidélité à l'entreprise.

Inconvénients de l'ISO 9001

La norme ISO 9001 est une norme générique, applicable à tous les secteurs d'activité. Elle fournit des outils et des concepts de management mais sans avoir d'exigences précises. Or, dans les domaines de la recherche biomédicale et de l'industrie pharmaceutique qui ont des exigences réglementaires fortes en termes de traçabilité, l'absence de directives sur le niveau de maîtrise et de contrôle que propose la norme ISO9001 peut être vue comme une faiblesse majeure.

2.3 Synergie entre les BPL et la norme ISO 9001 pour Projet GlioTeX

GlioTeX travaille en collaboration avec des entreprises pharmaceutiques prestigieuses pour ce qui est des tests des molécules thérapeutiques. Les données issues des tests de GlioTeX pourront à l'avenir être possiblement employées dans des dossiers d'Autorisation de Mise à sur Marché (AMM). Les travaux soumis doivent avoir été réalisés en respectant les BPL. C'est pourquoi ce référentiel a été choisi pour maîtriser le processus de réalisations des études. Il est plus exigeant sur les aspects maîtrise des enregistrements, sur la rédaction des documents de travail (modes opératoires normalisés) et sur la traçabilité des échantillons.

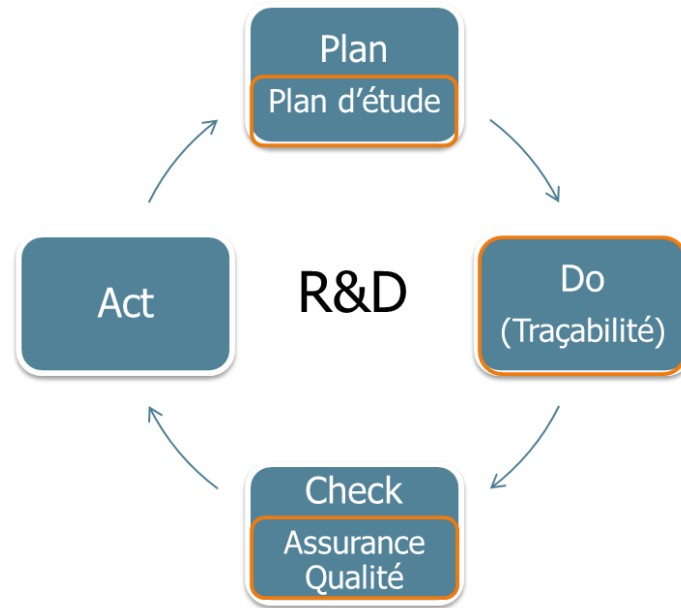


Figure 9 Intégration des BPL (en orange) dans la démarche PDCA (en bleu) [13]

La boucle PDCA (Figure 9) montre la complémentarité entre les BPL et la norme ISO 9001 pour un projet de type recherche préclinique. Les BPL fournissent les exigences précises pour la réalisation et la traçabilité des données de recherche (Do). Elles intègrent également le «Plan » et le «Check ». En effet, les BPL exigent d'établir un plan écrit avant le début des travaux qui sera diffusé auprès du personnel concerné. Le plan doit être approuvé par le Directeur de l'étude (BPL paragraphe 8.11). En outre, une ou des personnes doivent être désignées par la Direction pour le programme d'assurance de la qualité (BPL paragraphe 2.12). L'ISO 9001 nous permet de renforcer la partie «Plan » par l'analyse des risques. En plus, la norme ISO9001 suggère d'introduire des indicateurs dans l'étape « Check » pour suivre régulièrement la performance et mettre en place des actions correctives dans l'étape suivante «Act ». L'ISO9001 complète donc les BPL par l'aspect managérial et rend la démarche qualité plus dynamique.

III. Planification

3.1 Plan d'action

Après avoir établi les bases d'un système qualité prenant en compte les référentiels BPL et ISO 9001, un gros travail restait à mettre en œuvre. Je me suis alors focalisée sur le processus de réalisation (le cœur du métier) selon le plan d'actions établi. En juillet, un audit

externe effectué par un consultant est planifié pour évaluer l'avancement de la mise en œuvre du système qualité

	Actions à entreprendre	Priorité
Choisir les référentiels	Etudier la norme ISO 9001 et des BPL	1
Concevoir le système qualité	Etablir la cartographie	1
Gestion documentation	Accompagner de rédaction procédures et modes opératoires normalisés	1
Fournir les outils qualité	Maîtriser les équipements	2
	Gestion du stock	2
	Etiqueter des échantillons	1
	Homogénéiser les enregistrements des données obtenues	1
Gestion du contact partenaire et des contrats collaboration	Elaborer et mettre en place une procédure de traitement et planification	3
Audit	Préparer et accompagner l'audit externe	2
	Mettre en application les demandes correctives suite à l'audit externe	2

Tableau 3 Plan d'actions pour mettre en place le système qualité de GlioTeX selon les BPL et l'ISO 9001 [13]

3.2 Communication

Dans un premier temps, une phase d'intégration a été mise en place afin de connaître les activités de l'équipe GlioTeX ainsi que le rôle de chaque acteur. Une réunion avec le Chef de projet, le manager de projet, le responsable qualité et les chercheurs a été organisée pour sensibiliser les personnes, leur expliquer les enjeux et la démarche. L'objectif étant surtout d'obtenir leur adhésion et leur participation active.

En parallèle, en tant que qualitatif, j'ai participé aux réunions d'équipe GlioTeX programmées une fois par semaine afin de suivre l'avancement de leurs activités de recherche et d'échanger sur les progrès de la mise en œuvre du système qualité

3.3 Evaluation des risques

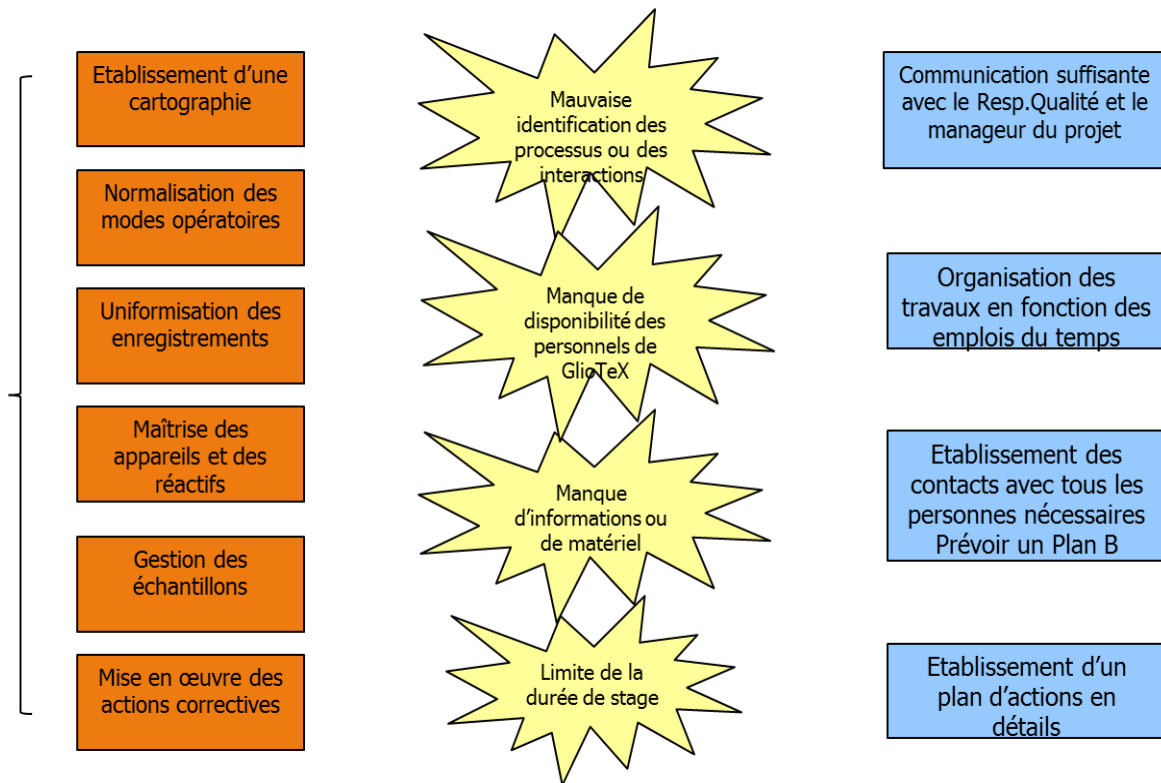


Figure 10 Analyse des risques et actions alternatives [13]

Chapitre 3 Mettre en œuvre le système qualité

I. Elaboration de la cartographie du processus

Une cartographie englobant tous les processus concernant le projet GlioTeX, qui permet de formaliser synthétiquement l'approche processus a été dressée. Cette cartographie est établie (Figure 11 Cartographie des processus selon la norme ISO 9001 (globalité), les processus en orange sont ceux imposés par les exigences des BPL pour donner une vue globale des activités et montrer les interactions transversales. Ainsi, cette cartographie a servi comme un vecteur de communication en interne. Dans la cartographie, deux processus de réalisation sont présentés en vert. Tous les activités servent à transformer les données d'entrées en données de sorties qui s'enchaînent les unes après les autres. Le niveau de maîtrise et de contrôle établi dans ces processus est régi par les exigences de BPL. Les processus de pilotage et de support sont également représentés. Les processus en orange sont ceux qui entrent dans le périmètre des BPL. La globalité des processus composent la cartographie selon la norme ISO9001.

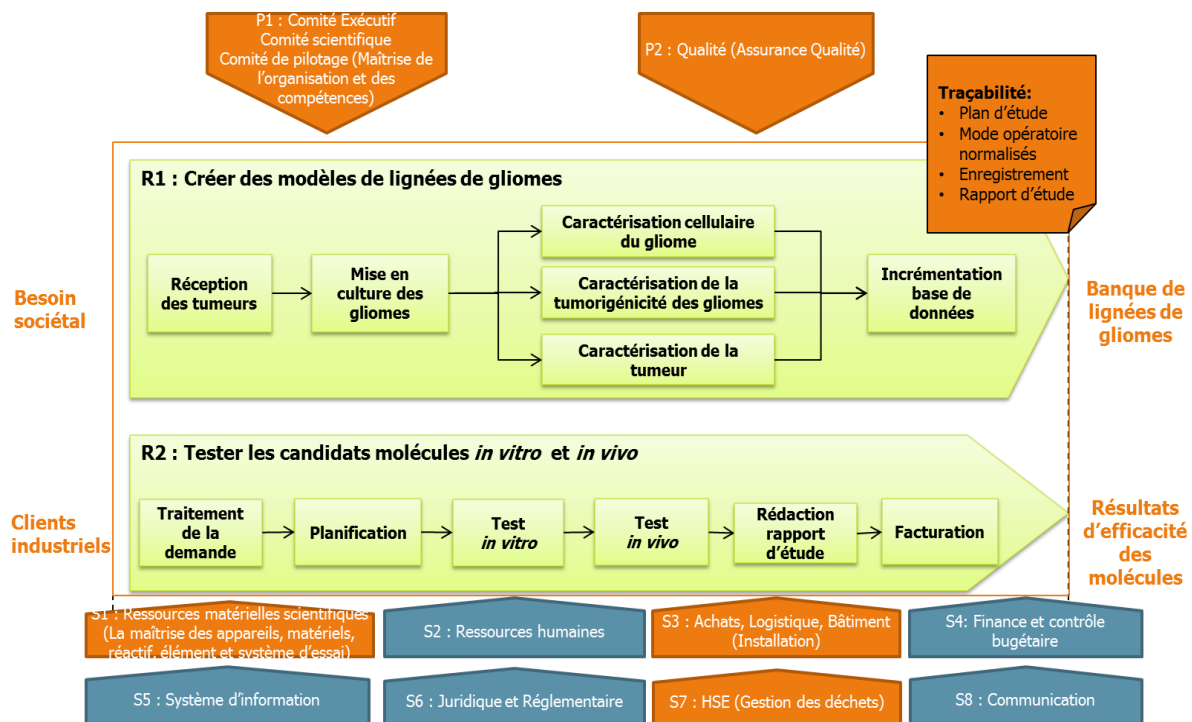


Figure 11 Cartographie des processus selon la norme ISO 9001 (globalité), les processus en orange sont ceux imposés par les exigences des BPL [13]

II. Documentation

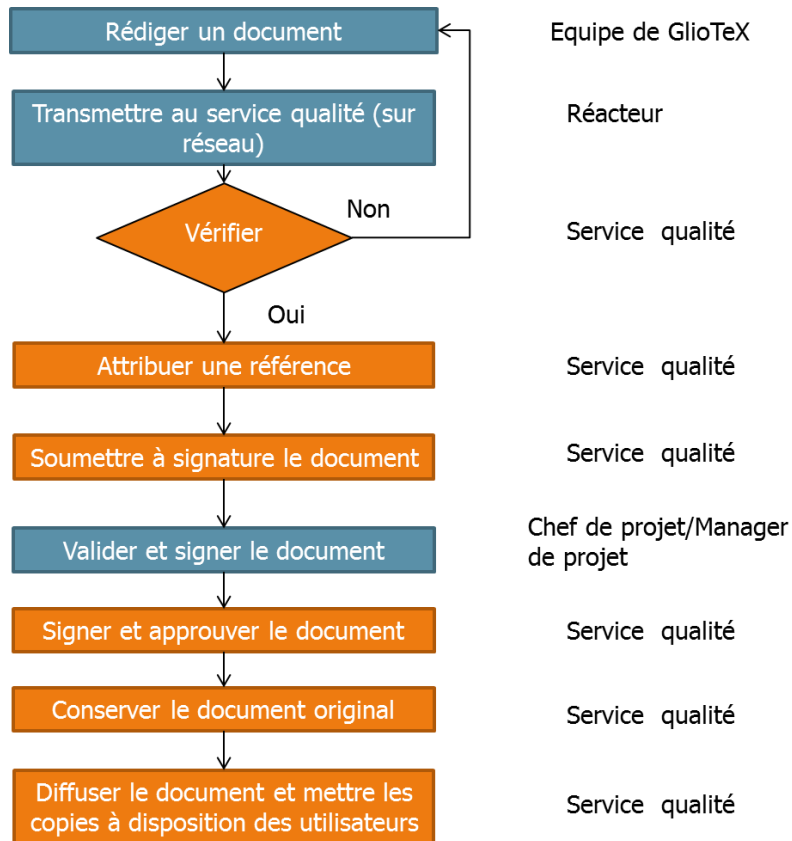


Figure 12 Procédure de production et de gestion des documents [13]

Les processus de génération de la documentation sont présentés ci-dessus (Figure 12).

Durant le stage, je me suis focalisée principalement sur les deux processus de réalisation : «R1. Créer des modèles de gliome »et «R2. Tester les candidats molécules *in vitro* et *in vivo*. » Parmi les différentes étapes des processus, sept sont été choisies et capitalisées sous forme de procédure :

- Création et caractérisation d'une lignée de gliome
- Caractérisation de la lignée de gliome
- Caractérisation de la tumorigénicité de la lignée
- Caractérisation de la tumeur d'origine
- Evaluation *in vitro* et *in vivo* de molécules thérapeutiques sur des modèles de gliome
- Evaluation de molécules thérapeutiques *in vitro*
- Evaluation de molécules thérapeutiques *in vivo*

Dans ces procédures, les « qui » « quoi » « comment » sont définis et présentés sous forme de logigrammes (Figure 13). En outre, 25 modes opératoires liés à ces procédures ont été rédigés pour documenter et maîtriser les connaissances scientifiques et savoir-faire. Tous les documents ci-dessus ont été validés par le chef de projet ou le manager de projet au niveau du contenu scientifique et approuvés par un qualificateur en tant que document conforme au système qualité

6.1 LOGIGRAMME

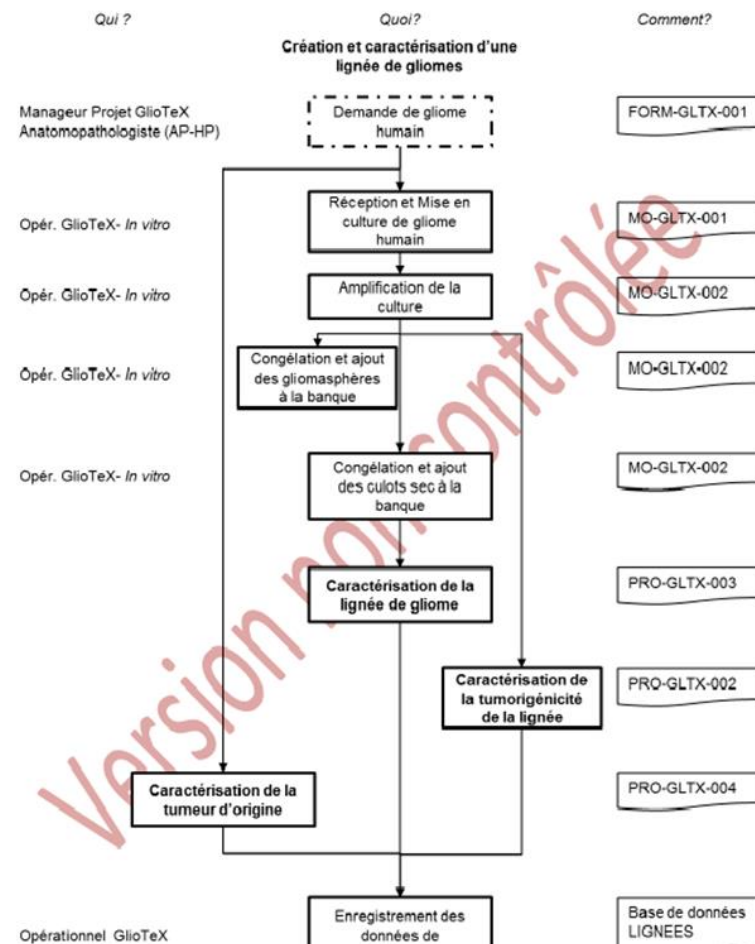


Figure 13 Exemple de logigramme utilisé pour décrire une procédure [13]

Les documents originaux sont conservés par le service qualité. Trois classeurs papiers de duplicatas des documents sont mis à disposition de l'équipe : un dans leur bureau, deux à proximité des palliasses de travail. Un outil de gestion documentaire a été développé sous X-Mind (outil de mind mapping) afin de piloter le projet de déploiement de la documentation (Figure 14). Cet outil est géré par le service qualité et mis à disposition de l'équipe GliotéX. Dans cet outil, les documents sont classés par processus. Les rédacteurs sont indiqués et les liens vers les versions électroniques stockées sur un lecteur réseau dédié à GliotéX sont

établis. Cet outil permet d'un côté de visualiser la structure documentaire (quel mode opératoire est attaché à quel processus), et de l'autre de faciliter la recherche des documents à contrario d'un stockage dans des sous-dossiers multiples.

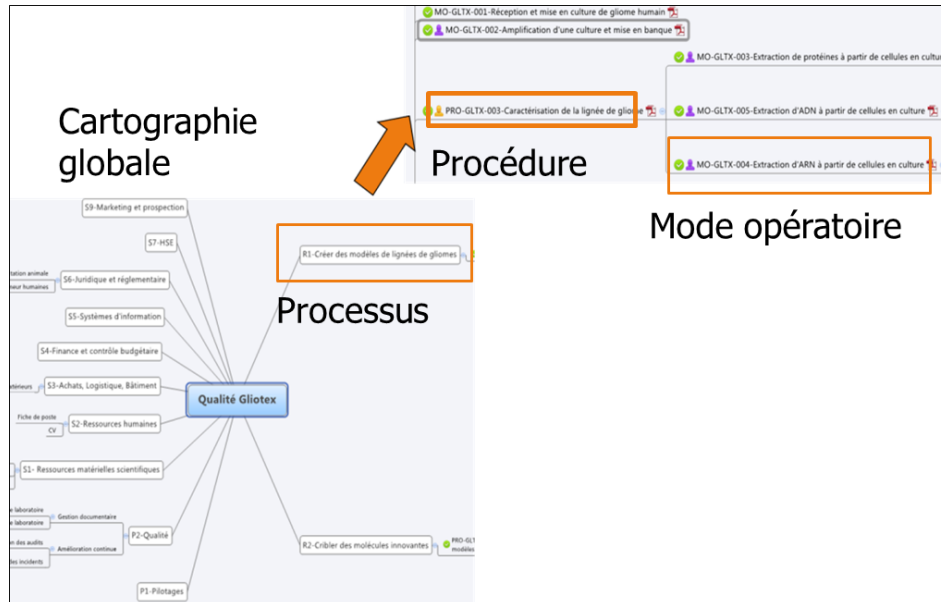


Figure 14 Capture d'écran de l'arborescence documentaire du projet Gliotex gérée à l'aide du logiciel X-Mind [13]

III. Enregistrements des données scientifiques

Pour uniformiser l'enregistrement des données brutes et l'analyse scientifique au sein de l'équipe Gliotex, un outil d'enregistrement a été développé sous Excel. Dans un premier temps, les cahiers de laboratoire de chacun ont été étudiés pour trouver les éléments utiles et nécessaires à l'enregistrement et pour proposer des points d'amélioration. Dans un deuxième temps, deux fichiers ont été créés sous Excel : l'un dédié aux tests *in vitro*, l'autre pour les tests *in vivo*. Chaque fichier comprend plusieurs feuilles correspondant aux tests réalisés successivement (Figure 15). Les tableaux de données et le code des couleurs ont été fixés (ex. rouge pour le groupe d'essai et bleu pour le groupe de contrôle). Les tableaux servant à enregistrer les données brutes sont imprimés puis remplis manuellement et ensuite collés dans le cahier laboratoire. Les données issues de logiciels d'analyses scientifiques sont enregistrées et analysées dans ce fichier. Ce dernier est enregistré sous un nom permettant d'identifier l'étude et stocké sous le dossier électronique dédié à l'étude.

Ce travail d'uniformisation des enregistrements a été l'occasion pour les chercheurs de mener une réflexion sur leur façon de noter et traiter les données. Toutes les informations impératives sont organisées sous forme de tableau. Ces fichiers permettent d'une part

d'assurer la traçabilité des données ; et de l'autre part, de faciliter la synthèse des résultats obtenus par différents chercheurs.

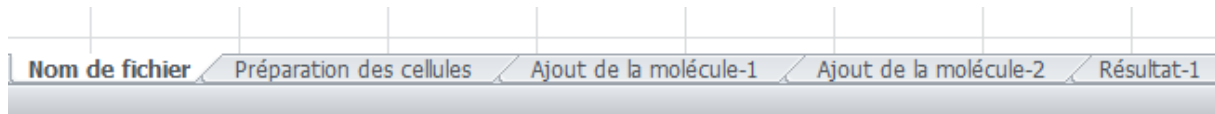


Figure 15 Capture d'écran des onglets d'une fiche d'enregistrement des résultats [13]

IV. Maîtriser les ressources matérielles scientifiques

4.1 Gestion des stocks des consommables

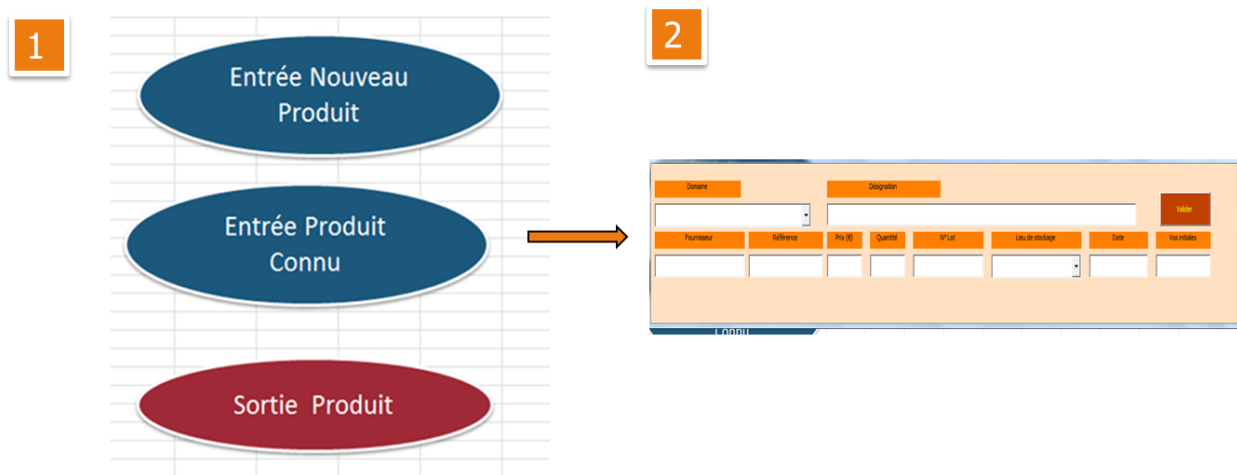


Figure 16 Capture d'écran de l'outil de gestion des stocks des consommables [13]

Durant la phase de planification, le manager de projet doit vérifier les disponibilités du matériel nécessaire au processus de réalisation. Un outil de gestion des stocks a été développé sur Excel par le service qualité. En fonction du produit traité, il y a trois menus : 'Entrée Nouveau Produit', 'Entrée Produit Connu', 'Sortie Produit'. Cliquer sur les boutons enclenche l'apparition d'une boîte de dialogue qui demande des informations concernant les produits à enregistrer (Figure 16). Cet outil permet de suivre les entrées et les sorties des produits et de planifier les commandes de réapprovisionnements.

4.2 Maîtrise des équipements

L'état des équipements impliqués dans la réalisation d'une expérience détermine la fiabilité des données. Selon les BPL (paragraphe 4.2), les appareils utilisés lors de la réalisation d'une étude doivent être périodiquement vérifiés, nettoyés, entretenus et étalonnés conformément aux modes opératoires normalisés. Il faut tenir un relevé de ces opérations et des éventuelles pannes et réparations. Un inventaire de tous les équipements utilisés par l'équipe GlioTeX a été effectué (Figure 17). Les informations suivantes ont été recueillies :

l'identification des appareils, leur localisation, la maintenance effectuée, la conformité de l'équipement, leur accessibilité le nom du responsable de l'équipement. Ensuite en fonction de l'impact de l'appareil sur l'avancement et les résultats d'expérience, des criticités leur ont été attribués.

Liste des équipements

Désignation	N° pièce	Criticité	Maintenance	Accessibilité	Conformité
PSM de classe II	3.042	2	oui	Contacteur Responsable	Conforme
Pietement PSM Class II				Contacteur Responsable	Conforme
Cryoconservateur Azote	4.005	1	Non	Contacteur Responsable	Conforme
Embase pour cryoconservateur	4.005	2		Contacteur Responsable	Conforme
Congélateur -20°C	4.010	2	NON	Contacteur Responsable	Conforme
Xcelligence	3.042	2	Non	Contacteur Responsable	Conforme
Xcelligence-Portable contrôle	3.042	3	Non	Contacteur Responsable	Conforme
Combiné Réfrigérateur Congélateur	4.010	3	Non	Contacteur Responsable	Conforme
Système de régulation thermique	CEF-A2	3	Non	Contacteur Responsable	Conforme
Sonde rectal	CEF-A2	3	non	Contacteur Responsable	Conforme
Pad chauffant	CEF-A2	3	non	Contacteur Responsable	Conforme
Lecteur Tiny	CEF-A2	2	Non	Contacteur Responsable	Conforme
Cadre de stéréotaxie	CEF-A2	1	Non	Contacteur Responsable	Conforme
Pousse seringue nanolitre	CEF-A2	3	Non	Contacteur Responsable	Conforme

Figure 17 Capture d'écran de l'outil de gestion des équipements [13]

4.3 Etiquetage des échantillons

Les échantillons sont conservés dans différents lieux en fonction de leurs caractéristiques. Par exemple, la lignée de cellules est conservée dans l'azote liquide, l'ARN dans un congélateur à -80 °C. D'habitude, les informations d'identification des échantillons sont écrites sur les tubes. Les successions de congélation et de décongélation des échantillons posent un problème majeur de risque de disparition des données écrites à l'encre. Il a donc été décidé d'utiliser des étiquettes imprimées. Les modèles personnalisés pour différents échantillons ont été créés sur le logiciel «LabelMark » (Figure 18). Les informations nécessaires concernant chaque échantillon sont enregistrées dans un fichier Excel et importées dans le logiciel LabelMark pour générer les étiquettes de chaque échantillon.

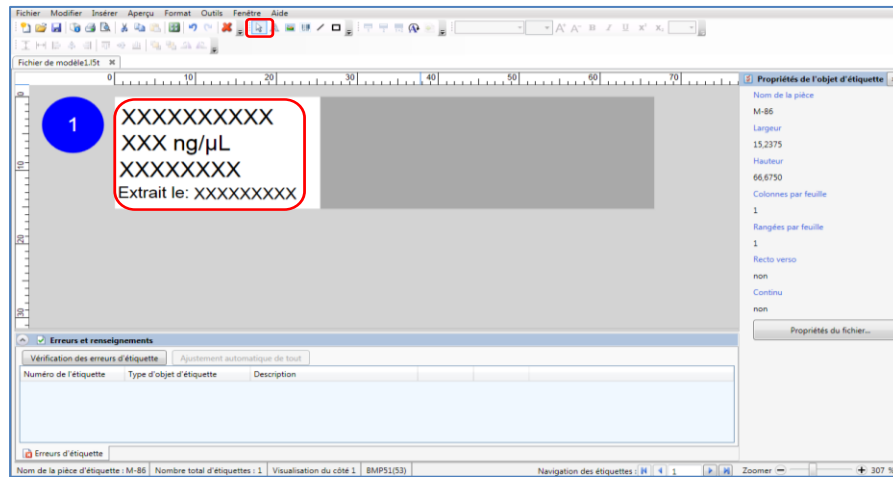


Figure 18 Capture d'écran de la création des modèles d'étiquettes sur le logiciel « LabelMark » [13]

V. Résultats

Un récapitulatif des résultats obtenus lors de ce déploiement est établi en comparant le niveau d'avancement avec le plan d'actions initialement proposé (Tableau 4).

	Actions à entreprendre	Processus Correspondant	Etat d'avancement
Choisir les référentiels	Etude l'ISO 9001 et l'BPL		100%
Concevoir le système qualité	Etablir la cartographie		100%
Gestion documentation	Accompagner de rédaction procédure et modes opératoires normalisés	R1, R2	100%
Fournir les outils qualité	Maîtriser les équipements	S1	100%
	Gestion du stock	S1	100%
	Etiqueter des échantillons	S1	100%
	Homogénéiser les enregistrements des données obtenus	R1, R2	100%
Gestion du contact partenaire et des contrats collaboration	Elaborer et mettre en place une procédure de traitement et planification	R2	50%
Audit	Préparer et accompagner l'audit externe	P2	50%
	Mettre en application les demandes correctives suite à l'audit externe		0%

Tableau 4 Récapitulatif de résultats obtenus [13]

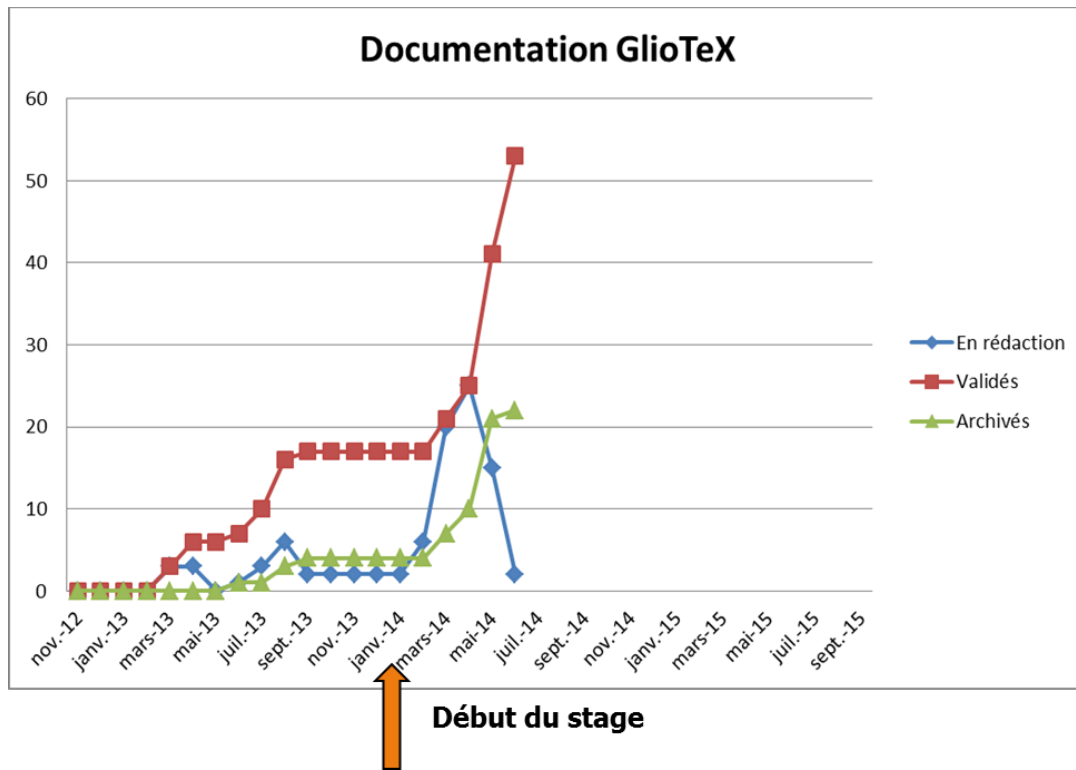


Figure 19 Indicateur de documentation pour le projet GlioTeX [13]

Une cartographie des processus a été établie, sept procédures et 25 modes opératoires concernant des deux processus de réalisation ont été rédigés et validés.

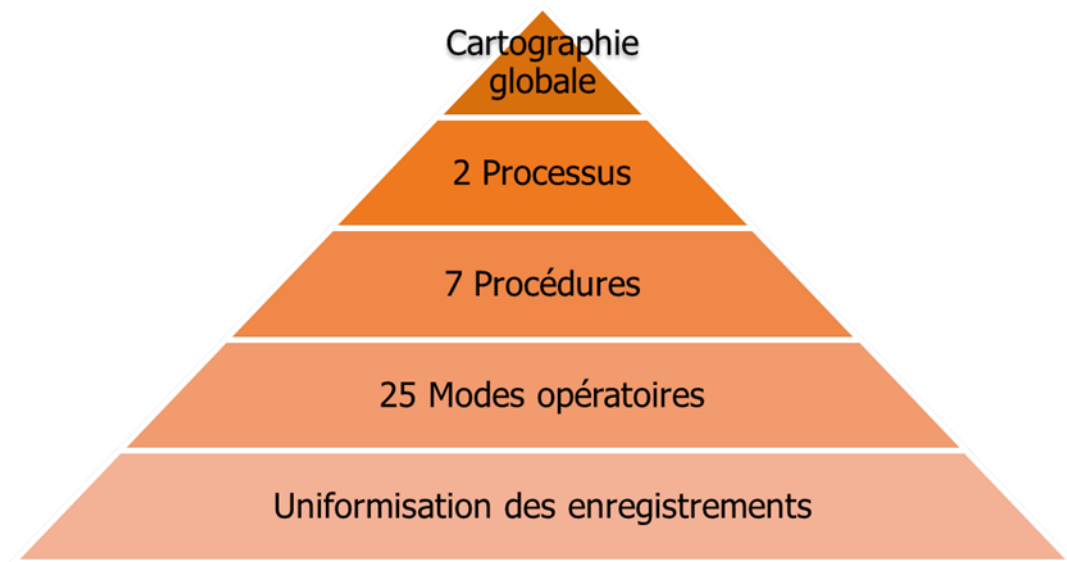


Figure 20 Pyramide de la documentation étudiée durant le stage [13]

VI. Perspectives (Check & Act)

Un système qualité a été conçu et commence à être mis en place. Au niveau des résultats concernant les gains de la démarche, ils ne sont pas encore estimés par manque de

temps et de moyens. Un audit est prévu en juillet 2014. Suite de l'observation de l'audit, les actions correctives seront être mettre en place. Une fois que tous les outils de suivi et de traçabilité seront mis au point, le système qualité devra être animé. Il sera intéressant de se pencher sur les gains et sur l'efficacité des actions lorsque ceux-ci seront mis en place. S'améliorer sans cesse requiert une implication totale des collaborateurs, il faut donc les former aux principes de l'amélioration continue et les accompagner. L'amélioration continue est un véritable état d'esprit qu'il faut arriver à communiquer à tous les membres de l'équipe. Cela doit devenir «naturel», automatique.

Le système qualité pour GlioTeX est générique. Il s'agissait d'un projet pilote en termes de qualité qui pourra donc être utilisé pour s'étendre aux autres projets de recherche médicale.

Conclusion

Ce stage avait pour but de mettre en place un système qualité dans le milieu de la recherche médicale. Je suis arrivée à finir les missions qui m'ont été confiées grâce à mes connaissances scientifiques (compréhension des problématiques scientifiques permettant d'ajuster au mieux les propositions d'organisation) et grâce à ce que j'ai appris durant la formation de management de la qualité.

Ce stage m'a permis de maîtriser les BPL qui sont impératives pour la recherche préclinique du médicament. En outre, j'ai appris à interpréter et à adapter les suggestions de l'ISO 9001 selon le contexte des activités de l'institut et des enjeux scientifiques du projet de recherche GlioteX. Au travers de l'établissement de la cartographie des processus, j'ai développé une vision transversale des activités de l'institut.

Ainsi, ce stage m'a permis d'évoluer personnellement, il m'a beaucoup apporté sur les plans techniques et organisationnels, mais aussi humains. J'étais en contact quasi permanent avec les chercheurs, les techniciens et les différents acteurs du projet. Pour pouvoir m'intégrer à l'équipe, j'ai appris à oublier la timidité, à prendre confiance en moi et à aller vers les autres. Ainsi, j'ai appris à communiquer et à expliquer les exigences qualité du point de vue de différents profils de personnes.

En outre, j'ai pu bénéficier d'une relativement grande autonomie durant ce stage me permettant, d'un point de vue professionnel, de gagner en maturité.

Références bibliographiques

- [1] Jean Jacques Cristofari, *Pharmanalyses, Médicaments : les coûts explosifs de la R&D*, 16 août 2013, <http://pharmanalyses.fr/medicaments-les-couts-explosifs-de-la-rd> (consulté le 26/03/2014)
- [2] SUSAN YOUNG, MIT- *technology Review*, *Pharmaceutical Firms Widen Search for Medicines*, 28 September 2012, <http://redirectix.bulletins-electroniques.com/9A7u0> (consulté le 26/03/2014)
- [3] BE Etas-Unis 250, 10 juin 2011, *Les big pharmas essoufflés par leur course à la R&D s'orientent vers l'innovation ouverte*, <http://www.bulletins-electroniques.com/actualites/66991.htm> (consulté le 26/03/2014)
- [4] Deloitte et Thomson Reuters USA-*Les autorisations de nouveaux médicaments en baisse en 2013*, 30 décembre 2013, <http://fr.reuters.com/article/frEuroRpt/idFRL6N0K92ZZ20131230> (consulté le 03/04/2014)
- [5] *CONTRAT D'ACTION PLURIANNUEL CNRS-ETAT 2002-2005*, <http://www2.cnrs.fr/sites/band/fichier/3f1d5636c99a3.htm> (consulté le 29/03/2014)
- [6] Réseau Qualité en Recherche (MRCT/CNRS), *Enquêtes sur les démarches qualité dans les laboratoires*, Janvier 2012.
- [7] <http://icm-institute.org/menu/fondation/environnement> (consulté le 15/03/2014)
- [8] <http://www.agence-nationale-recherche.fr/financer-votre-projet/impact-de-la-recherche-et-competitivite/les-instituts-carnot/>(consulté le 12/03/2014)
- [9] FD X 50-550 : *Démarche qualité en recherche - Principes généraux et recommandations*, Ed Afnor, Octobre 2001.
- [10] ISO 8402:1994, *Management de la qualité et assurance de la qualité -- Vocabulaire*
- [11] *Série sur les Principes de Bonnes pratiques de laboratoire et Vérification du respect de ces Principes*, l'OCDE, 1997 (consulté le 02/03/2014)
- [12] Afnor, *ISO 9001 :2008, Etablit les exigences relatives à système de management de la qualité*
- [13] *Les enjeux de la qualité dans la maturation d'un projet de recherche médicale*, LIU Xiaomeng, Université de Technologie de Compiègne, Master Qualité et Performance dans les Organisations (QPO) Mémoire d'Intelligence Méthodologique du stage professionnel de fin d'études, www.utc.fr/master-qualite, puis "Travaux", "Qualité Management", n° 292, juin 2014

Annexe I Retro-planning

GlioTeX

Mettre en place un système qualité pour projet GlioTeX selon la norme ISO 9001 et les BPL (2014.02-2014.08)

Domaine	Priorité	Activités	février	mars	avril	mai	juin	juillet	août	Commentaire
Conception du système qualité	1	Etablir une cartographie								
Installation	4	Vérifier les conditions d'accès à l'installation								Attendre les procédures de l'Institut
		Vérifier la dimension et l'agencement des locaux du laboratoire								
		Vérifier la mise en place des dispositifs de sécurité								
		Mettre en place le plan d'entretien des locaux								
		Etablir des procédures de surveillance et de contrôle de l'environnement dans les zones importantes								
Appareillage, matériel et réactif	2	Inventorier des équipements								
	2	Etiqueter des réactifs et des échantillons								
	4	Etablir des procédures pour l'évacuation et le								Attendre les procédures de l'Institut
	4	Etablir des procédures de maintenance et d'étalonnage des appareils								
Documentation	1	Rédiger et valider des procédures : tester les molécules <i>in vitro</i> / <i>in vivo</i>								
	1	Rédiger et valider des modes opératoires								
	1	Vérifier la coordination des modes opératoires								
Enregistrement	1	Harmoniser les fiches d'enregistrement								
	2	Ajouter Sommaire Cahier de laboratoire								
	3	Standardier le contact avec des partenaires								
Audit		Préparer et accompagner l'audit externe								
	3	Mettre en application les demandes correctives suite à l'audit externe								