

FORUM MONDIAL DE L'OCDE SUR
L'ÉCONOMIE DU SAVOIR : BIOTECHNOLOGIE

**PRESCRIPTIONS RELATIVES AU
FONCTIONNEMENT DES CENTRES DE
RESSOURCES BIOLOGIQUES (CRB)**

PARTIE 1 : PRESCRIPTIONS GÉNÉRALES
APPLICABLES À TOUS LES CRB



ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES

ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES

En vertu de l'article 1er de la Convention signée le 14 décembre 1960, à Paris, et entrée en vigueur le 30 septembre 1961, l'Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE) a pour objectif de promouvoir des politiques visant :

- à réaliser la plus forte expansion de l'économie et de l'emploi et une progression du niveau de vie dans les pays membres, tout en maintenant la stabilité financière, et à contribuer ainsi au développement de l'économie mondiale ;
- à contribuer à une saine expansion économique dans les pays membres, ainsi que les pays non membres, en voie de développement économique ;
- à contribuer à l'expansion du commerce mondial sur une base multilatérale et non discriminatoire conformément aux obligations internationales.

Les pays membres originaires de l'OCDE sont : l'Allemagne, l'Autriche, la Belgique, le Canada, le Danemark, l'Espagne, les États-Unis, la France, la Grèce, l'Irlande, l'Islande, l'Italie, le Luxembourg, la Norvège, les Pays-Bas, le Portugal, le Royaume-Uni, la Suède, la Suisse et la Turquie. Les pays suivants sont ultérieurement devenus membres par adhésion aux dates indiquées ci-après : le Japon (28 avril 1964), la Finlande (28 janvier 1969), l'Australie (7 juin 1971), la Nouvelle-Zélande (29 mai 1973), le Mexique (18 mai 1994), la République tchèque (21 décembre 1995), la Hongrie (7 mai 1996), la Pologne (22 novembre 1996), la Corée (12 décembre 1996) et la République slovaque (14 décembre 2000). La Commission des Communautés européennes participe aux travaux de l'OCDE (article 13 de la Convention de l'OCDE).

www.oecd.org

Copyright OCDE, 2004

Les demandes d'autorisation de reproduction ou de traduction totale ou partielle de cette publication doivent être adressées aux Éditions de l'OCDE, 2 rue André-Pascal, 75775 Paris Cedex 16, France.

PRESCRIPTIONS RELATIVES AU FONCTIONNEMENT DES CENTRES DE RESSOURCES BIOLOGIQUES (BRC)

PARTIE 1 : PRESCRIPTIONS GENERALES RELATIVES AU FONCTIONNEMENT DES CENTRES DE RESSOURCES BIOLOGIQUES

Comités responsables

Le Groupe d'étude de l'OCDE sur les centres de ressources biologiques et les partenaires participant au projet European Biological Resource Centres Network de l'Union européenne (QLRT-2000-00221) ont établi les présentes prescriptions en consultation avec :

- le comité technique du réseau Common Access to Biological Resources and Information (CABRI).
- le comité de normalisation de la World Federation for Culture Collections (WFCC).

Tous les CRB du Réseau mondial des centres de ressources biologiques sont tenus de respecter ces prescriptions.

Avant-propos

Les présentes prescriptions établissent les bases des meilleures pratiques de gestion des centres de ressources biologiques et de tous les laboratoires maintenant du matériel biologique répliquable. Elles récapitulent les principes essentiels et les meilleures pratiques des systèmes de gestion de la qualité et les lignes directrices opérationnelles prescrites par les organismes publics nationaux détenant des collections et les organisations mondiales de collections de cultures. Les informations de départ sont extraites des lignes directrices du réseau Common Access to Biological Resources and Information (CABRI) et du système de gestion de la qualité de la UK National Culture Collection (UKNCC). Elles ont été adaptées pour répondre aux besoins de la communauté d'utilisateurs.

Le présent document propose des prescriptions spécifiques concernant le fonctionnement des centres de ressources biologiques (CRB) tels que définis par l'OCDE dans son rapport *Les centres de ressources biologiques : fondements du développement des sciences de la vie et des biotechnologies* publié en 2001 et s'adresse à la fois aux évaluateurs et aux producteurs candidats à une certification comme CRB. Les prescriptions présentées ici sont destinées à compléter les normes internationales de fonctionnement faisant autorité eu égard aux compétences des laboratoires. En cas de différend, les organismes indépendants de certification des CRB désignés se prononceront sur les questions non réglées. Les normes internationales d'exploitation applicables seront déterminées ultérieurement.

Les prescriptions relatives au fonctionnement des CRB comportent deux niveaux. Tous les centres de ressources biologiques appartenant au Réseau mondial des Centres de ressources biologiques sont tenus d'appliquer toutes les prescriptions pertinentes. Les critères généraux relatifs au fonctionnement de tous les Centres de ressources biologiques sont décrits dans le présent document : *Prescriptions relatives au*

fonctionnement des Centres de ressources biologiques (CRB) : Partie 1 : Prescriptions générales applicables à tous les CRB.

- Partie 2. Prescriptions relatives au fonctionnement des Centres de ressources biologiques : domaine des microorganismes
- Partie 3. Prescriptions relatives au fonctionnement des Centres de ressources biologiques : domaine des cellules animales
- Partie 4. Prescriptions relatives au fonctionnement des Centres de ressources biologiques : domaine des cellules humaines
- Partie 5. Prescriptions relatives au fonctionnement des Centres de ressources biologiques : domaine des cellules végétales

PARTIE 1 – PRESCRIPTIONS GENERALES APPLICABLES A TOUS LES CENTRES DE RESSOURCES BIOLOGIQUES

1. Introduction

1.1. Les organismes vivants, leurs cellules et leurs parties répliquables (par exemple, génomes, plasmides, virus, ADNc) sont les éléments de base des sciences de la vie et des biotechnologies. Ils sont utilisés en très grand nombre en tant que matériels de référence vivants pour les essais, l'identification, la production de composés, de carburant et de nourriture. Ils sont aussi utilisés en tant qu'outils de création de savoir et de conservation de la biodiversité. Ils sont cultivés, conservés et utilisés un peu partout dans le monde et constituent la clé de voûte de nombreux programmes de recherche, processus industriels et stages. Ces ressources biologiques devraient être conservées sans subir de modifications afin de garantir leur reproductibilité et leur pérennité.

1.2. Les collections de matériels biologiques vont de petits centres privés à de grands centres de services et présentent d'importantes différences en termes d'objectifs, de politiques et de ressources. Ces centres sont souvent liés à certaines activités de l'organisation mère, par exemple l'enseignement ou la recherche en matière de sciences de la vie, et les organismes qu'ils détiennent peuvent avoir de nombreuses utilisations différentes. Les collections de données (bases de données) candidates à la certification doivent contenir des données directement liées aux matériels biologiques conservés dans un centre de ressources biologiques (CRB) certifié.

1.3. La politique des CRB est de fournir à tout moment aux utilisateurs les produits et services dont ils ont besoin. Ces produits et services devraient être systématiquement de haute qualité et répondre aux caractéristiques produit définies dans les catalogues. Seules des techniques et procédures appropriées conformes à la législation, à la réglementation et à la politique nationales seront utilisées. Des audits réguliers seront réalisés afin de s'assurer du respect de ces procédures et de leur efficacité.

1.4. Il convient de suivre les prescriptions données dans le présent document pour atteindre les meilleures pratiques en matière d'acquisition, de conservation et de fourniture de matériels biologiques.

2. Portée

2.1. Les présentes prescriptions donnent des instructions générales pour l'acquisition, la conservation et la fourniture de matériels biologiques et la gestion des centres de ressources biologiques tels qu'ils sont définis par l'OCDE (voir la définition ci-dessous, à la section 3.2).

2.2. Elles ont pour objet d'aider à garantir la plus haute qualité possible et l'authenticité des matériels biologiques. Les techniques de conservation utilisées doivent conserver au matériel biologique ses caractéristiques essentielles et garantir son homogénéité dans tous les centres qui le fournissent. Ceci permettra d'établir une assise solide pour la recherche et le développement dans différents laboratoires et favorisera la protection de la santé du personnel de laboratoire et du public ainsi que de l'environnement.

2.3. Les présentes prescriptions comportent deux parties. La Partie 1 *Prescriptions générales applicables à tous des CRB* constitue une norme applicable à tous les CRB candidats. Les autres parties énoncent des critères spécifiques à certains domaines (comme par exemple la Partie 2 *Prescriptions relatives aux*

Centres de ressources biologiques dans le domaine des microorganismes), qui ont également un caractère normatif mais sont appliqués suivant le type de matériel biologique fourni par le CRB.

3. Définitions

3.1. Matériels biologiques

Le terme « matériel biologique » désigne dans le présent document tous les matériels décrits dans la définition que donne l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) des CRB (voir ci-dessous).

3.2. Définition des centres de ressources biologiques (CRB) par l'OCDE

« Les centres de ressources biologiques sont un élément essentiel de l'infrastructure sur laquelle s'appuient les biotechnologies et les sciences de la vie. Ils se composent de prestataires de services et de centres de conservation de cellules vivantes, de génomes d'organismes, et d'informations sur l'hérédité et les fonctions des systèmes biologiques. Les CRB détiennent des collections d'organismes cultivables (micro-organismes, cellules végétales, animales et humaines, par exemple), des parties répliquables de ces organismes (par exemple, génomes, plasmides, virus, ADNc), des organismes viables mais pas encore cultivables, des cellules et des tissus ainsi que des bases de données contenant des informations moléculaires, physiologiques et structurelles sur ces collections, et la bio-informatique qui leur est associée. ».

3.3. Authentification

L'authentification est le processus par lequel les matériels biologiques sont caractérisés jusqu'à un niveau défini à l'aide de la technologie adéquate afin d'obtenir des données concluantes permettant d'accepter ces matériels comme authentiques. Ce processus est défini dans les prescriptions relatives aux CRB par domaine (Parties 2-5 mentionnées dans l'avant propos ci-dessus).

4. Exigences d'organisation

Le CRB candidat doit correspondre à la définition de l'OCDE et être conforme à la législation, la réglementation et la politique nationales. La demande de certification doit décrire, pièces à l'appui, la nature des ressources biologiques détenues pour lesquelles la certification est demandée. Elle doit définir le domaine biologique et partant les critères du domaine applicable : microorganismes, matériel animal, végétal ou humain.

4.1. Pérennité à long terme

4.1.1 Le CRB doit justifier d'une stratégie visant à assurer sa pérennité à long terme. Les ressources de financement adéquates et fiables peuvent être des aides des pouvoirs publics, le revenu des services et des aides privées.

4.1.2 Le CRB doit disposer d'assurances de son propriétaire ou de l'organisation hôte lui permettant de continuer à jouer son rôle dans l'acquisition, la conservation et la fourniture de matériels biologiques. Si son avenir est menacé, le CRB doit prendre les mesures nécessaires pour s'assurer que ses ressources essentielles demeureront disponibles.

4.2 Responsabilités de la direction

4.2.1 L'autorité principale est détenue par le directeur du CRB qui peut déléguer des responsabilités pour la mise en oeuvre de ses politiques à des membres du personnel nommés et disposant des compétences adéquates et leur attribuer des tâches et pouvoirs définis. La liste de ces membres du personnel et de leurs responsabilités spécifiques doit être mise à la disposition de l'ensemble du personnel du CRB et en particulier des nouvelles recrues, des étudiants et des visiteurs.

4.2.2 La direction générale de chaque CRB doit s'assurer que les membres du personnel disposent des ressources adéquates avant de leur confier la responsabilité de mettre en oeuvre cette politique. Le CRB doit nommer un Responsable qualité qui sera chargé :

- D'administrer et d'assurer le suivi d'un système de gestion de la qualité efficace et moderne.
- De proposer des comptes rendus et des conseils sur les questions de qualité.
- De représenter le CRB concernant les questions de qualité dans les relations avec les utilisateurs, les fournisseurs et les organismes extérieurs.

4.2.3 Il convient, dans la mesure du possible, de nommer un adjoint chargé de remplacer le Responsable qualité en son absence. Le Responsable qualité peut s'adresser directement à la direction générale du CRB lorsqu'il s'agit de questions ayant trait à la qualité.

4.3 Personnel – Qualifications et formation

4.3.1. Le personnel recruté présente divers niveaux d'expérience et de qualifications. Il n'est cependant affecté à une tâche qu'après avoir reçu une formation spécialisée, avoir atteint le niveau de formation adapté au travail et avoir été jugé compétent. Chaque membre du personnel doit avoir des objectifs détaillés assortis de tâches déléguées spécifiques et de responsabilités définies.

4.3.2. Le personnel doit être formé selon des protocoles documentés pour acquérir des compétences spécifiques au travail concerné et recevoir une formation continue à mesure que de nouvelles technologies ou pratiques apparaissent. Ce type de formation doit être revu chaque année. Tout le personnel du CRB a un rôle à jouer dans la réalisation du principal objectif d'un CRB qui est de fournir au public des services de grande qualité en matière de ressources biologiques.

4.3.3. L'autorisation d'utiliser l'équipement spécialisé doit être documentée dans les relevés de formation. Par exemple, le personnel nouvellement recruté ne doit pas être autorisé à utiliser les autoclaves, les centrifugeuses, le matériel de lyophilisation, les installations de cryoconservation et les enceintes de sécurité avant d'avoir été formé à leur utilisation et d'avoir été jugé compétent.

4.3.4. Tout le personnel participant à la fourniture d'un produit ou d'un service contribue à la qualité atteinte. Le rôle du système de gestion de la qualité est de guider et de conseiller le personnel sur les questions de qualité et de fournir à la direction générale une assurance-qualité indépendante.

4.3.5. Le personnel est tenu de se familiariser avec les protocoles documentés et de se conformer à tout moment aux politiques et procédures définies dans les procédures de fonctionnement courantes des CRB et dans la documentation connexe. La direction se doit de veiller à ce que le personnel ait accès aux Manuels qualité, en ait une bonne maîtrise et soit informé de tout amendement.

4.4. Hygiène

4.4.1. L'ensemble du personnel doit respecter les procédures définies pour chaque niveau de confinement suivant les organismes manipulés pour éviter de contaminer des échantillons et écarter tout risque d'infection (on trouvera des détails à ce sujet dans les prescriptions relatives aux CRB par domaine).

5. Locaux

L'environnement doit être propice à la manipulation, dans les conditions que réclame le domaine concerné, de matériels authentifiés et doit faciliter l'acquisition, la conservation et la fourniture du matériel biologique et des services correspondants.

Les membres du personnel affectés à une tâche sont tenus de s'assurer que les locaux sont propres et bien éclairés et que les techniques d'aseptisation habituelles sont utilisées. Il convient de porter des vêtements de protection adaptés et de respecter les procédures de sécurité.

Des dispositions adéquates favorisant la sécurité du site, et conformes à la réglementation nationale et internationale, doivent être prises afin de s'assurer que les organismes dangereux ne peuvent pas se retrouver entre les mains d'utilisateurs non habilités.

Le CRB doit décrire les locaux et procédés qu'il utilise (y compris toutes les zones placées sous sa responsabilité). Ces zones, de même que l'environnement et les équipements des locaux, doivent être conformes à toutes les normes et réglementations nationales et internationales applicables.

Les conditions d'utilisation sans danger et les limites de sécurité fixées pour les ressources disponibles doivent être justifiées, documents à l'appui et le CRB doivent respecter ces limites.

5.1. Fonctionnement d'un centre de ressources biologiques

5.1.1. Le fonctionnement spécifique d'un CRB requiert des zones spécialisées, en fonction du domaine correspondant aux matériels biologiques concernés. Les activités qui doivent être prises en charge sont les suivantes :

- Réception et stockage de l'échantillon initial.
- Préparation, régénération, manipulation et traitement des échantillons.
- Zone de stockage du matériel biologique et des collections de réserve ou des doubles.
- Fourniture, livraison/vente (zone séparée de la zone d'enregistrement à l'entrée).
- Décontamination et nettoyage de l'équipement et traitement des déchets.
- Conservation d'un double de la collection dans un bâtiment éloigné ou sur un autre site (comme mesure d'atténuation des risques en cas de catastrophe).

5.1.2. Il existe plusieurs possibilités pour mener de front toutes ces activités, outre des zones séparées. Par exemple : (a) construire le laboratoire de manière à ce qu'il soit impossible de revenir sur ses pas, (b) appliquer les procédures de manière chronologique avec les précautions appropriées afin de

garantir l'intégrité de l'échantillon (en utilisant des conteneurs étanches, par exemple), (c) séparer les activités dans le temps et l'espace.

5.1.3. Les autres zones associées au CRB doivent avoir une structure solide et être exemptes de tout obstacle, propres et libres de tout matériel de laboratoire.

5.2. Construction et fonctionnement

Il est nécessaire que la construction respecte les réglementations et politiques nationales appropriées, notamment le niveau de confinement adapté au groupe de risque (danger) auquel appartiennent les organismes sur lesquels portent les travaux. Si des travaux de construction, de rénovation, de réparation ou des travaux salissants de grande ampleur doivent être réalisés dans les laboratoires du CRB, il conviendra d'interrompre les activités jusqu'à l'achèvement des travaux.

5.3. Accès

L'accès au CRB doit, au minimum, être limité au personnel habilité ou aux personnes qu'il accompagne. Les CRB abritant des matériels biologiques dangereux doivent être particulièrement vigilants en matière de sécurité et être équipés si nécessaire de dispositifs de sécurité.

5.4. Maintenance et inspection

Les procédures de nettoyage et de décontamination doivent être documentées. Les bâtiments doivent être nettoyés régulièrement. Le nettoyage des zones où sont conservés les organismes et des équipements spécialisés doit être effectué par du personnel habilité et formé portant un équipement de protection individuelle adapté conformément aux procédures documentées.

5.5. Services de soutien et approvisionnements externes

Tous les services de soutien utilisés par le CRB doivent être d'une qualité propre à entretenir la confiance dans ses activités. Les fournitures doivent être obtenues auprès de sociétés honorables proposant, si possible, des produits dont la qualité a été éprouvée. La préférence doit être donnée aux services et fournitures faisant l'objet de programmes d'agrément. Quand aucune assurance-qualité indépendante des services de soutien n'est disponible, il reviendra au CRB de confirmer la qualité des fournitures essentielles. Des copies des bons de commande doivent être conservées sur les fichiers et les dossiers des fournisseurs, les commandes permanentes etc. sont conservées pendant au moins cinq ans.

6. Dossiers concernant l'utilisation, l'étalonnage, l'essai et l'entretien de l'équipement

Les procédures de gestion de l'équipement incluant l'utilisation, le contrôle des performances, la maintenance et l'étalonnage doivent être arrêtées selon un calendrier prédéfini. Les instructions relatives à ces activités doivent être établies dans les manuels du fabricant ou dans la procédure du CRB. Les fiches de service doivent être tenues à jour et des copies des documents essentiels doivent être conservées dans les Journaux de maintenance et d'étalonnage de l'équipement du CRB dont le Responsable qualité a la charge.

7. Gestion documentaire

Le Responsable qualité du CRB a pour mission de s'assurer que tous les documents sont correctement mis à jour. Il n'est possible d'apporter des modifications aux documents de fonctionnement qu'avec l'approbation du Responsable qualité. Des fiches de modification doivent être distribuées à tous les responsables. Les modifications autorisées dans un court délai doivent être effectuées à l'encre en barrant

le texte existant de manière à ce qu'il soit encore lisible – il est interdit de gribouiller ou d'utiliser du liquide ou ruban correcteur. Les modifications doivent être signées et datées par le Responsable qualité. Des copies du Manuel qualité et, le cas échéant, des procédures spécifiques doivent pouvoir être mises à la disposition des personnes intéressées, des participants aux stages et du personnel par le biais du Responsable qualité du CRB. Dans ce cas, les copies fournies doivent être clairement signalées comme n'étant soumises à aucun contrôle et elles ne seront pas mises à jour.

7.1. Conformité aux documents internes

L'ensemble du personnel doit respecter les politiques et procédures prescrites. Tout écart par rapport aux procédures écrites devra avoir été préalablement accepté par la direction générale. Une autorisation et une justification écrites devront être incluses dans les dossiers concernés.

Lorsqu'une procédure n'est pas suivie, un rapport sera demandé sur l'écart, précisant l'erreur et les mesures correctives qui seront prises. Si ce manquement est dû à une mauvaise compréhension ou à une instruction inadaptée, l'erreur doit faire l'objet d'une enquête, être corrigée et une nouvelle formation doit être organisée si nécessaire.

8. Informatique

8.1. Le CRB doit diffuser des données décrivant le matériel biologique et ses origines au Réseau mondial des Centres de ressources biologiques (RMCRB). Le CRB doit conserver les données et constituer des catalogues électroniques à partir d'informations authentifiées et validées. Les données doivent être également conservées en vue de vérifier leur traçabilité conformément à la législation, la réglementation et la politique nationale applicables. Il incombe aux déposants d'assurer la qualité des données associées au matériel biologique. Les CRB peut demander des justificatifs prouvant la validité des données.

8.2. L'authentification des données peut varier d'un centre à l'autre, mais un CRB doit :

- Assurer la traçabilité des données par le biais d'un historique des modifications (dates et signatures, validations des modifications et suppressions).
- Assurer la sauvegarde régulière des données (quotidienne si les entrées de données sont importantes > 50 fiches) ; un stockage des données hors site est souhaitable.
- Signer toute entrée, validation, modification ou suppression de données.
- Protéger l'accès à la base de données à l'aide d'identifiants et de mots de passe.

8.3. Le CRB doit utiliser une terminologie, un format d'échange de données et un protocole de transmission de données normalisés.

8.4. Pour assurer la cohérence entre les CRB en matière de recherche et d'extraction de données des catalogues et bases de données :

- Chaque fiche doit contenir un ensemble minimal de données (voir les critères par domaine).
- Il convient au minimum de vérifier l'orthographe dans chaque champ.
- Le vocabulaire doit être contrôlé par rapport à des listes de référence normalisées.

- Langue des données fournies au RMCRB : anglais international.

8.5. Il est nécessaire d'adopter une approche standardisée par rapport à certains symboles scientifiques. Pour éviter toute erreur due à la mauvaise lecture d'un jeu de caractères, des caractères ASCII standard devront être substitués aux symboles. Exemples :

- Les lettres grecques ne peuvent pas être utilisées, elles doivent être développées (écrire alpha, gamma, bêta...).
- Le symbole ° utilisé pour la température doit être purement et simplement omis (par exemple, 37C remplace 37°C).
- Les indices et les exposants ne sont pas autorisés (par exemple, cm3 remplace cm³ et CO2 remplace CO₂).

8.6. Publication sur Internet et protection des données

8.6.1. Les réglementations nationales relatives à la protection des données doivent être respectées. Lorsque les données d'un CRB sont mises à disposition en ligne ou sur disquette, seuls certains fichiers contenant des informations non confidentielles sont présentés. Les fichiers sont stockés dans des armoires sûres.

8.6.2. Le CRB respectera une fréquence de mise à jour définie des données publiées sur Internet via le RMCRB.

8.7. Conservation

8.7.1. Les dossiers des utilisateurs doivent rester disponibles pendant 5 ans au minimum et être archivés. Les fiches de la base de données du CRB doivent être conservées aussi longtemps qu'une souche demeure viable. Lorsqu'une souche est perdue, la fiche de la base de données doit être soit imprimée et stockée dans un fichier, soit copiée et archivée dans un fichier électronique avant que l'entrée ne soit supprimée de la base de données de travail, placée en réserve ou annotée pour indiquer qu'elle n'est plus disponible en tant que matériel vivant.

9. Préparation des milieux et des réactifs

9.1. Le CRB doit définir des normes pour toutes les préparations utilisées dans la croissance et/ou la conservation des matériels biologiques vivants qu'il détient. Celles-ci doivent être détaillées et indiquer les mécanismes qui doivent être appliqués pour modifier les procédures.

9.2. Les matériels fournis destinés à être utilisés doivent être de très grande qualité et ne pas être contaminés.

10. Enregistrement de dépôts dans le CRB

10.1. Réception et manipulation de matériels biologiques

10.1.1. Le CRB doit documenter et mettre en oeuvre les procédures de réception et de stockage adaptées au type de matériels biologiques manipulés.

10.1.2. Une évaluation des risques que présente le matériel biologique qui sera en dépôt dans le CRB doit être effectuée pour déterminer autant que possible le potentiel de dommages qu'il présente pour le personnel, le public et l'environnement. Cette évaluation doit être révisée et mise à jour régulièrement.

10.1.3. Un numéro d'enregistrement unique est attribué au matériel biologique ; il n'est jamais attribué de nouveau si le matériel biologique est mis au rebut par la suite.

10.2. Enregistrement

10.2.1. Le CRB doit documenter sa politique d'acquisition en définissant les matériels biologiques à conserver et les critères sur lesquels se fondera l'acceptation de nouveaux matériels biologiques dans la collection. Cette politique doit concilier les moyens et capacités et les besoins des scientifiques et des utilisateurs.

10.2.2. Les CRB ne doivent accepter en dépôt que des matériels biologiques répondant à leurs critères d'acquisition et entrant dans les groupes correspondant à leurs spécialités.

10.2.3. Le matériel biologique reçu doit être accompagné des informations suivantes :

- a. Nom (le cas échéant), autre moyen d'identification ou description de la culture cellulaire.
- b. Nom et adresse du déposant.
- c. Source, substrat ou hôte à partir duquel le matériel biologique a été isolé ou dérivé (lorsqu'il est identifié).
- d. Origine géographique d'identification (au minimum le pays d'origine ou le fournisseur de la source, du substrat ou de l'hôte).
- e. Numéro de la souche ou autre(s) numéro(s) de collection du déposant, si la souche est déposée ailleurs.
- f. Conditions de conservation ou de stockage lorsqu'elles sont connues.
- g. Informations relatives au danger sous forme, par exemple, de fiche signalétique de sécurité.

10.2.4. Le CRB doit assigner un numéro de collection unique au matériel biologique et doit, si nécessaire, compléter les informations au regard des points 10.2.3. f et g.

10.3. Contrôles qualité du matériel biologique

10.3.1. Le CRB doit réaliser des essais d'authentification et déterminer la stabilité de certaines caractéristiques clés, exigences de croissance, et des méthodes de maintenance et/ou de conservation adaptées au matériel biologique conservé, à l'aide de la technologie appropriée. Ces informations doivent être consignées dans des fiches. Ces fiches doivent être conservées et peuvent être utilisées comme référence lorsque des contrôles de maintenance sont effectués sur les stocks existants ou pour une validation après une reconstitution des stocks conservés.

10.3.2. Lorsque c'est possible, l'identité du matériel biologique doit être confirmée après réception par un spécialiste (employé du CRB ou de son organisation mère ou sous-traitant). Le matériel biologique doit être contrôlé de nouveau par ces experts avant (en cas de transferts supplémentaires du matériel

biologique avant qu'il ne soit conservé) et après conservation. Cette étape doit impliquer un nouveau contrôle d'identité réalisé par le déposant.

10.3.3. Un « plan de maintenance » (par exemple, un programme de contrôle périodique du matériel conservé) doit être mis en oeuvre pour chaque élément stocké. Plusieurs facteurs déterminent la fréquence des contrôles de maintenance (par exemple, le type de matériel biologique, la méthode de conservation, la rotation des stocks de matériel, etc.). Le contrôle de maintenance doit être adapté au matériel biologique concerné et être décrit dans les critères par domaine.

10.3.4. Voir les recommandations par domaine pour connaître les détails spécifiques des contrôles de qualité.

11. Conservation et maintenance

Le CRB doit choisir les méthodes de conservation et de maintenance suivant les recommandations du déposant et/ou les expériences précédentes. Le CRB doit documenter ces procédures de conservation pour s'assurer qu'elles peuvent être reproduites et que les paramètres essentiels du processus sont consignés et surveillés.

11.1. Méthodologie

11.1.1. Le matériel biologique doit être conservé au minimum de deux manières différentes (lorsqu'il n'est pas possible d'appliquer deux méthodes distinctes au matériel biologique, des stocks cryoconservés doivent être maintenus en dépôt *ex situ*) et sous la forme de banques de cellules primaires et de stocks destinés à la distribution. Les détails des techniques de conservation sont énoncés dans les critères par domaine.

11.1.2. Les étiquettes doivent comporter au moins la date ou le numéro du lot et le numéro d'enregistrement dans le CRB. Lorsque c'est possible, il convient de fournir la date d'expiration à l'utilisateur du matériel biologique. Les matériels biologiques présentant un danger spécifique doivent être clairement différenciés.

11.2. Contrôle des stocks de matériels biologiques conservés

11.2.1. Pour assurer un minimum de transferts ou de générations à partir du matériel biologique d'origine, le CRB doit le cas échéant utiliser les stocks-mères (ou stocks de semences) ou les stocks destinés à la distribution.

11.2.2. Le CRB doit produire le stock-mère à l'aide du matériel biologique d'origine. Ce stock-mère sera utilisé pour générer le stock destiné à la distribution. Le CRB doit utiliser le stock de distribution pour fournir les matériels biologiques.

11.2.3. Le CRB doit adapter la taille de ces stocks-mères et destinés à la distribution au rythme de distribution prévu.

11.3. Stockage des matériels biologiques conservés

11.3.1. Le matériel biologique doit être stocké suivant des paramètres environnementaux garantissant la stabilité de ses propriétés (voir les obligations par domaine).

11.3.2. Les détails concernant la gestion des stocks, les délais de livraison et les pratiques de reconstitution des stocks doivent être documentés.

11.3.3. Il convient de conserver un double de la collection, de préférence sur un autre site en guise de protection contre les « catastrophes » et pour éviter une perte accidentelle.

11.4. Validation des méthodes et procédures

11.4.1. Le CRB doit documenter toutes les méthodes et procédures utilisées pour une validation (voir les critères par domaine).

11.4.2. Les résultats de la validation d'une méthode ou procédure doivent être consignés.

12. Fourniture

12.1. Commandes

12.1.1. Les CRB ne doivent fournir que les matériels biologiques qu'ils sont autorisés à distribuer. Ils ne doivent les fournir qu'aux utilisateurs disposant des installations adéquates et satisfaisant aux prescriptions spécifiques requises par les réglementations et politiques nationales et internationales en matière de réception.

12.1.2. Les matériels doivent être distribués conformément à la politique de chaque dépôt. Cette politique doit tenir compte de la nature des matériels biologiques et satisfaire à toutes les réglementations et politiques nationales et internationales applicables.

12.1.3. Une commande ne peut être acceptée que si les documents qui doivent l'accompagner ont été complétés, signés et retournés.

12.2. Disponibilité du matériel biologique commandé

12.2.1. Si un matériel biologique ne peut être livré dans le délai spécifié, le CRB doit prendre contact avec l'utilisateur pour lui indiquer une date de livraison estimée. Le CRB doit recommander, si possible, d'autres CRB nationaux ou internationaux à même de fournir les matériels biologiques dont il ne dispose pas.

12.3. Informations fournies avec le matériel biologique livré

12.3.1. Le CRB doit fournir au moins les informations suivantes aux utilisateur :

- L'identificateur, le numéro d'enregistrement et le numéro de lot.
- Une estimation de la durée de conservation, les conditions de stockage, les instructions de stockage et, si nécessaire, les conditions de croissance.
- Les instructions pour l'ouverture des ampoules ou flacons (si besoin est et dans tous les cas lorsque les matériels sont fournis à de nouveaux utilisateurs).
- Une fiche signalétique de sécurité indiquant notamment le niveau de confinement requis pour la manipulation du matériel biologique, les mesures d'élimination et les mesures à prendre en cas de fuite.
- Un accord de transfert de matériels : condition essentielle pour protéger les DPI et obligatoire si la loi nationale l'exige. Ces accords sont utilisés pour relayer les prescriptions du déposant et/ou du pays d'origine concernant l'utilisation du matériel biologique. On trouvera des exemples des

informations contenues dans un ATM dans un appendice aux Lignes directrices de Bonn (<http://www.biodiv.org>), et dans le code de conduite établi dans le cadre du projet MOSAICC (<http://www.belspo.be/bccm/mosaicc>) – qui sont tous deux des codes volontaires.

- Une fiche d'accusé de réception des matériels à retourner par télécopie pourrait être souhaitable.

12.4. Conditionnement

12.4.1. Le CRB doit emballer et expédier son matériel biologique dans le respect des règles postales, de l'IATA et de l'ADR. Il doit aussi respecter les prescriptions supplémentaires imposées par les règlements de quarantaine et/ou de biosécurité.

12.5. Facturation éventuelle des frais de livraison

12.5.1. Les factures doivent normalement être expédiées avec le matériel sauf instruction différente ou lorsque des factures pro forma ont été réglées à l'avance.

12.6. Traçabilité des matériels biologiques fournis

12.6.1. Le CRB doit tenir un registre de toutes les demandes de matériels biologiques -- y compris les demandes auxquelles a été opposé un refus, quelle que soit la raison -- indiquant le matériel biologique, la méthode et la date d'expédition, et le nom et l'adresse du destinataire. Il conviendra, en cas d'expédition avec accusé de réception, par transporteur, services de transmission ou autres moyens d'expédition, de tenir un registre de suivi des bordereaux d'expédition. Ce registre doit être conformément à la législation, à la réglementation et à la politique nationales.

12.7. Gestion des plaintes et anomalies

12.7.1. Le CRB doit tenir un registre de toutes les questions ou plaintes des utilisateurs et, dans toute la mesure du possible, en accuser réception par retour ou le jour même par télécopie, téléphone ou courrier électronique.

12.7.2. Le CRB doit étudier les plaintes dès réception et mettre en oeuvre les actions correctives nécessaires. Toutes les plaintes doivent être prises en compte dans des analyses de tendances effectuées de façon régulière.

12.7.3. Les dossiers de réponses/solutions doivent être stockés.

12.8. Remboursements

12.8.1. En dépit des contrôles qualité rigoureux et du respect des procédures normalisées, il est possible que le matériel biologique fourni ne présente pas les propriétés stipulées dans la commande ou que l'on peut raisonnablement en attendre à sa réception. Si l'utilisateur n'est pas reconnu fautif, la pratique normale est de lui fournir un matériel de remplacement sans frais lorsque c'est possible. Des remboursements doivent être effectués s'ils sont jugés opportuns.

12.9. Confidentialité

12.9.1. Tous les travaux effectués pour le compte d'un client sont considérés comme strictement confidentiels, sauf prescriptions nationales contraires. Ce principe s'applique à toutes les demandes en matériels biologiques, aux dépôts sécurisés ou aux dépôts aux fins de la procédure en matière de brevets, aux informations connexes fournies et au fait que le produit ou service a fait l'objet d'une

demande, conformément à la législation, à la réglementation et aux politiques nationales. Certaines données peuvent être utilisées pour produire des statistiques sur les activités des CRB mais sans possibilité d'identification du client.

12.9.2. Les noms des anciens clients ou de clients actuels ne peuvent être révélés que sur autorisation expresse de ces derniers.

13. Audit qualité et examen de la qualité

13.1. Objet

13.1.1. Des audits périodiques doivent être réalisés par la direction pour s'assurer que les politiques et procédures du CRB, telles qu'elles sont définies dans les présentes prescriptions et les prescriptions complémentaires par domaine, sont respectées. Des audits externes indépendants doivent être réalisés. Une procédure doit être prévue pour mettre en évidence toute source potentielle de non conformité aux prescriptions relatives aux CRB.

13.2. Responsabilité

13.2.1. Le directeur du CRB ou un adjoint, assisté de membres du personnel du CRB si nécessaire, doivent procéder à l'évaluation de l'efficacité des procédures et organisera le programme d'audit (voir 12.3).

13.2.2. Le Responsable qualité sera chargé de s'assurer que les résultats des examens sont consignés et que les éventuelles mesures nécessaires sont prises.

13.3. Mise en oeuvre

13.3.1. Le personnel du CRB doit réaliser au moins un audit complet par an, qui doit comprendre le suivi du dépôt d'une souche jusqu'à son stockage et le suivi de la fourniture d'une souche de la réception de la commande jusqu'à la livraison. Les souches doivent être choisies au hasard. Les registres journaliers, les comptes rendus des enquêtes et les fiches de la base de données doivent également être passés en revue. Les résultats des audits et du passage en revue des fiches doivent être consignés et les éventuelles anomalies corrigées.

13.3.2. Une personne indépendante qualifiée doit effectuer un audit des procédures, de préférence une fois par an. Cet audit doit également inclure le suivi du dépôt d'un matériel biologique jusqu'à son stockage et le suivi de la fourniture d'un matériel de la réception de la commande à la livraison. Les matériels doivent être choisis au hasard. Les registres journaliers, les comptes rendus des enquêtes et les fiches de la base de données doivent également être passés en revue.

13.3.3. L'audit externe doit également comporter un examen des procédures documentées pour s'assurer qu'elles sont mises en oeuvre et qu'elles sont appliquées conformément aux prescriptions. Les résultats des audits et du passage en revue des fiches doivent être consignés et les éventuelles anomalies corrigées.

13.3.4. Une réunion de tout le personnel d'audit, du personnel du CRB et des responsables opérationnels doit se tenir chaque année pour examiner les rapports d'audit, les enquêtes et les plaintes reçues et pour envisager d'éventuelles améliorations à apporter aux procédures et au suivi. Les résultats de l'examen doivent être consignés et le Responsable qualité est chargé de la mise en oeuvre des mesures prescrites.

13.4. Contrôle qualité des méthodes et procédures

13.4.1. Toutes les méthodes et procédures doivent être soumises à des contrôles qualité en phase d'utilisation. A titre d'exemple, l'adaptation du produit à son utilisation doit être contrôlée comme suit : un échantillon doit être prélevé dans un lot conservé puis soumis aux contrôles de stabilité appropriés. Ces contrôles doivent être inclus dans les procédures individuelles documentées.

13.5. Programme d'audits internes à horizon glissant

13.5.1. La direction doit mettre en oeuvre un programme d'audit et d'examen à horizon glissant avec l'aide du personnel du CRB. Il comprend l'examen de toutes les activités du CRB, comme la documentation, la fourniture, l'enregistrement, les bases de données, les relevés de formation, la maintenance de l'équipement, les comptes rendus des enquêtes et les registres des plaintes et les services de soutien externe. Il doit être appuyé par un audit indépendant, une réunion d'examen du système de gestion de la qualité, un examen du Manuel qualité et un examen des procédures documentées qui sont effectués suivant le calendrier décrit dans le programme d'audit à horizon glissant.

14. Bibliographie et sources d'information utiles

EN 1619:1996 Biotechnologie – Procédé à grande échelle et production – Exigences générales de gestion et d'organisation pour les procédures de conservation des souches.

ISO 17025:1999 Prescriptions générales concernant la compétence des laboratoires d'étalonnages et d'essais.

Guide ISO 34 Lignes directrices pour le système qualité en production de matériaux de référence

15. Sites Web utiles

www.cabri.org
www.belspo.be/bccm/mosaic
www.ukncc.co.uk
www.wfccinfo.org
www.biodiv.org