



HAL
open science

Démarche d'amélioration de la qualité des activités pharmaceutiques dans les essais cliniques : nouvelle approche par le lean management

Vincent Walter

► **To cite this version:**

Vincent Walter. Démarche d'amélioration de la qualité des activités pharmaceutiques dans les essais cliniques : nouvelle approche par le lean management. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01615383

HAL Id: dumas-01615383

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01615383v1>

Submitted on 12 Oct 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES DE
PHARMACIE OPTION PHARMACIE HOSPITALIERE –
PRATIQUE ET RECHERCHE

Soutenu le 06 Octobre 2017

Par M. Vincent WALTER
Né le 17 Janvier 1988 à Vannes (Morbihan)

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 Octobre 1988
tenant lieu de

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

TITRE :

DEMARCHE D'AMELIORATION DE LA QUALITE DES ACTIVITES
PHARMACEUTIQUES DANS LES ESSAIS CLINIQUES: NOUVELLE
APPROCHE PAR LE LEAN MANAGEMENT

----oOo----

JURY :

Président : Pr Stéphane HONORE

Membres : Dr Bénédicte DELUCA-BOSC

Dr Lise BERNARD

Dr Charleric BORNET

Dr Pierre LEBORGNE

MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES DE
PHARMACIE OPTION PHARMACIE HOSPITALIERE –
PRATIQUE ET RECHERCHE

Soutenu le 06 Octobre 2017

Par M. Vincent WALTER
Né le 17 Janvier 1988 à Vannes (Morbihan)

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 Octobre 1988
tenant lieu de

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

TITRE :

DEMARCHE D'AMELIORATION DE LA QUALITE DES ACTIVITES
PHARMACEUTIQUES DANS LES ESSAIS CLINIQUES: NOUVELLE
APPROCHE PAR LE LEAN MANAGEMENT

----oOo----

JURY :

Président : Pr Stéphane HONORE

Membres : Dr Bénédicte DELUCA-BOSC

Dr Lise BERNARD

Dr Charleric BORNET

Dr Pierre LEBORGNE

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

Doyen : Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Vice-Doyens : M. Jean-Paul BORG, M. Philippe CHARPIOT, M. Pascal RATHELOT
Chargés de Mission : M. David BERGE-LEFRANC, M. François DEVRED, Mme Caroline DUCROS, Mme Pascale BARBIER
Conseiller du Doyen : M. Patrice VANELLE
Doyens honoraires : M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
Professeurs émérites : M. José SAMPOL, M. Jean-Pierre REYNIER
Professeurs honoraires : M. Guy BALANSARD, M. Jacques BARBE, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI,
Chef des Services Administratifs : Mme Florence GAUREL
Chef de Cabinet : Mme Sandrine NOURIAN
Responsable de la Scolarité : Mme Myriam TORRE

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

CULTURE ET THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Caroline MONTET

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN
Mme Florence SABATIER-MALATERRE

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI
M. Thierry AUGIER
M. Edouard LAMY
Mme Alexandrine BERTAUD
Mme Claire CERINI
Mme Edwige TELLIER
M. Stéphane POITEVIN

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Nathalie BARDIN
Mme Dominique ARNOUX
Mme Aurélie LEROYER
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

Mme Michèle LAGET
M. Michel DE MEO
Mme Anne DAVIN-REGLI
Mme Véronique ROUX
M. Fadi BITTAR
Mme Isabelle PAGNIER
Mme Sophie EDOUARD

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO
M. Aurélien DUMETRE
Mme Magali CASANOVA
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Sylvie COINTE

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

M. Henri PORTUGAL
Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Philippe GALLICE

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE –
CHIMIE THERAPEUTIQUE

M. Pascal RATHELOT
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

Mme Evelyne OLLIVIER

PROFESSEURS ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (P.A.S.T.)

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE

M. Jean-Pierre CALISSI

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne FAVEL
Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Elisabeth SCHREIBER-DETURMENY
Mme Catherine DEFOORT
M. Alain NICOLAY
Mme Estelle WOLFF
Mme Elise LOMBARD

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC
M. Pierre REBOUILLON

CHIMIE THERAPEUTIQUE

Mme Catherine DIANA
Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT
Mme Caroline DUCROS
M. Marc MONTANA

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE
HYDROLOGIE

M. Armand GELLIS
M. Christophe CURTI
Mme Julie BROGGI
M. Nicolas PRIMAS
M. Cédric SPITZ
M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

M. Riad ELIAS
Mme Valérie MAHIOU-LEDDER
Mme Sok Siya BUN
Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Anne-Marie PENET-LOREC

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Thierry ATHUYT

DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE

M. Marc LAMBERT

DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE
ET GESTION DE LA PHARMAFAC

M. Philippe BESSON

AHU

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

Mme Manon ROCHE

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE

Mme Camille DESGROUAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Athanassios ILIADIS
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	Mme Suzanne MOUTERDE-MONJANEL
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Hot BUN M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD M. Stéphane HONORÉ Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACODYNAMIE	M. Philippe GARRIGUE
-----------------	----------------------

ATER

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlel BOUHLEL
-----------------	---

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Nathalie AUSIAS, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Gérard CARLES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Christine PENOT-RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Alain RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

Mise à jour le 1^{er} décembre 2015

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

Monsieur le Professeur Stéphane HONORE,

Tu me fais l'honneur de présider ce jury,
Je te remercie pour ta confiance, ton professionnalisme et l'intérêt que tu as porté à ce travail.
Trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Madame le Docteur Lise BERNARD,

Vous me faites l'honneur de siéger dans ce jury, J'espère vous avoir convaincue par la pertinence et la qualité de ce travail. Vous trouverez ici le témoignage de ma sincère reconnaissance.

Monsieur le Docteur Charléric BORNET,

Je vous suis très reconnaissant d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements

Monsieur le Docteur Pierre LEBORGNE,

Tu me fais l'honneur de siéger dans ce jury,
Je te remercie d'avoir pris part à ce projet et d'y amener ton œil d'expert.
J'espère t'avoir montré un aperçu convaincant de la pharmacie hospitalière.
Trouve ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et de mon amitié.

Madame le Docteur Bénédicte DELUCA-BOSC,

Tu me fais l'honneur de siéger dans ce jury,
Je te remercie pour ton aide, ta disponibilité et ton accompagnement tout au long de ce travail et de mon internat. Merci pour ton énergie et ta bienveillance au quotidien.
Trouve ici le témoignage de mes sincères remerciements et de mon amitié.

A vous :

A mes parents pour leur amour au quotidien et leur soutien indéfectible pendant mes longues études. Merci d'avoir cru en moi et d'avoir contribué à ma réussite.

A ma mère, d'avoir été si attentionnée et patiente avec moi. Merci pour la relecture appliquée de ce travail.

A mon père, pour m'avoir gentiment suggéré de poursuivre par des études de pharmacie après mon bac. Merci pour ce précieux conseil!

A mes sœurs Dorothée et Charlotte pour notre complicité de tous les jours. Merci d'être tout simplement là pour moi dans les bons comme dans les mauvais moments.

A mes grands-parents, où que vous soyez, je suis sûr que vous éprouvez de la fierté à voir ce que je suis devenu.

A François, mon pro de golf et ami. Merci d'avoir cru en moi, de m'avoir enseigné la patience, le goût de l'effort et du travail à travers le sport. Ces valeurs m'ont été grandement utiles tout au long de mes études.

A mes ami(e)s rennais(es), pour cette promo Pharma de dingue et tout particulièrement :

A ma Ka adorée,

A Bichon pour sa passion du barbecue et du poulet presque cuit.

A Anne-Cha et ses cul-secs, à notre « Super Maman » à tous Audrey, à notre fidèle major Anne-So, à Pauline, à Justine, à Alix et Ophélie.

A mon binôme Charles pour ces fous rires en TP à en pleurer et cette fâcheuse tendance à toujours être les premiers au bar,

A mon Pichard pour ton répertoire et ta culture musicale inépuisables et pour tous ces moments mémorables passés ensemble.

A mon JB pour ta passion des cocktails, ton imagination débordante et cet échec retentissant contre une pastèque.

A mon Siauvy, « l'asticot » pour vouloir toujours parlé le plus fort en soirée.

A Pierre et Pack pour toutes ces parties de golf entre potes

A Juju, à Benjam (Préjant !), à Hamza, à La Touz.

Je tiens à remercier ici, tout particulièrement, l'ensemble de mes professeurs de la Faculté de Pharmacie de Rennes ainsi que leurs équipes pour leurs enseignements et leur pédagogie.

A Stéphanie, la « Reine » des essais et amie, pour tous ces moments complices, ton goût du travail bien fait et nos discussions passionnantes sur la Bretagne.

A Audrey, la « force tranquille » du service, pour ta gentillesse et ton calme à toute épreuve. Je tiens à vous remercier, toutes les deux, d'avoir participé activement à ce travail.

A Thomas, élu six fois d'affilée « externe en pharmacie du mois » pour ton aide sur ce projet. Bonne chance pour ton internat !

A Béné, encore un grand merci pour ces deux semestres riches en péripéties. Malgré ma volonté de donner un grand coup de balai au secteur, ta « boîte rose » aura tenu bon à mon grand désespoir ! Je te souhaite le meilleur pour la suite. Voilà.

A Marjorie et à mes co-internes Jordan et Jo pour cette super ambiance et pour avoir grandement contribué à ce travail et m'avoir laissé du temps pour l'écrire.

A mes amis de l'Association des Internes en Pharmacie de Marseille (AIPM), en particulier à Jo notre Président cumulard, à Jean-Sé pour nos désaccords toujours constructifs, à Tristan pour cette descente épique en voiture de nuit, sous la neige, à Willy pour l'ensemble de son œuvre, à Léa pour ta volonté de faire bouger les choses, à Damien, à notre VP Part à vie Omar, à Vava pour avoir fait briller Marseille et fait rêver la France, à Vince et tous les membres du bureau. Quelle année de folie !!

A l'ensemble des co-internes que j'ai eu l'occasion de rencontrer et avec qui j'ai passé de très bons moments au cours de mes années d'internat. Chacun se reconnaîtra ! Merci pour tout !

Aux pharmaciens et leurs équipes m'ayant encadré durant mes semestres d'internat : à Nathalie AUSIAS ; à Madame CHARBIT ; à Romain GUILHAUMOU, Julien DUPOUEY et l'ensemble du laboratoire de Pharmacologie et Toxicologie ; à Monsieur TEHHANI et Annie CILIA ; ainsi qu'à Monsieur BERTAULT-PERES. Merci d'avoir, chacun à votre manière, pris le temps de me faire découvrir une facette différente de la pharmacie hospitalière.

***L'UNIVERSITÉ N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI
IMPROBATION AUX OPINIONS ÉMISES DANS LES THÈSES. CES OPINIONS
DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES À LEURS AUTEURS***

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABBRÉVIATIONS.....	4
LISTE DES TABLEAUX et FIGURES	6
LISTE DES ANNEXES	8
INTRODUCTION.....	9
1^{ERE} PARTIE : LA DEMARCHE DU LEAN MANAGEMENT	11
1. La naissance du LEAN	11
2. Les fondements et finalités du LEAN	11
3. Le Lean management.....	13
3.1. Le Gemba	13
3.1.1. Les trois <i>Gemba</i>	13
3.1.2. Cercle vertueux et Roue de Deming	14
3.2. L'esprit <i>Kaizen</i>	15
3.2.1. Les chantiers <i>Kaizen</i>	15
3.2.2. L'importance de la formation	16
3.2.3. <i>Muda – Muri – Mura</i> : la chasse aux gaspillages	17
4. Le Lean management dans le domaine hospitalier	19
4.1. Mise en application à l'hôpital	19
4.2. Difficultés rencontrées	20
5. Les principaux outils du Lean	21
5.1. Les 3G	21
5.2. La méthode des « 5 Pourquoi ? » ou 5P	22
5.3. Le standard	22

5.4. Le A3	23
5.5. La méthode des 5S	24
2^{EME} PARTIE : RECHERCHE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE :	
L'EXEMPLE DU SECTEUR « ESSAIS CLINIQUES » DE LA PHARMACIE DE	
L'HOPITAL DE LA TIMONE (MARSEILLE)	25
1. Organisation de la recherche impliquant la personne humaine en France.....	25
1.1. Notions relatives à la recherche impliquant la personne humaine et aux essais cliniques ..	25
1.2. Le cadre législatif	26
1.3. Les acteurs incontournables	27
1.4. Obligations du promoteur préalables à la recherche.....	30
2. Le Pharmacien dans les Essais Cliniques, et exemple de la Pharmacie de l'Hôpital de la	
Timone	31
2.1. Missions et rôles du pharmacien dans les essais cliniques	31
2.2. Les acteurs locaux de la recherche	33
2.3. Interactions entre les acteurs de la recherche au niveau local : place de la pharmacie	
Timone	35
2.4. Quelques chiffres de l'activité du secteur EC de la Timone pour l'année 2016	38
2.5. Ressources humaines et matérielles disponibles au secteur EC de la Timone	40
2.6. Instauration d'une démarche qualité appliquée au secteur EC	41
2.7. Les outils qualités existants	45
2.7.1. Indicateurs de suivi des processus	45
2.7.2. Enquête satisfaction promoteur	47
2.7.3. Enquête de satisfaction investigateurs et TEC	49
2.7.4. Recueil des non-conformités et des réclamations	51
2.7.5. Réalisation d'audits internes propres au secteur EC	51
2.7.5.1. Audits de dossiers d'essais cliniques	52
2.7.5.2. Audits du processus Réception	52

2.7.6. Elaboration d'un plan de gestion des risques (PGR)	53
---	----

3^{EME} PARTIE : APPLICATION DU LEAN MANAGEMENT AU SECTEUR ESSAIS

CLINIQUES : NOUVELLE APPROCHE QUALITÉ.....	55
---	-----------

1. Constat et point de départ de la démarche	55
2. Matériel et méthodes	56
3. Réunion « Lean » N°1	58
4. Réunion « Lean » N°2	69
5. Réunion « Lean » N°3	79
6. Réunion « Lean » N°4	89
7. Réunion « Lean » N°5	97
8. Synthèse de la démarche LEAN initiée à la pharmacie de la Timone	104

CONCLUSION	108
-------------------------	------------

ANNEXES	109
----------------------	------------

BIBLIOGRAPHIE	123
----------------------------	------------

LISTE DES ABBREVIATIONS

AAI : Autorisation d'Importation délivrée par l'ANSM

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AMDEC : Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et leur Criticité

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AP-HM : Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille

ARC : Attaché de Recherche Clinique

ARS : Agence Régionale de la Santé

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

BPP : Bonnes Pratiques de Préparation

CEPCM : Centre d'Essais Précoces en Cancérologie de Marseille

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIC : Centre d'Investigation Clinique

CLIP² : Centre Labélisé INCA pour les Phases Précoces

CLL : Certificat de Libération de Lot

CPCET : Centre de Pharmacologie Clinique et d'Evaluation Thérapeutique

CPCHU : Commission des Pharmaciens de CHU

CPP : Comité de Protection des Personnes

CSP : Code de la Santé Publique

CRO : Contract Research Organisation (Organisation de Recherche Clinique)

DRCI : Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation

EC : Essais cliniques

EI : Effets indésirables

EMAI : Equipe Mobile d'Aide à l'Investigation

EMEA : Agence Européenne des Médicaments

ES : Etablissement de santé

INCA : Institut National du Cancer

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

ISO : Organisation internationale de normalisation

IVRS : Interactive Voice Response System

IWRS : Interactive Web Response System

MEP : Mise en place

MO : Mode opératoire

NC : Non-conformités

PGR : Plan de Gestion des Risques

PI : Investigateur Principal

PPH : Préparateur en Pharmacie Hospitalière

PRISME : groupe Pharmacien Recherche clinique CHU Interrégion Sud Méditerranée

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

TEC : Technicien d'Etudes Cliniques

TPS : Toyota Production System

URC : Unité de Reconstitution des Cytotoxiques

UT : Unité thérapeutique

ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Indicateurs présentés en réunion n° 2/11 du 31/03/2011 par le groupe « essais cliniques » de la CPCHU	46
Tableau 2 : Indicateurs utilisés en 2016 au secteur EC Timone	46
Tableau 3 : Bilan de la démarche Lean au secteur EC de l'Hôpital de la Timone	105

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Principaux indicateurs d'activité et qualité du secteur EC de la PUI Timone	39
Figure 2 : 25 modes de défaillances nécessitant la MEP de mesures d'amélioration	54
Figure 3 : Photos du secteur EC avant et après réorganisation de l'espace de travail	71
Figure 4 : Frise murale et tableau Veleda®	80
Figure 5 : Application de l'effet Cockpit	90

LISTE DES SCHEMAS

Schéma 1 : Organigramme de la recherche biomédicale	29
Schéma 2 : Interactions entre les différents acteurs locaux impliqués dans les EC	36
Schéma 3 : Processus métier « Gestion pharmaceutique d'un essai clinique »	43

LISTE DES DOCUMENTS

Document 1 : Fiche « Hygiène » version 2	66
Document 2 : Diagrammes spaghetti « réception » avant et après réorganisation des locaux	72
Document 3 : Diagrammes spaghetti « dispensation » avant et après réorganisation des locaux	73
Document 4 : Outil A3 processus Approvisionnement.....	76

Document 5 : Outil A3 modifié : recherche de la satisfaction	82
Document 6 : Outil A3 processus Préparer	86
Document 7 : Outil A3 Chasse aux Muda	92
Document 8 : Agenda Standard des Externes en Pharmacie	95
Document 9 : Outil A3 processus Gestion des retours	100

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Questionnaire Enquête de satisfaction Promoteur intitulé « Service rendu du secteur EC de la PUI Timone dans la gestion des protocoles de Recherche Biomédicale »

Annexe 2 : Résultats Enquêtes de satisfaction Promoteur des années 2011 – 2014 – 2017

Annexe 3 : Questionnaire Enquête de satisfaction Médecins investigateurs et ARC service

Annexe 4 : Résultats Enquête de satisfaction Médecins investigateurs et ARC service 2017

Annexe 5 : Fiche de déclaration de Non-conformité V5

Annexe 6 : Fiche de recueil des réclamations et avis positifs V1

Annexe 7 : Grille audit dossier Essais Cliniques

Annexe 8 : Grille audit processus Réception

INTRODUCTION

A l'heure actuelle, en France, l'Hôpital doit faire face à deux réalités paradoxales. Dans un contexte de déficits publics accrus, l'Etat a engagé, depuis plusieurs années, une politique de réduction des dépenses publiques consistant à geler ou diminuer le nombre d'agents dans la fonction publique ^(1,2). Afin de réaliser des économies, il tente également de contenir voire de limiter les dépenses de santé en redéployant les crédits alloués vers des missions jugées prioritaires (développement de la chirurgie ambulatoire, développement et mutualisation des plateaux techniques hospitaliers, etc.) ⁽³⁾. Par ailleurs, les dernières grandes lois de Santé publique (Loi Douste-Blazy de 2004 puis Loi HPST de 2009) ont mis le patient au cœur du système de santé en définissant la notion de parcours de soins, afin d'aboutir à une prise en charge optimale et efficiente du patient ⁽⁴⁾. Dorénavant, les différents acteurs intervenant tout au long de la prise en charge du patient doivent concourir en permanence à la qualité et l'amélioration continue du service et des soins délivrés au malade ⁽⁵⁾.

A l'avenir, il faudra « faire mieux avec autant si ce n'est moins ». L'innovation, le management, la créativité seront des leviers incontournables pour améliorer les pratiques et ainsi avoir *in fine* un impact bénéfique sur le patient et le personnel de santé.

Le *Lean management* est une approche à envisager, dès à présent, pour répondre à ce défi. Cette méthode managériale vise à améliorer les processus et les délais tout en s'attachant à lutter contre les multiples gaspillages inhérents aux activités. Il se prête donc particulièrement bien aux problématiques d'aujourd'hui comme de demain, rencontrées dans le milieu hospitalier.

L'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille fait partie de l'un des tout premiers Centres Hospitaliers Universitaires français ⁽⁶⁾. Elle compte 4 établissements répartis sur la ville de Marseille : l'Hôpital de la Timone, l'Hôpital Nord, l'Hôpital de la Conception et enfin les Hôpitaux Sainte Marguerite et Salvator. Le soutien à l'innovation et la recherche impliquant la personne humaine font partie des priorités de l'institution ⁽⁷⁾. L'institution dispose d'une Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) unique mais multi site, chacun des hôpitaux disposant d'une pharmacie de site avec un secteur Essais Cliniques en charge du circuit des médicaments et dispositifs médicaux expérimentaux. Depuis plusieurs années, les secteurs « Essais Cliniques » de chaque site et notamment celui de l'hôpital de la Timone sont engagés dans une démarche d'amélioration continue de la qualité de ses activités pharmaceutiques dans le but d'obtenir la

certification ISO 9001 (version 2015). Dans un souci d'amélioration de la satisfaction des différents intervenants prenant part à la recherche clinique au sein de l'établissement, il est apparu opportun de développer une nouvelle approche qualité : l'approche par le Lean management. Ce travail est donc le fruit de la réflexion menée depuis le début de l'année 2017 sur l'apport du Lean management dans les activités pharmaceutiques liées aux essais cliniques à la pharmacie de la Timone.

1^{ère} PARTIE : LA DEMARCHE DU LEAN MANAGEMENT

1. La naissance du LEAN

La philosophie du Lean s'inspire du système de production mis en place dans les années soixante chez le constructeur automobile japonais Toyota : le Toyota Production System (TPS). Ce système de production est inventé par la famille Toyoda avec l'aide de l'ingénieur Taiichi Ohno à la sortie de la Seconde Guerre Mondiale. Confrontés à la concurrence du secteur automobile et à de multiples pénuries, ils créent et développent un modèle de production industrielle basé sur l'élimination de tous les gaspillages et l'utilisation optimale des ressources qu'ils déploient sur l'ensemble des lignes d'assemblage⁽⁸⁾. Avec le développement exponentiel de sa production dans les années soixante-dix et quatre-vingt, Toyota instaure progressivement le TPS chez l'ensemble de ses principaux fournisseurs (notamment américains) afin d'assurer la livraison de produits de qualité juste à temps. En 1988, ce modèle de production fait l'objet d'une thèse soutenue au Massachusetts Institute of Technology (MIT) et les résultats sont publiés, dans la foulée, sous forme d'un article⁽⁹⁾. Le Lean est ensuite théorisé dans un livre « *Machine That Changed the World* »⁽¹⁰⁾ permettant sa diffusion à l'ensemble de la communauté industrielle. Dans les années quatre-vingt-dix, de nombreux travaux et livres suivront, afin de populariser le Lean et faire en sorte que son application dépasse le seul cadre industriel^(11, 12, 13).

2. Les fondements et finalités du LEAN

Le terme « Lean » signifie en anglais « maigre », « sans gras », « dégraissé ». Ce système d'organisation du travail repose sur cinq grands principes décrits par James P. Womack et Daniel T. Jones et qui caractérisent la démarche LEAN⁽¹¹⁾:

- *Définir la valeur du produit ou du service rendu au client.* Le produit ou le service rendu répondent-ils aux exigences ou aux attentes du client ? Pour cela, il est primordial de rechercher, de façon permanente, l'avis, les éventuelles remarques ou suggestions des clients afin de faire évoluer de manière continue le produit ou les pratiques. La vision du client peut être diamétralement opposée à celle de l'entreprise ou du service, d'où l'importance de tracer et tenir compte des

réclamations ou avis positifs des clients. En effet, loin d'être une sanction, une réclamation doit être considérée comme une chance, voire une opportunité offerte par le client à l'entreprise pour s'améliorer et faire évoluer sa vision des choses.

- *Identifier la chaîne de valeur ajoutée.* L'entreprise doit être en mesure d'identifier les enchaînements d'opérations qui servent à l'élaboration d'un produit conforme aux attentes des clients.
- *Mettre en place un flux tendu.* Il s'agit d'éliminer l'ensemble des actions ou temps inutiles présents au cours et entre chaque étape du processus afin de concentrer les ressources de l'entreprise sur l'essentiel (le produit, le service rendu, etc.). Cela passe par la recherche systématique, l'identification puis la suppression de tous les gaspillages afin de fluidifier le processus.
- *S'assurer que le flux est dicté par les besoins des clients.* La production doit être adaptée à la demande des clients et non l'inverse qui consisterait à produire en fonction des capacités de l'outil de production. Cette attitude vise, au final, à supprimer les stocks.
- *Garantir la pérennité de la démarche.* Pour mobiliser en permanence l'ensemble des acteurs de l'entreprise et éviter qu'ils ne se reposent sur leurs acquis, il convient d'instaurer une culture entrepreneuriale basée sur la recherche permanente de la perfection. Dans la pratique, cela débouche sur la mise en place d'une politique d'amélioration continue de la qualité : l'ensemble du personnel est amené à se questionner en permanence sur la pertinence, le bon déroulé du processus afin d'aboutir, si besoin, à des mesures d'amélioration.

Au final, l'objectif du LEAN est triple. Il consiste en une quête effrénée de la perfection pour satisfaire les clients en termes de délais et de qualité du produit. D'un point de vue économique, il cherche à supprimer les tâches et les gaspillages inutiles pour faciliter le travail du personnel. Il instaure également une diminution des stocks et de surcroît des coûts afin d'augmenter la rentabilité de l'entreprise.

3. Le Lean management⁽¹⁴⁾

Le Lean management est une méthode managériale qui reprend les grands principes du LEAN dans le but d'optimiser l'organisation du travail et d'améliorer l'efficacité et la performance d'une entreprise. Il s'agit en réalité plus d'une pratique que d'une méthode ou d'une philosophie. Elle repose sur trois points essentiels :

- Un *management de terrain* permettant d'être au plus proche des réalités, des attentes des clients afin d'instaurer un cercle vertueux propice aux changements et à l'amélioration continue de la qualité au sein de l'entreprise (*Gemba* en japonais).
- Une *participation active du personnel* aux changements de l'entreprise à travers des ateliers de discussions ponctuels (chantiers *Kaizen* en japonais).
- La *recherche et l'élimination des gaspillages* (*Muda* en japonais), sources de non qualité, présents tout au long du processus de production.

3.1. Le *Gemba*

3.1.1. Les trois *Gemba*⁽¹⁴⁾

Littéralement, le « *Gemba* » signifie en japonais « le vrai lieu où les choses se passent ». Pour connaître la réalité de l'entreprise, le manager doit impérativement descendre sur le terrain pour pratiquer, questionner ou se questionner, en quête de faits concrets permettant de déterminer si les orientations prises par l'entreprise correspondent aux attentes des clients et si le processus de production défini est le plus optimal. Il existe concrètement trois « *Gemba* » qui représentent les trois espaces d'observation et de discussion de l'entreprise : les clients – l'atelier – les fournisseurs.

Le premier d'entre eux vise à examiner la satisfaction du client, son expérience face au produit acheté, ses attentes ou suggestions vis à vis de l'entreprise. Il n'est pas toujours facile de pouvoir dialoguer directement avec le client, l'essentiel du recueil d'informations va passer par les réclamations des clients. Il est d'une importance capitale de collecter, tracer et d'étudier l'ensemble des réclamations clients qui représente une véritable source d'informations pour l'entreprise à la fois en terme d'image que de qualité des produits ou du service rendu.

Le second « *Gemba* » correspond à l'atelier, là où les produits sont inventés puis conçus. Cet endroit est à la portée de main pour n'importe quel manager. Même s'il regorge d'une quantité importante d'informations notamment sur l'organisation et le déroulé de la production, il n'est pas toujours évident pour le manager d'en discerner l'ampleur ni l'étendue, « aveuglé » par la routine et la connaissance de l'organisation de l'entreprise. La première des choses est donc d'apprendre à voir, c'est à dire à se placer dans une position d'observateur objectif (position omnisciente) afin de prendre assez de recul pour constater ou non la pertinence des actions entreprises.

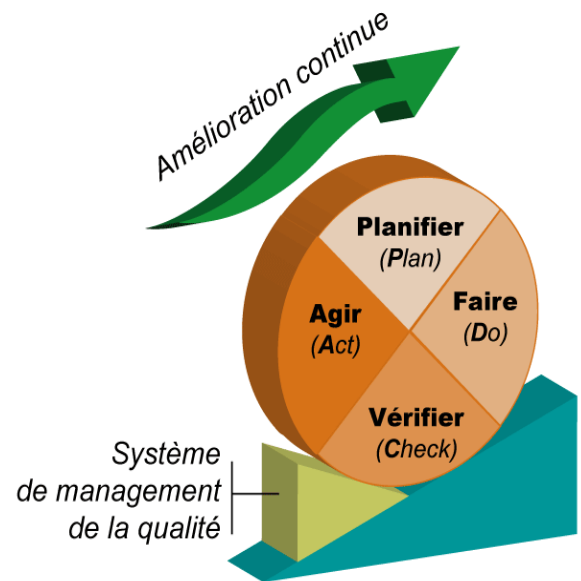
Enfin, le dernier « *Gemba* » est l'atelier des fournisseurs où sont fabriqués les composants entrants dans la fabrication du produit. Il s'agit ici d'en observer la qualité et la valeur en amont de leur utilisation par l'entreprise.

3.1.2. Cercle vertueux et Roue de Deming⁽¹⁵⁾

La pratique d'un management au plus près du terrain conduit à identifier un certain nombre d'anomalies tout au long du processus qui va servir de base à la mise en place d'une politique globale d'amélioration continue de la qualité au sein de l'entreprise. On parle alors d'instauration d'un cercle vertueux dont le but ultime est la recherche de la perfection grâce notamment à l'utilisation de la Roue de Deming. Depuis ses débuts, le LEAN s'est inspiré des travaux du statisticien américain William Edwards Deming. Il a popularisé dans les années cinquante la méthode de gestion de la qualité appelée PDCA (Plan-Do-Check-Act) inventée et théorisée par le physicien et statisticien Walter A. Shewhart à la fin des années trente. Deming a reformulé la méthode du PDCA sous forme d'une illustration appelée Cycle de Shewhart (puis Roue de Deming). Il s'agit d'un moyen mnémotechnique reprenant les quatre étapes successives de la méthode qui vise à l'amélioration continue d'un produit ou des pratiques.

Le cycle PDCA correspond à :

- *Plan* : Définir le sujet ou le problème afin d'identifier des solutions à mettre en place (plan d'action).
- *Do* : Mettre en place les solutions préalablement identifiées.
- *Check* : Vérifier l'efficacité et la pertinence des actions réalisées.
- *Act* : Réajuster si nécessaire sinon assurer la pérennité des résultats obtenus.



La représentation par une roue permet de schématiser, d'objectiver l'amélioration et permet un véritable nivellement par le haut des pratiques.

3.2. L'esprit *Kaizen*

3.2.1. Les chantiers *Kaizen* ^(16, 17, 18)

Le mot « *Kaizen* » est l'association de deux idéogrammes japonais Kai et Zen qui signifient respectivement « changer » et « bien, vers le mieux ». La traduction la plus fréquemment retenue est « changer pour le mieux » et correspondant en terme qualité à « amélioration continue ». Le *Kaizen* est un processus de progression continue, non onéreux, et fruit d'une foule de petits efforts collectifs, consentis au sein de l'entreprise, afin d'optimiser les processus. Il se caractérise par l'adhésion et la participation, sous forme d'atelier de discussion, de l'ensemble du personnel pour éliminer tous les gaspillages (*Muda*) susceptibles d'entraver le bon déroulement du processus. Il en résulte une amélioration continue des performances de l'entreprise en termes de qualité, coût et délai. C'est également un tournant en termes de management. Classiquement, la plupart des entreprises adoptent un management « vertical » où l'équipe dirigeante prend des décisions à l'aide des informations qui lui parviennent du terrain (indicateur, non conformités, etc.) puis les fait appliquer par le personnel. Au contraire, le *Kaizen* propose un management « horizontal » et invite chacun des travailleurs à réfléchir et se poser les bonnes questions sur son lieu de travail pour proposer des améliorations. Ils agissent comme « penseurs » de l'activité de l'entreprise. Une fois le personnel en accord sur une mesure

d'amélioration, les actions correctrices sont instaurées dans la foulée et sont généralement bien suivies car elles sont issues d'une concertation collective et non imposées par les dirigeants ou managers. Les chantiers *Kaizen* sont menés par un « *Sensei* » que l'on traduit du japonais par « maître ». Dans le Lean, on parlerait plus facilement de « sage ». En effet, il est la personne capable par ses connaissances, son expérience et son expertise de mettre en lumière des situations problématiques, d'inviter chacun au questionnement pour faire émerger des solutions tout en tenant compte du contexte humain et matériel de l'entreprise.

Les ateliers *Kaizen* se déroulent en trois phases :

- Une *phase de préparation* qui a pour but de définir le périmètre des discussions, convier les participants, prendre en compte les données disponibles (indicateurs, non conformités, etc.), fixer les objectifs et les indicateurs pour en mesurer l'impact et enfin organiser le déroulement.
- Une *phase de discussions* qui vise à analyser la situation, proposer des pistes d'amélioration puis définir de nouveaux standards en s'aidant du PDCA.
- Une *phase de suivi* des actions menées consistant à former l'ensemble du personnel, mesurer l'impact des changements engagés et éventuellement surmonter les obstacles en réalisant des réajustements. L'application des nouvelles mesures prises lors d'un chantier *Kaizen* doit être la plus rapide possible et entourée d'une bonne communication sur le terrain auprès des différents intervenants.

L'idée phare du *Kaizen* est d'enseigner que la recherche et la mise en évidence systématique des problèmes sont les principaux leviers de progrès au sein de l'entreprise.

3.2.2. L'importance de la formation ⁽¹⁴⁾

Le *Kaizen* repose sur deux notions fondamentales : le savoir et les compétences.

Pour développer un bon produit et de qualité, il faut mobiliser et développer les personnes qui le conçoivent et le fabriquent (pierre angulaire de la démarche LEAN). Pour arriver à un tel résultat, il est nécessaire d'avoir un personnel particulièrement bien formé et sachant travailler en équipe. La formation et la cohésion du personnel jouent donc un rôle central.

Il est primordial d'acquérir en premier lieu une connaissance du métier et de l'entreprise. Cela passe par la formation initiale : l'ensemble des travailleurs doit être formé à l'ensemble des tâches à effectuer au niveau du poste de travail afin de maîtriser correctement les étapes et les

points clés du processus et connaître la philosophie de l'entreprise dans laquelle ils sont employés. Elle est basée sur des standards de travail (modes opératoires) bien définis mais non figés dans le temps car susceptibles d'être remaniés suite à un chantier *Kaizen*. L'entreprise doit par conséquent disposer d'un système documentaire regroupant l'ensemble des modes opératoires actualisés et tenus à jour afin que chaque membre du personnel puisse s'y référer en cas de besoin.

Deuxièmement, les ateliers *Kaizen* sont essentiels à la formation des employés car permettent d'analyser dans le détail, des situations complexes et contribuent chez eux à l'approfondissement des notions relatives à la qualité, au management et à l'esprit d'équipe (apprendre des autres). Il s'agit d'un système d'apprentissage fondé sur l'expérience. Le *Kaizen* permet de développer la confiance du personnel dans son travail, d'enrichir son expertise technique et *in fine* d'aboutir à un épanouissement personnel propice à la recherche permanente de la perfection. De meilleurs employés et de meilleurs processus conduisent à une augmentation de la satisfaction des clients.

3.2.3. *Muda – Muri – Mura* : la chasse aux gaspillages ^(16, 19, 20)

Le concept du Lean management est souvent réduit à la recherche et l'identification des gaspillages (*Muda* en japonais) présents au niveau des processus et activités générés. La chasse aux *Muda* est un élément central du LEAN et vise à éliminer ou réduire les actions qui consomment des ressources sans réellement apporter de la valeur à l'entreprise.

L'objectif est donc d'éradiquer les trois « Maux » qui peuvent affecter l'organisation du travail :

➤ *Muda*, littéralement « sans valeur » en japonais, traduit par « gaspillage »

Taiichi Ohno (1912-1990), ingénieur japonais ayant travaillé à l'instauration du TPS chez Toyota et ses fournisseurs, a identifié et décrit les sept types de *Muda* dans son livre biographie ⁽¹⁹⁾ :

- La *surproduction*, définie par une production inadaptée en termes de quantité (trop importante) ou en termes de timing (trop en avance) par rapport aux attentes ou demandes du client. Il s'agit du pire des gaspillages car initiateur des autres dérives.
- Le *stock* : Conséquence immédiate de la surproduction. Le stock de matières premières, de produits en cours ou terminés monopolise de la place pour pouvoir les

entreposer, des moyens techniques et de la main d'œuvre pour les déplacer et enfin immobilise des ressources financières de l'entreprise.

- Le *transport* : Bien qu'il soit inévitable, il n'apporte aucune valeur ajoutée aux produits et doit par conséquent être réduit au minimum.
- Les *attentes* : Elles peuvent être liées au personnel ou bien aux équipements et aboutissent à des périodes d'inactivité et des interruptions du processus.
- Les *mouvements* : Les déplacements inutiles génèrent des pertes de temps et peuvent dégrader les conditions de travail et de sécurité des employés.
- Les *processus* : Des processus non adaptés, excessifs voir inutiles conduisent à de la sur qualité et de la variabilité au niveau des postes de travail et *in fine* se traduisent en pertes pour l'entreprise.
- La *non qualité* : Elle correspond à la différence entre la qualité souhaitée et la qualité obtenue. Il s'agit principalement des produits non conformes retirés de la chaîne de production pour défauts critiques, nécessité de correction ou autre.

Un huitième *Muda* fait également consensus et a été progressivement intégré aux *Muda* « traditionnels ». Il s'agit de la *sous-utilisation des compétences et des idées du personnel*. L'adoption du Lean management permet d'en limiter les effets. Il serait dommageable pour l'entreprise de renoncer aux contributions des employés dans la résolution des problèmes.

- *Muri* signifie littéralement en japonais « qui n'est pas raisonnable » et se traduit par « excès, surcharge ».

Les *Muri* sont engendrés par des processus non adaptés et inefficaces au sein de l'entreprise et touchent aussi bien :

- le personnel, lorsque la charge de travail dépasse les capacités en main d'œuvre.
- les équipements, lorsque la charge de travail submerge les capacités des installations.
- La production lorsque la rotation des stocks est insuffisante.

Pour limiter leurs effets, l'instauration du travail standardisé permet de ramener les tâches à effectuer à leurs plus simples éléments.

- *Mura*, du japonais « inégalité ou incohérence », se traduit par « variabilité ou irrégularité » en français.

Les *Mura* se définissent comme une forme de gaspillage provoquée par une irrégularité du flux d'activités. En effet pour faire face à la variabilité de la demande des clients et aux délais de production, l'entreprise va avoir tendance à créer des stocks tampon qui génèrent alors des *Mura*. Afin d'y remédier, la démarche consiste en une diminution des stocks et des en-cours de fabrication (Juste-à-temps) associée à la recherche des causes réelles des irrégularités pour les éliminer. Le « Juste à temps » a été développé chez Toyota. Cette méthode vise à calquer la production sur la demande et non l'offre : l'entreprise ne produit et ne livre que ce qui est demandé par le client (instauration du flux tendu sur les chaînes de production).

➤ Relations entre « *Mura* », « *Muri* », « *Muda* »⁽²¹⁾

Ces trois notions du Lean management sont liées. L'identification de l'une des trois implique la présence des deux autres : il existe une relation de cause à effet entre elles.

Le *Mura* est l'élément le plus facile à identifier. Grâce à l'utilisation d'indicateurs de mesure, il est facilement objectivable. Il ne représente ni la cause ni la conséquence finale mais correspond à l'*effet*, le *symptôme* (ex : une consommation excessive d'huile de moteur par rapport au temps d'utilisation). Le *Muri* se traduit comme la variation se trouvant en amont et responsable des excès ou défauts en tout genre. Il représente *la cause* qui doit être combattue. Son élimination va entraîner une diminution du symptôme (ex : fuites d'huile ou durites défectueuses). Le *Muda* est la *conséquence* du *Muri* et se traduit en terme de gaspillage pour l'entreprise (ex : achat et stockage de bidons d'huile supplémentaires).

4. Le Lean management dans le domaine hospitalier

4.1. Mise en application à l'hôpital

Issu du secteur automobile, le Lean management a progressivement conquis l'ensemble de l'univers industriel principalement pour sa facilité de mise en place et les gains rapides de productivité engendrés par cette méthode de management. Dans les années deux mille, il s'est développé avec succès dans le secteur tertiaire (services) et notamment dans le milieu hospitalier. Le Lean a été utilisé à l'hôpital dans trois optiques⁽²²⁾ :

- Définir les attentes du patient.
- Cartographier les flux au sein de l'hôpital.

- Eliminer les gaspillages et contribuer à la mise en place d'un système d'amélioration continue de la qualité.

La démarche Lean consiste à renforcer l'efficacité du fonctionnement de l'hôpital en remettant les attentes des patients au cœur des préoccupations des établissements de santé. L'amélioration de la qualité, qui en découle, doit prioritairement bénéficier aux patients en termes d'accueil et de prise en charge, de délais d'attente pour les consultations, de délais d'obtention des traitements, ou encore de durée de séjour à l'hôpital. Elle doit également bénéficier aux professionnels de santé en initiant des changements au sein de l'organisation de l'hôpital, propices à améliorer l'efficacité des soins et prendre en compte les contraintes du personnel. Il est possible de dénombrer un certain nombre d'initiatives Lean dans les hôpitaux en Europe comme en France ^(23, 24).

4.2. Difficultés rencontrées

Toutefois, la mise en place du Lean management au sein de l'hôpital n'est pas évidente. Les quatre problématiques majeures rencontrées sont ^(24, 25) :

- la difficulté à définir un unique client (du fait de la multiplicité des patients retrouvés à l'hôpital).
- le manque de visibilité globale se limitant à des projets ponctuels avec un périmètre réduit et sans aucune transversalité.
- la mise en place d'une démarche LEAN essentiellement basée sur l'utilisation d'outils au détriment de la philosophie de la méthode.
- le manque de pérennité de l'approche Lean du fait d'une orientation basée principalement sur les « outils ».

L'application du Lean se heurte également aux réticences et au manque d'implication du personnel compromettant ainsi sa pérennité. Les craintes les plus souvent évoquées sont ^(25, 26) :

- la peur de suppressions d'emplois après l'instauration du Lean.
- le management Lean assimilé à un effet de mode.
- la difficulté à impliquer les médecins et dirigeants dans ce type de management car ils occupent historiquement une position dominante dans l'organisation de l'hôpital.
- l'image négative que renvoie le Lean souvent perçu comme uniquement basé sur la performance au détriment de la qualité des soins.

Le Lean dans le domaine hospitalier est une démarche nouvelle. Les modèles et méthodes du Lean issues de l'univers de l'industrie ne sont pas applicables en l'état et doivent être adaptés aux problématiques spécifiques de l'hôpital. Pour mettre en place le Lean, il faut pouvoir compter sur un soutien fort de la direction. Or à l'heure actuelle, les dirigeants ne sont pas formés ou bien très peu sensibilisés à la « culture Lean »⁽²⁵⁾.

5. Les principaux outils du Lean

5.1. Les 3G⁽¹⁶⁾

Les 3G est un outil très simple et intuitif qui permet d'aborder et résoudre correctement un problème auquel on fait face. Acronyme de trois mots japonais *Gemba – Gembutsu – Genjitsu*, respectivement en français « le terrain », « les observations » et « la réalité », il reprend l'esprit du Lean Management. Son déroulement comprend six étapes :

- Face à un problème ou une situation problématique, aller sur le terrain voir ce qu'il se passe réellement, dans les plus brefs délais (*Gemba*).
- Examiner les produits, la situation en cause (*Genbutsu*) ; rechercher les faits ayant engendrés le problème, collecter les données (*Genjitsu*).
- Prendre des mesures correctrices temporaires.
- Rechercher la ou les cause(s) racine du problème.
- Mettre en place des mesures correctrices définitives.
- Définir ou mettre à jour les standards concernés afin que le problème ne se réitère pas.

La partie la plus difficile consiste à dépasser le stade des mesures correctrices temporaires afin que ces dernières ne deviennent pas définitives sans avoir résolu les causes réelles du problème. Il n'est pas rare de voir cet outil être également appelé « 5G », il est alors complété par deux autres termes japonais *Genri* (« la théorie ») et *Gensoku* (« les bases ») dont le but est de tirer les enseignements des problèmes rencontrés et les enseignements des standards mis en place au moment de l'incident ainsi que de ceux nouvellement instaurés.

5.2. La méthode des « 5 Pourquoi ? » ou 5P ^(14, 27)

Il s'agit d'une méthode de résolution des problèmes qui vise en cinq interrogations successives (ou plus si besoin) à identifier la cause racine d'un problème et ainsi aller au fond des choses pour le résoudre. Premièrement, on énonce clairement la situation puis l'on identifie le problème et sa cause. On transforme la cause du problème précédent en un nouveau problème à l'aide d'une question commençant par « Pourquoi... ». Ceci est répété jusqu'à remonter à la cause principale du dysfonctionnement. La dernière étape consiste à proposer des solutions pour y remédier. Malgré la simplicité du « 5 Pourquoi », on doit s'assurer de bien identifier la cause du problème soulevé. Il faut donc impérativement:

- utiliser la méthode avec le personnel directement concerné par le problème soulevé afin de pouvoir déduire les véritables causes.
- rester factuel, ne pas extrapoler sur les faits identifiés
- ne pas émettre de déductions ou suppositions : travailler uniquement sur les faits.
- se limiter aux causes sur lesquelles il est possible d'avoir un levier d'action.

La grande majorité des problèmes rencontrés aboutissent à l'identification de plusieurs causes. On doit donc successivement traiter celles-ci afin de pouvoir mettre en évidence l'ensemble des causes racine et ainsi résoudre dans sa globalité le problème soulevé.

5.3. Le standard ⁽¹⁶⁾

Le standard ou mode opératoire est l'outil central et indispensable du Lean. Il décrit la meilleure façon de faire, à un instant donné, pour une tâche donnée. Il permet de réduire la variabilité d'une tâche et d'avoir une référence commune afin d'obtenir les meilleurs résultats possibles. Le standard est un outil issu d'une discussion collective (outil évolutif dans le temps) qui a pour but de capitaliser le savoir et de disposer d'un support de formation. Sa rédaction doit être effectuée par le personnel concerné et non pas imposée par l'équipe managériale. Il s'articule autour de plusieurs étapes clés :

- Identifier le besoin d'établir un standard et son but.
- Lister et analyser les différentes pratiques observées sur le terrain avec l'ensemble des acteurs concernés.
- Se concerter afin d'élaborer la meilleure façon d'obtenir les résultats escomptés. Prendre en compte l'ensemble des aspects (sécurité, coûts, délai, qualité).

- Rédiger un nouveau standard attrayant et intuitif (importance du visuel) puis former l'ensemble du personnel.
- Auditer régulièrement les pratiques pour vérifier l'application des standards et identifier d'éventuelles dérives.
- Penser à adopter un modèle de standard et l'appliquer à des processus similaires afin de faciliter leur assimilation et établir une cohérence.
- Remettre à jour le standard dès qu'une mesure d'amélioration est adoptée ou en cas de changement majeur dans le déroulé du processus.

Le QQQQCCP (Quoi, Qui, Ou, Quand, Comment, Combien, Pourquoi) est très souvent utilisé pour vérifier que le nouveau standard rédigé couvre l'ensemble des aspects du processus étudié.

5.4. Le A3 ^(14, 16)

L'A3 est un document synthétique permettant de formaliser les éléments de discussion concernant un projet d'amélioration ou de résolution d'un problème mais est également utilisé comme support de communication et d'échange. On parle de A3 stratégique ou de A3 résolution de problème. Son appellation provient du format de papier utilisé. L'utilisation du A3 comme outil de management, constitue le lien entre les activités réalisées sur le terrain par le personnel et la stratégie qui a été définie pour l'entreprise.

Chaque entreprise ou service construit son propre outil A3 mais son organisation respecte toujours la même logique. Une première partie décrit la situation actuelle et fixe les objectifs à atteindre. Une seconde partie se compose du plan d'action et des mesures de suivi définies lors de la discussion. L'A3 s'articule autour de huit items :

- Clarifier le problème et son contexte.
- Comprendre la situation actuelle.
- Fixer les objectifs ou la cible à atteindre.
- Analyser en profondeur la vraie cause du problème (ex : méthode « 5 Pourquoi »).
- Proposer plusieurs contre-mesures pour y remédier.
- Etablir un plan d'action en définissant le rôle de chacun.
- Evaluer les résultats et le déroulement du plan d'actions défini
- Assurer la pérennité des actions en cas de résultats concluants

La rédaction d'un A3 est similaire au cycle PDCA et permet de comprendre rapidement le déroulement d'un projet.

5.5. La méthode des 5S⁽¹⁶⁾

C'est un outil de base du Lean qui vise à instaurer un climat de rigueur au niveau de l'espace de travail dans le but d'en améliorer en permanence les résultats. Il consiste à développer une organisation optimale et réfléchie des locaux, à maintenir un poste de travail en ordre et fonctionnel afin que chaque membre du personnel puisse s'approprier son environnement de travail. C'est un outil simple qui ne se limite pas uniquement au rangement et à la propreté des lieux. Son utilisation permet une amélioration de la sécurité du personnel et l'élimination d'un grand nombre de gaspillages (*Muda*). Les cinq « S » correspondent à l'initiale de cinq mots japonais caractérisant l'état d'esprit qu'il faut adopter pour se servir correctement de cet outil:

- Oter l'inutile (*Seiri* en japonais) : consiste à trier les objets présents au niveau de la zone de travail afin d'éliminer les inutiles et séparer ceux rarement utilisés.
- Ranger (*Seiton* en japonais) : chaque objet doit avoir une place attribuée et bien identifiée, situé plus ou moins à proximité du poste de travail en fonction de sa fréquence d'utilisation.
- Décraquer pour détecter les anomalies (*Seiso* en japonais) : le but est de nettoyer à fond l'ensemble des lieux de travail afin de mettre en évidence d'éventuelles dégradations.
- Rendre évident (*Seiketsu* en japonais) : regroupe toutes les actions qui visent à faciliter et rendre intuitif le travail du personnel (identification des zones, des outils ; étiquetage des outils, des bannettes ; adopter un code couleur pour définir des standards visuels).
- Enraciner les bonnes pratiques (*Shitsuke* en japonais) : certainement la notion la plus importante et centrale de cet outil. Elle vise à assurer le respect des règles établies et promouvoir un esprit d'amélioration continue.

La méthode des 5S est très souvent la première étape initiée lors de la mise en place d'une approche par le Lean management. Si elle est bien appliquée, elle permet d'obtenir rapidement des résultats visibles par l'ensemble des employés et de les familiariser avec l'« esprit LEAN » (standards, travail en équipe, indicateurs, audits).

2^{ème} PARTIE : RECHERCHE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE : L'EXEMPLE DU SECTEUR « ESSAIS CLINIQUES » DE LA PHARMACIE DE L'HOPITAL DE LA TIMONE (MARSEILLE)

1. Organisation de la recherche impliquant la personne humaine en France

1.1. Notions relatives à la recherche impliquant la personne humaine et aux essais cliniques

Selon le Code de la Santé Publique, on entend par recherche impliquant la personne humaine, toutes recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques et médicales ⁽²⁸⁾. Elle comprend notamment l'ensemble des recherches portant sur les produits de santé (médicaments existants ou expérimentaux, dispositifs médicaux, médicaments de thérapie innovante etc.).

Les recherches sur un médicament (médicament expérimental ou existant, stratégies thérapeutiques innovantes) impliquant la personne humaine sont entendues comme tout essai clinique (EC) d'un ou plusieurs médicaments visant à déterminer ou à confirmer leurs effets cliniques, pharmacologiques, leurs effets pharmacodynamiques ou à mettre en évidence tout effet indésirable, ou à en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination, dans le but de s'assurer de leur innocuité ou de leur efficacité ⁽²⁹⁾. De même, la recherche impliquant la personne humaine sur un dispositif médical chez l'Homme est définie comme toute investigation clinique d'un ou plusieurs dispositifs médicaux visant à déterminer ou à confirmer leurs performances ou à mettre en évidence leurs effets indésirables et à évaluer si ceux-ci constituent des risques au regard des performances assignées au dispositif ⁽²⁹⁾.

Les essais cliniques vont enrôler aussi bien des patients volontaires sains que des patients volontaires malades en fonction du stade de développement du médicament expérimental. Il existe quatre phases d'essais cliniques dont les objectifs vont varier :

- les essais de Phase I visent à tester le médicament sur un groupe restreint, d'une dizaine de volontaires sains, afin d'étudier les propriétés pharmacocinétiques et les actions pharmacologiques de la molécule testée.
- les essais de Phase II servent à évaluer l'efficacité du médicament auprès de volontaires malades mais également définir les doses thérapeutiques en lien avec l'effet thérapeutique escompté, les critères d'innocuité, les principaux effets secondaires ou encore optimiser la forme pharmaceutique du médicament.
- les essais de Phase III sont des essais cliniques de plus grande échelle (nationale voire internationale) qui enrôlent une plus large cohorte de patients volontaires malades. Ils ont pour but de comparer le médicament à un placebo ou bien à d'autres molécules utilisées couramment en pratique clinique pour la même maladie afin d'en évaluer le rapport bénéfices - risques. Ces résultats sont un préalable pour obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ou bien une extension d'AMM pour la pathologie explorée auprès de l'Agence Européenne du Médicament (EMA).
- les essais de Phase IV sont réalisés en post-AMM, lors de la commercialisation pour approfondir les connaissances sur le médicament ou investiguer d'éventuels effets indésirables dans les conditions réelles d'utilisation.

1.2. Le cadre législatif

La France s'est dotée rapidement d'un arsenal législatif et réglementaire encadrant la recherche impliquant la personne humaine dans le but de protéger les personnes s'y soumettant, de définir les responsabilités de chacune des parties prenantes engagées dans un essai clinique et d'établir la transparence quant au bon fonctionnement de la recherche impliquant la personne humaine. La Loi Huriet-Sérusclat ⁽³⁰⁾, adoptée le 20 Décembre 1988, garantit la protection des personnes se livrant à un essai en instituant le consentement éclairé des personnes, en évoquant les notions de rapport bénéfices / risques pour la personne, en imposant au promoteur la souscription d'une assurance de responsabilité civile et en créant des comités régionaux en charge de la protection des personnes dont la mission consiste à vérifier que les protocoles de recherche soumis sont conformes à l'éthique et au respect de la personne. La législation européenne viendra par la suite renforcer cette loi avec la directive européenne n°2001/20/CE du 04 Avril 2001 qui harmonise les règles de vigilance concernant la recherche impliquant la personne humaine dans

l'ensemble des Etats membres. Sa transposition, en droit français, par la Loi de Santé Publique du 09 Août 2004 aboutit à des mesures plus contraignantes ⁽³¹⁾ :

- Obligation de déposer une demande d'autorisation auprès de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) qui s'assure de la faisabilité de l'essai clinique.
- Obligation d'obtenir un avis favorable par le Comité de Protection des Personnes (CPP) qui vérifie les modalités éthiques de l'essai entrepris.

Pour renforcer la transparence, les promoteurs des essais cliniques doivent rendre compte à l'ANSM, dans les plus brefs délais, de la survenue d'un effet indésirable grave inattendu ou tout autre fait susceptible de remettre en cause la sécurité du patient. Les prérogatives du CPP ont été amplifiées, suite à la Loi Jardé ⁽³²⁾ du 05 Mars 2012 et à son décret d'application du 16 Novembre 2016. Il est aujourd'hui un acteur majeur et incontournable dans la recherche impliquant la personne humaine.

1.3. Les acteurs incontournables ^(30, 33-36)

Le Code de la Santé Publique définit le promoteur comme étant la personne morale ou physique qui prend l'initiative d'une recherche impliquant la personne humaine. Il en assure la responsabilité, la gestion et le financement. Le promoteur peut aussi bien être industriel (laboratoires pharmaceutiques) qu'institutionnel (Centre Hospitalier Universitaire, sociétés savantes, associations de patients, etc.).

La ou les personnes qui dirigent et surveillent le déroulement de la recherche impliquant la personne humaine sont dénommés investigateurs. Lorsque la même recherche s'étend sur plusieurs centres, le promoteur se doit de désigner parmi l'ensemble des investigateurs, un investigateur coordonnateur. Un investigateur est un médecin remplissant les conditions d'exercice de la médecine et bénéficiant d'une expérience dans la recherche impliquant l'homme : il fournit un curriculum vitae à jour au promoteur afin qu'il puisse juger de ses aptitudes à encadrer un essai clinique. L'investigateur principal d'un centre (PI) est l'investigateur chargé par le promoteur de mener à bien l'essai clinique et d'en assurer son bon déroulement au niveau du centre. Pour mener à bien sa mission, il peut s'entourer de médecins collaborateurs, dénommés co-investigateurs, déclarés auprès du sponsor.

Le promoteur a la possibilité de déléguer la gestion de l'essai clinique dans les différents centres à une CRO (Contract Research Organisation ou Organisation de Recherche Clinique par

Contrat en français) contre rémunération. Il s'agit d'une entreprise privée prestataire de l'industrie pharmaceutique qui est spécialisée dans la gestion des essais cliniques. Elle prend en charge l'ensemble des étapes de l'étude (de la mise en place à la clôture de l'étude dans le centre voire jusqu'aux résultats).

Le monitoring (= surveillance) d'une étude qu'elle soit assurée par le sponsor ou par une CRO, fait appel à un Attaché de Recherche Clinique (ARC) « Promoteur ». Sa mission consiste à assurer le respect du protocole de recherche, vérifier le bon déroulement de l'étude auprès du centre (remplissage des documents de l'étude, du dossier médical, comptabiliser l'observance du patient, etc.). Il est le contact de référence pour l'étude pour l'investigateur et l'ensemble de ses équipes (services de soins, pharmacie) pour répondre aux éventuelles interrogations.

L'investigateur principal s'appuie également sur la présence d'un ou plusieurs ARC ou TEC (technicien d'étude clinique) présents au sein des services de soins. Ils veillent au bon déroulement de l'étude au niveau local en gérant principalement toute la partie administrative inhérente aux essais (mise en place et clôture de l'étude dans le service, inclusion des patients, convocations des patients, remplissages des documents cliniques, gestions des examens cliniques et biologiques des patients, disponibilité des traitements à la pharmacie, etc.).

Un patient ne peut être inclus dans une étude clinique qu'après avoir reçu une information médicale claire et précise à son sujet de la part d'un investigateur. Il doit également prendre connaissance du protocole de recherche et exprimer, comme le stipule la loi, son consentement libre et éclairé par écrit. Il dispose d'un droit de retrait, à tout instant, et ceci sans aucune justification préalable. Une fois l'étude terminée, le patient dispose du droit à être informé des résultats de l'étude à laquelle il a pris part (Schéma 1).

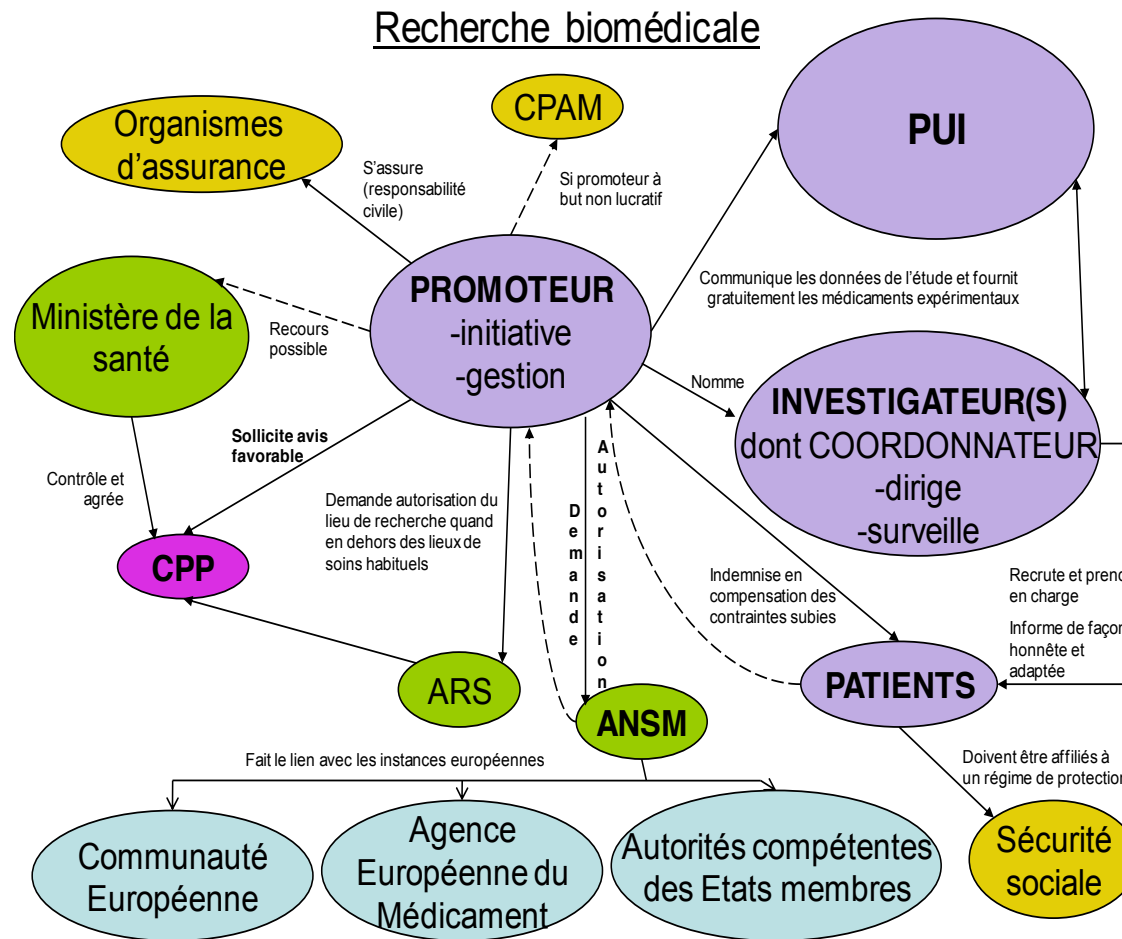


Schéma 1: Organigramme de la recherche biomédicale (conçu à partir des articles du livre 1^{er} « Protection des personnes en matière de santé » du CSP en vigueur en 2012) ⁽⁴²⁾

1.4. Obligations du promoteur préalables à la recherche ^(30, 33-36)

La recherche impliquant la personne humaine s'appuie sur un protocole approuvé, signé par le promoteur et l'investigateur coordonnateur qui décrit les objectifs, la méthode, les aspects statistiques et l'organisation de la recherche prévue au sein de l'essai clinique.

Pour qu'un essai clinique puisse être mis en place, il doit recueillir un avis positif du Comité de Protection des Personnes. Les CPP sont composés de 14 membres, nommés pour 3 ans par le Directeur de l'Agence Régionale de Santé (ARS), et regroupent des personnes bénéficiant d'une expérience approfondie dans le domaine de la recherche impliquant la personne humaine ou bien des compétences à l'égard des questions éthiques (professionnels de santé, représentants d'associations de malades, etc.). Ils sont indépendants aussi bien vis à vis du promoteur que des investigateurs et rendent leur avis sur la validité de la recherche entreprise en prenant en considérations en premier lieu les intérêts de la personne humaine. Le promoteur doit également obtenir une autorisation de l'ANSM qui vérifie la faisabilité du protocole ainsi que le respect des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC). Toute modification substantielle apportée après l'initiation de l'essai clinique (amendements au protocole, suspicion d'effets indésirables graves, modification de l'organisation de la recherche, événement susceptible de remettre en question la sécurité du patient etc.) doit faire l'objet d'une notification auprès de l'ANSM et du CPP qui statuent sur sa validité et le cas échéant sur la poursuite de la recherche entreprise. De plus, le sponsor doit fournir l'attestation d'une assurance de responsabilité civile couvrant la totalité de la période prévue pour l'étude ainsi que l'ensemble des agissements prévus par le protocole de l'essai clinique.

Un essai clinique ne peut débuter sans la signature d'une convention tripartite, financière et morale entre le promoteur, l'investigateur principal et la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) de l'hôpital (centre) stipulant les obligations et responsabilités réciproques de chacun des acteurs, dont les surcoûts engendrés par la recherche à payer à l'hôpital. En effet, outre les médicaments, le sponsor s'engage également à prendre en charge l'ensemble des frais occasionnés pour mener à bien l'étude (examens cliniques, frais d'hospitalisation, etc.).

Le promoteur est tenu par la loi de fournir gratuitement les médicaments faisant l'objet de la recherche ou bien de rembourser les frais avancés par l'établissement de santé pour permettre l'achat de ces produits.

2. Le Pharmacien dans les Essais Cliniques, et exemple de la Pharmacie de l'Hôpital de la Timone

Au sein de l'AP-HM, la gestion pharmaceutique des essais cliniques est une activité transversale du pôle pharmacie, avec un secteur dédié, appelé « essais cliniques » dans chacune des pharmacies des quatre hôpitaux. L'importance de leur activité va être corrélée au nombre d'équipes investigatrices présentes ainsi qu'au nombre d'essais ouverts sur chaque centre.

2.1. Missions et rôles du pharmacien dans les essais cliniques ⁽³⁵⁾

Bien que selon les BPC l'investigateur principal soit responsable de la gestion des médicaments expérimentaux sur le centre de recherche, le pharmacien joue un rôle primordial dans la mise en place du circuit du médicament expérimental. Il se doit d'en assurer la gestion, l'approvisionnement, la détention et la dispensation conformément au protocole de recherche établi et aux BPC, et engage ainsi sa responsabilité pharmaceutique sur le déroulement de l'essai clinique. En collaboration avec l'investigateur principal et le sponsor, le pharmacien a pour mission:

- d'enregistrer la réception de médicaments dès leur arrivée sur le centre puis de les stocker à température appropriée comme défini par le protocole pour en assurer la sécurité d'emploi.
- de dispenser au patient le ou les médicaments conformément au protocole de l'étude, tout en veillant au respect des BPC.
- d'effectuer un inventaire régulier des médicaments stockés, dispensés, utilisés ou non et retournés par le patient au centre de recherche.
- de renseigner l'observance de chaque patient impliqué dans un protocole de recherche clinique pour chaque traitement dispensé.
- d'assurer la destruction des médicaments expérimentaux non utilisés ou périmés par un retour au promoteur ou bien une destruction sur site.

L'ensemble de ces activités pharmaceutiques vise à instaurer un système de documentation et de traçabilité complet du médicament expérimental depuis son arrivée sur le centre de recherche jusqu'à sa destruction. Le pharmacien s'assure également de l'observance des traitements par le patient, c'est à dire qu'il vérifie la cohérence des quantités de médicaments dispensés, utilisés et retournés dans le cadre du protocole de recherche. Chaque étape de la documentation doit

en l'occurrence faire apparaître les dates, quantités, numéros de lot, dates de péremption ainsi que les numéros de traitements attribués aux médicaments expérimentaux et numéro attribué aux patients lors de leur inclusion.

Les médicaments expérimentaux sont classés « médicaments à risque » par le législateur⁽³⁷⁾. Dans le cadre de la recherche impliquant la personne humaine, la dispensation pharmaceutique représente l'une des étapes les plus à risque. En effet, il convient de donner les bons traitements au bon patient à la bonne posologie et à la bonne fréquence en s'assurant que la dispensation respecte le protocole de recherche. La moindre erreur peut avoir de graves conséquences pour le patient jusqu'à une sortie de l'étude clinique associée à une perte de chance de traitement indéniable. Un double contrôle pharmaceutique est effectué après chaque dispensation pour minimiser ce risque.

Le pharmacien peut être amené à dispenser directement les traitements au patient. Dans ce cas, il délivre l'ensemble des informations et modalités requises pour une utilisation appropriée du médicament expérimental puis s'assure, auprès du patient, de sa bonne compréhension et du bon suivi de son traitement.

En fonction des données qu'il souhaite recueillir, le sponsor a la possibilité de mener un essai clinique :

- soit en simple aveugle. Le patient est seul à ignorer dans quel bras de traitement il a été randomisé et par conséquent quel traitement il va recevoir.
- soit en double aveugle. Le patient et l'investigateur sont maintenus dans l'ignorance. Dans la grande majorité de ce type d'essais, la pharmacie est en aveugle également sauf si elle est amenée à devoir préparer le traitement (préparations stériles notamment). Dans ce cas, le pharmacien doit s'assurer du maintien de l'insu en adoptant une série de mesures permettant de garantir l'aveugle tout au long de l'étude (confidentialité et documents adaptés : ordonnance, protocole de préparation, fiche de fabrication, étiquettes, etc.).

Dans certaines études, le pharmacien est responsable de la randomisation des patients après leur inclusion dans l'étude par le service clinique. Il doit alors attribuer un bras de traitement à chaque patient inclus selon les modalités fixées par le sponsor puis maintenir la confidentialité de la liste de randomisation et de l'aveugle durant la durée de l'étude.

Le pharmacien est également en charge des initiations des nouveaux essais cliniques du point de vue pharmaceutique. Après avoir reçu l'ensemble de la documentation réglementaire relative à l'ouverture d'un nouvel essai sur le centre (protocole, manuel pharmacie, autorisation de l'ANSM, avis du CPP, assurance, etc.), il s'assure de la faisabilité technique et réglementaire de l'EC au regard des ressources matérielles et humaines dont il dispose. Une mise en place (téléphonique ou rendez-vous) est ensuite fixée après signature de la convention financière et morale afin de rencontrer le sponsor ou son représentant (CRO) pour définir les termes de la gestion pharmaceutique de l'essai sur le centre, lever les dernières interrogations et récupérer les documents réglementaires manquants. Le pharmacien formalise la documentation nécessaire à une gestion efficace de l'essai (ordonnance de prescription, protocole de chimiothérapie, protocole de préparation dans le cas d'une préparation stérile, etc.) et la transmet à l'ensemble des interlocuteurs concernés.

Dans le cadre des essais cliniques, il incombe au pharmacien de :

- Développer un système qualité et documentaire efficace et à jour afin d'élaborer une politique d'amélioration de la qualité et de la sécurité dans la prise en charge médicamenteuse conforme à l'arrêté du 06 Avril 2011 ⁽³⁷⁾
- Elaborer une politique managériale afin d'encadrer l'équipe pharmaceutique dont il dispose (préparateurs en pharmacie hospitalière, internes et externes en pharmacie).
- Veiller au maintien des connaissances et à la formation régulière du personnel (formation initiale, réunions, audits).
- Veiller à l'entretien, à la maintenance et à la qualification des appareils (isolateurs, sondes, etc.) ou zones techniques (chambre froide, ZAC, etc.) utilisés en routine.

2.2. Les acteurs locaux de la recherche

Dans le cadre de la recherche biomédicale, l'APHM dispose de plusieurs structures internes collaborant avec la PUI :

- La Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) ⁽³⁸⁾. Il s'agit d'une plateforme médico-administrative divisée en deux secteurs bien distincts :
 - Un secteur Promotion AP-HM qui s'occupe de la gestion des essais cliniques dont l'AP-HM est le promoteur (mise en place et suivi des EC). Les acteurs de ce secteur n'ayant pas participé aux réunions « Lean », cette activité a été exclue de cette démarche.

- Un secteur Promotion Externe qui a pour rôle la gestion administrative et financière de toute recherche menée au sein du CHU et dont le promoteur est un établissement externe (industriel, institutionnel ou académique). Ce secteur est donc en charge de la signature des conventions et des facturations annuelles et définitives des essais cliniques.

La principale mission de la DRCI est d'organiser et développer la recherche clinique au sein de l'institution. Il est l'interlocuteur privilégié à la fois pour les entreprises du médicament qui souhaiteraient initier ou développer leur recherche biomédicale mais également auprès des cliniciens qui souhaiteraient entreprendre de nouvelles recherches. Depuis 2009, il a été créé une cellule de valorisation de l'innovation et du transfert de technologie. Elle détecte puis protège les innovations émanant de l'AP-HM en déposant des brevets de propriété intellectuelle dans l'objectif de les valoriser auprès d'entreprises intéressées par leur exploitation.

- Le Centre d'Investigation Clinique ⁽³⁹⁾, basé à l'Hôpital de la Conception mais disposant d'antennes sur chacun des sites de l'AP-HM. Il s'agit d'une structure regroupant d'une part des centres de recherche clinique et de l'autre des unités de recherche fondamentale. Elle a pour vocation de contribuer au développement de recherches innovantes et compétitives dans tous les domaines (pluri thématique). Le CIC bénéficie du soutien de partenaires nationaux tel que l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) et locaux (AP-HM, Université Aix-Marseille). Il accueille aussi bien des volontaires sains que malades et se concentre principalement sur les recherches en physiopathologie.
- Le Centre de Pharmacologie Clinique et d'Evaluation Thérapeutique (CPCET). Il correspond à l'antenne du CIC sur l'Hôpital de la Timone Adulte. Ce service prend en charge des patients majoritairement inclus dans des essais cliniques de Phase I voire de Phase II. Il intervient de la conception des protocoles, la mise en place et le suivi des EC pour le compte de promoteurs aussi bien industriels qu'institutionnels.
- L'Equipe Mobile d'Aide à l'Investigation (EMAI) ⁽⁴⁰⁾ est une plateforme hospitalière d'aide aux investigateurs, disposant d'une équipe mobile de techniciens d'études cliniques (TEC) et rattachée à la DRCI. Elle a pour mission de soutenir les projets de recherche de l'établissement pour lesquels un recrutement de personnel

spécialisé n'a pas été possible et ceci quel que soit le domaine de recherche. Les TEC apportent leur aide aux investigateurs et participent à la gestion des études cliniques en facilitant l'inclusion de nouveaux patients, en contribuant au recueil de données médicales ou à la notification d'évènements indésirables graves, en assurant le suivi des études. Cette structure se veut transversale, pluridisciplinaire, complémentaire des autres structures existantes impliquées dans la recherche biomédicale et vise à mutualiser les moyens mis à disposition par l'hôpital.

La recherche impliquant la personne humaine de l'établissement s'appuie avant tout sur une vaste communauté scientifique composée d'investigateurs, médecins, TEC et personnels de soins contribuant à l'organisation et la gestion de nombreux essais cliniques dans de multiples domaines de la médecine. On peut citer :

- Le CEPCM centre d'essais précoces en cancérologie multidisciplinaire labélisé CLIP² par l'INCA
- la pédiatrie (Oncologie pédiatrique, Onco-hématologie pédiatrique)
- la neurologie et la neuro-oncologie
- la cardiologie
- la dermatologie
- la médecine interne et la réanimation médicale
- l'hématologie

2.3. Interactions entre les différents acteurs de la recherche au niveau local : place de la pharmacie Timone

Détentriche de l'ensemble des médicaments expérimentaux, la pharmacie occupe une place centrale dans l'organisation de la recherche impliquant la personne humaine de l'établissement. L'essentiel des interactions vont se dérouler entre les quatre acteurs majeurs que sont : l'ARC promoteur, l'investigateur, l'ARC service et la pharmacie secteur EC (Schéma 2).

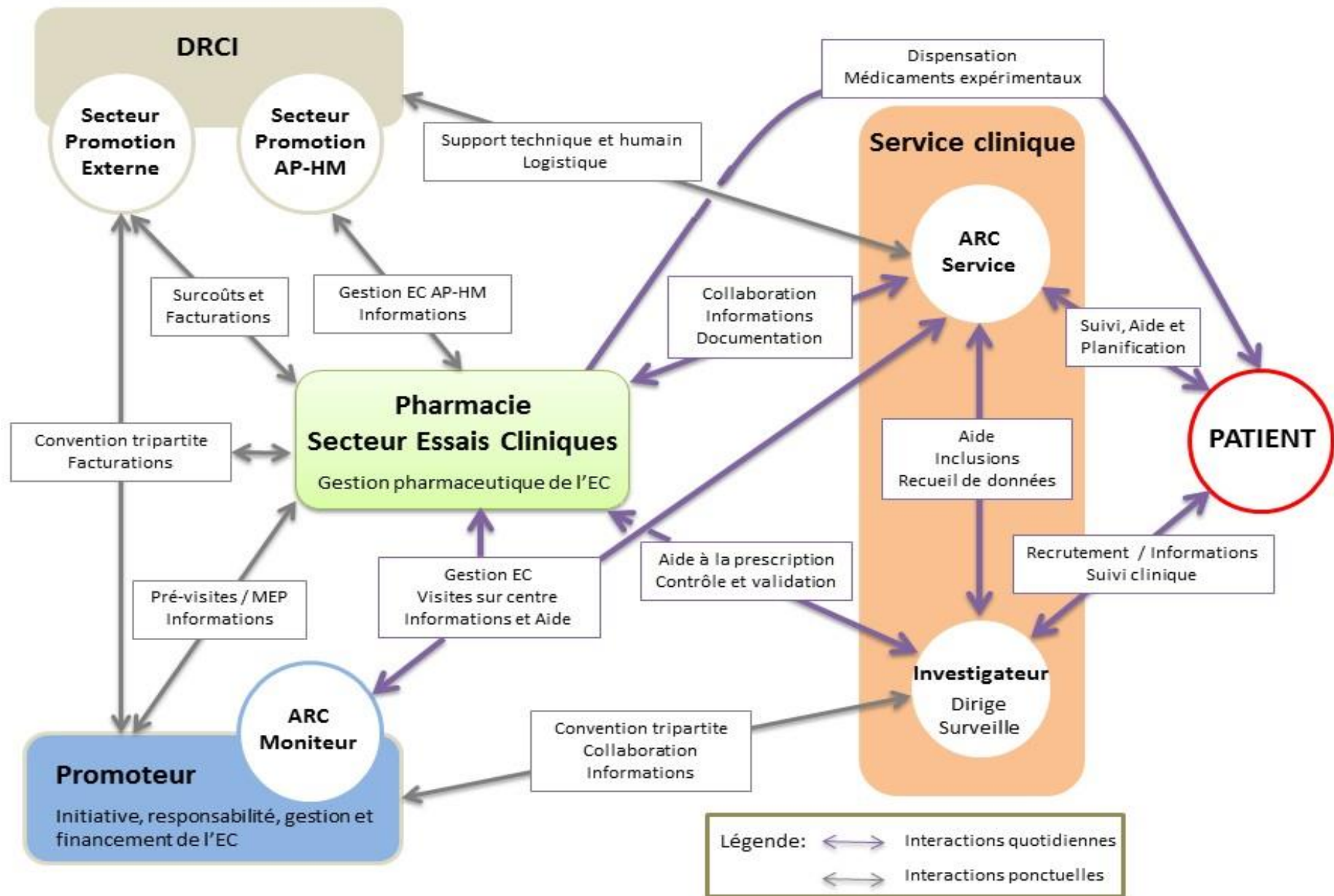


Schéma 2: Interactions entre les différents acteurs locaux impliqués dans les EC

➤ Le patient

Même si la totalité des actions pharmaceutiques sont entreprises avec pour objectif d'assurer une dispensation conforme au protocole de recherche et une sécurité d'emploi optimale du médicament expérimental pour le patient, la pharmacie n'a pas toujours de rapport direct avec le patient. La pharmacie Timone ne disposant pas d'un espace d'accueil pour les patients, la dispensation des médicaments expérimentaux est effectuée indirectement par l'intermédiaire de l'ARC service qui se charge avec l'investigateur de délivrer les conseils au patient.

➤ DRCI

Une fois l'essai clinique ouvert et mis en place, la pharmacie n'entretient que très peu de rapports avec la DRCI. En amont, avant la signature de la convention tripartite, le pharmacien en charge des essais cliniques est sollicité pour valider la grille des surcoûts de la convention unique, que le centre soit coordonnateur ou associé. Au cours de l'essai, il envoie régulièrement à la DRCI, un décompte des activités pharmaceutiques pour facturation au promoteur.

Lorsque l'AP-HM est promoteur d'une étude clinique, la DRCI est en charge de la gestion et du suivi. Par conséquent, elle se doit de répondre aux interrogations des investigateurs et des pharmacies de site concernant des éventuelles difficultés rencontrées dans l'application du protocole de recherche.

Du côté des investigateurs, la DRCI reste un interlocuteur privilégié car susceptible de leur apporter des moyens humains et logistiques (EMAI par exemple) ainsi qu'un support technique pour les essais gérés par l'AP-HM.

➤ Promoteur

En tant qu'initiateur et responsable de l'essai clinique, le promoteur est en constante interaction avec l'équipe investigatrice (investigateurs, TEC, pharmacie) par l'intermédiaire de l'ARC « promoteur » (également appelé «ARC « moniteur ») délégué à la gestion du centre. Il est principalement sollicité en cas d'interrogations concernant l'essai clinique ou en cas de déviation (mineure ou majeure) au protocole (excursion de température, visite du patient en dehors de la fenêtre thérapeutique, etc.). En effet, seul le sponsor est à même d'autoriser ou non la poursuite de l'essai en cas de non-respect du protocole. Cette relation n'est pas qu'à sens unique. La pharmacie répond aux multiples demandes du sponsor concernant la gestion pharmaceutique (demande de mise en place, de visite de monitoring ou de clôture ; informations ou amendements concernant l'étude, état des stocks ; demande de ré étiquetage de médicaments expérimentaux, etc.).

➤ Investigateur

La pharmacie exerçant une activité de contrôle et de validation des prescriptions, elle est régulièrement en contact avec les investigateurs. Elle aide l'équipe investigatrice à prescrire conformément au protocole et s'attache à obtenir les informations du patient utiles à la validation pharmaceutique. De leur côté les investigateurs considèrent la pharmacie comme un partenaire de confiance et l'associe régulièrement au déroulement de l'essai (demande d'informations, fixation des horaires de mise à disposition des traitements, etc.). L'activation des protocoles de chimiothérapie sur le logiciel Chimio[®] nécessite une triple validation (Pharmacien EC – Investigateur – Pharmacien URC) et impose une collaboration entre les différents acteurs impliqués.

➤ ARC Service ou TEC

Le TEC est la cheville ouvrière, l'élément moteur et indispensable de la recherche biomédicale. Il interagit en permanence avec l'ensemble des acteurs (investigateurs, pharmacie, promoteur) et accompagne le patient tout au long de son parcours de soin. Etant au centre des interactions, il s'agit généralement de la première personne contactée en cas de difficulté. Venant régulièrement à la pharmacie récupérer le traitement de patients, de nombreux échanges sont permis, facilitant la gestion de l'essai et des patients inclus (disponibilité des médicaments expérimentaux, appel d'attribution de traitement, déviation au protocole, inclusion prévue, etc.)

2.4. Quelques chiffres de l'activité du secteur EC de la Timone pour l'année 2016

En 2016, le secteur EC de l'Hôpital de la Timone a contribué à la gestion de 320 EC. Au cours de cette même période, 4814 dispensations nominatives ont été effectuées, réparties comme suit : 2863 prescriptions « papier » (voie orale, injectables hors oncologie, dispositifs médicaux), 1235 prescriptions de chimiothérapie, 700 préparations stériles et 16 préparations non stériles. L'équipe pharmaceutique a par ailleurs réalisé 108 mises en place de nouvelles études, assuré 1303 réceptions et reçu 420 visites de monitoring. Par son activité, il s'agit du secteur EC le plus important et dynamique de l'institution (Figure. 1).

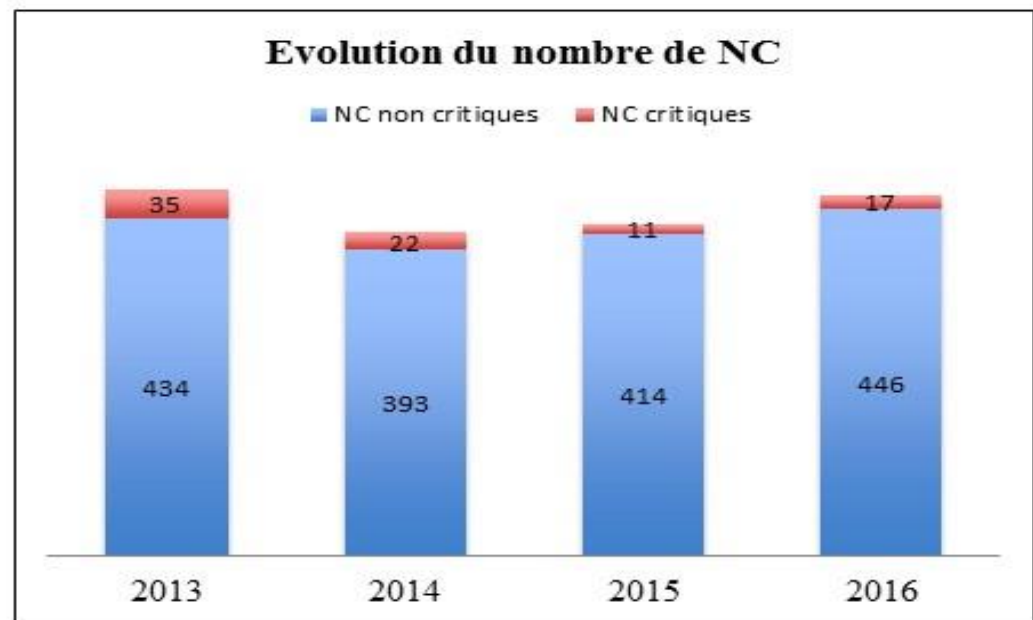
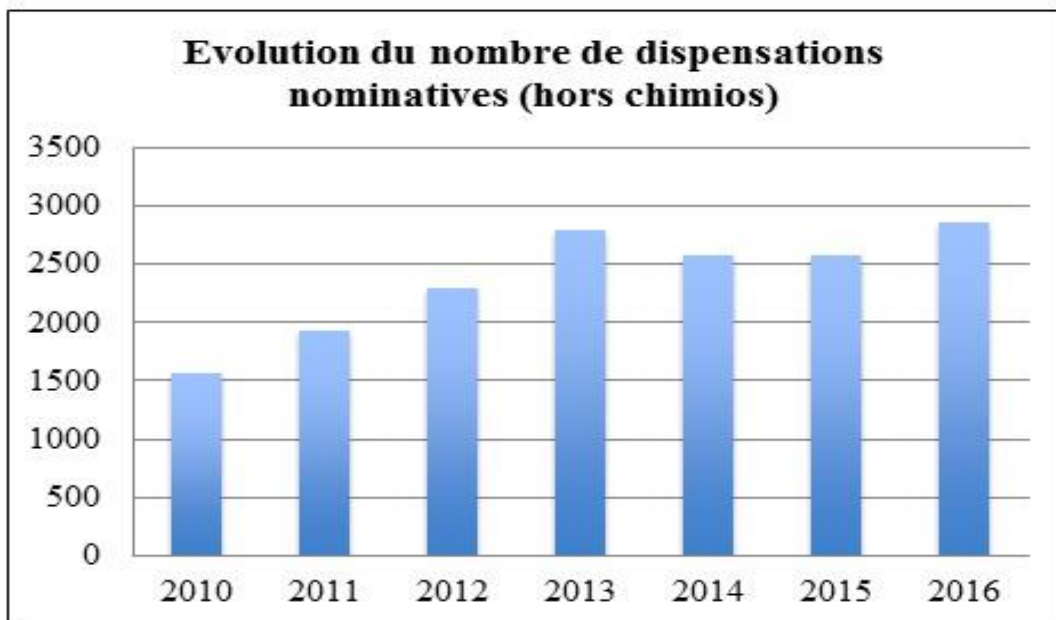
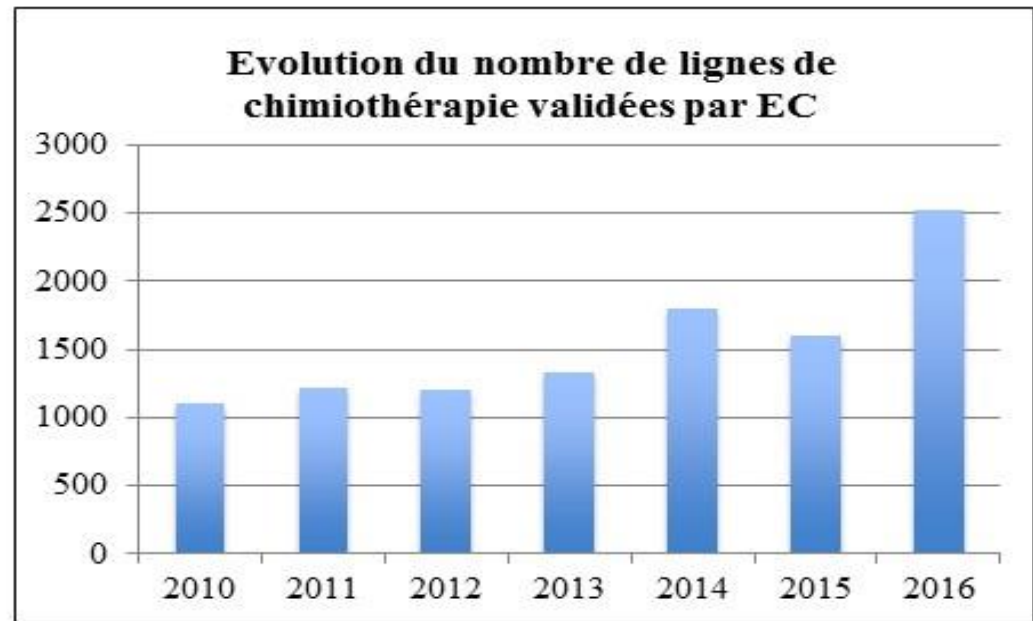
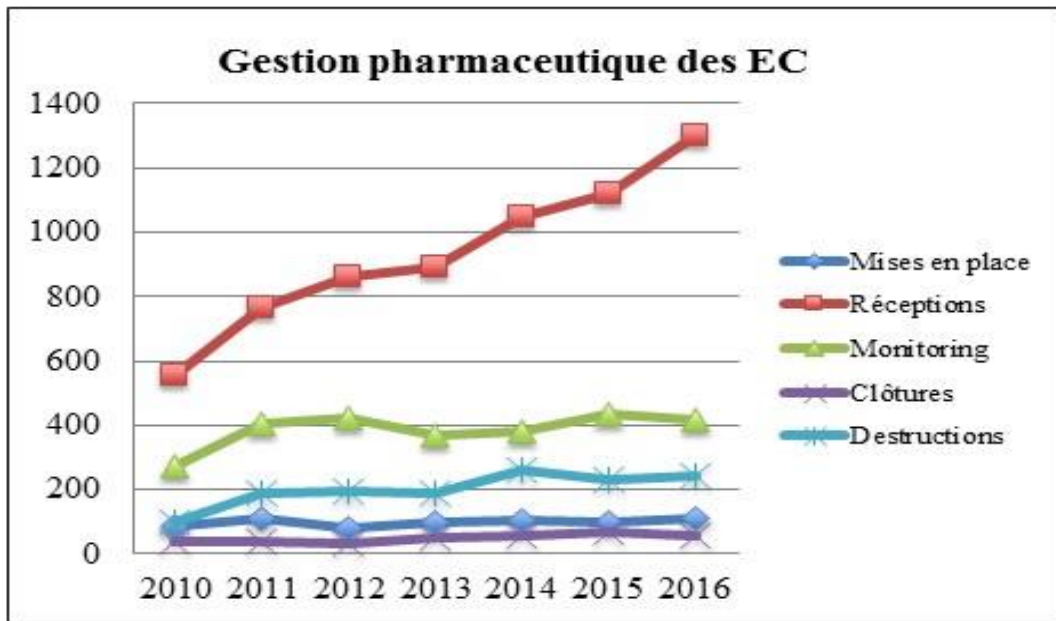


Figure 1 : Principaux indicateurs d'activité et qualité du secteur EC de la PUI Timone

2.5. Ressources humaines et matérielles disponibles au secteur EC de la Timone

Pour assurer la gestion du médicament expérimental, l'équipe pharmaceutique se compose de deux pharmaciens (1,5 ETP), trois internes en pharmacie, deux préparatrices en pharmacie (PPH) et deux externes en pharmacie.

Elle dispose d'un certain nombre de ressources matérielles lui permettant de travailler conformément aux BPC :

- Un espace de stockage dans la chambre froide de la pharmacie, parfaitement délimité et séparé des autres produits de la pharmacie par une grille tenue fermée en permanence, permettant de détenir les médicaments expérimentaux entre +2°C et +8°C. Une centaine d'essais cliniques différents y sont entreposés.

Le secteur EC dispose également de ses propres congélateurs (un congélateur -20°C et un congélateur -80°C) pour les médicaments expérimentaux nécessitant d'être conservés congelés.

- Un stockeur Kardex[®] disposé sur deux étages du bâtiment de la Pharmacie, entièrement sécurisé et à accès restreint par code personnel. Il contient l'ensemble des dossiers des EC ouverts sur le centre ainsi que les stocks de produits expérimentaux devant être stockés à température ambiante (+15°C à +25°C).
- Un réseau de sondes et capteurs permettant l'enregistrement en continu des températures au niveau des enceintes de stockage et des zones de travail du secteur EC. Il est géré informatiquement par le logiciel Thermocontrol[®] (logiciel institutionnel de suivi de température).
- Un préparatoire dédié à la réalisation de préparations non stériles.
- Un isolateur stérile, installé dans une Zone à Atmosphère Contrôlée (ZAC), servant à la préparation des médicaments expérimentaux stériles.
- Un logiciel de prescription informatisée de chimiothérapies Chimio[®] commun à tous les sites de l'AP-HM.
- Une base de données appelée « Hygie » (via le logiciel Microsoft Access[®]) regroupant les informations utiles en pratique courante sur chaque étude clinique ouverte sur le centre.

- Une salle de stockage, extérieure à la pharmacie, permettant d'entreposer les dossiers des EC clôturés et archivés ainsi que les médicaments expérimentaux retournés à la pharmacie en attente de monitoring par l'ARC promoteur.

La préparation des chimiothérapies est réalisée par l'Unité de Reconstitution Centralisée ONCOPHARMA (URC).

2.6. Instauration d'une démarche qualité appliquée au secteur EC

L'arrêté du 06 Avril 2011 ⁽³⁷⁾ impose à tout établissement de santé de mettre en place un système de management de la qualité afin de sécuriser au mieux la prise en charge médicamenteuse des patients. Conformément à la législation, un système d'assurance qualité a été développé au secteur EC de l'Hôpital de la Timone. Dès 2011, une procédure de recueil et d'analyse des non conformités a été mise en place afin d'améliorer la sécurisation des actes pharmaceutiques relevant du secteur EC. Son développement s'est poursuivi suite à la collaboration avec le groupe PRISME (Pharmacien Recherche clinique CHU Interrégion Sud Méditerranée). Il s'agit d'un groupe de pharmaciens travaillant au sein des CHU de l'APHM, de Nice, de Nîmes et Montpellier dont le but est de promouvoir des actions d'amélioration et de valorisation des activités pharmaceutiques liées à la recherche clinique. Fin 2012, un groupe de travail s'est constitué afin d'engager une réflexion sur l'élaboration d'une démarche de certification ISO 9001 appliquée au niveau des différents secteurs EC. Ce travail a été réalisé en collaboration avec le groupe « Essais Cliniques » de la Commission des Pharmaciens de CHU (CPCHU). La certification ISO 9001 permet d'attester de la mise en œuvre de moyens destinés à atteindre des objectifs qualité préalablement définis. Elle est délivrée par un organisme certificateur pour une durée de trois ans et peut éventuellement être renouvelée à l'issue de cette période après une nouvelle inspection. Cette démarche est volontaire et a pour but de démontrer que le service répond aux attentes des clients et renforce sa crédibilité. La norme ISO 9001 définit les lignes directrices et les outils indispensables à mettre en place pour mener une politique de management de la qualité efficiente au sein d'une entreprise ou toute autre organisation. Elle est révisée régulièrement, on parle alors de version dont la numérotation correspond à l'année d'actualisation de la norme ⁽⁴¹⁾.

Basé sur les exigences de la norme ISO 9001 version 2008, le travail mené a abouti dès 2013 aux résultats suivants ⁽⁴²⁾:

➤ L'élaboration d'une cartographie des processus commune au niveau interrégional. Elle décrit deux processus de management, quatre processus supports et un processus métier. Les différentes étapes du processus métier reprennent l'ordre chronologique du déroulement d'un EC (Schéma 3). Les éléments d'entrée et de sortie sont inscrits sur la cartographie et sont respectivement la lettre d'intention associé au produit expérimental et l'archivage du dossier de l'EC clôturé. On dénombre au total 8 étapes :

- Initier l'EC
- Approvisionner, Réceptionner, Détenir
- Préparer
- Dispenser
- Gérer les retours et les traitements sortis du stock
- Clôturer l'essai
- Suivre l'activité et Monitorer : il s'agit d'une étape transversale couvrant l'ensemble des autres étapes et du déroulé global d'un EC.
- Transférer un essai clinique

Chaque étape du processus métier se décline en un certain nombre de sous processus auquel sont rattachés un ou plusieurs modes opératoires.

Les deux processus management établis sur la cartographie déterminent la politique qualité et son déploiement en instaurant d'une part un processus de direction (revue de direction) et de l'autre un processus d'amélioration continue (audits, non conformités et réclamations, satisfaction client).

Les quatre processus supports décrivent les ressources nécessaires au bon déroulement et à la pérennité du processus métier. Ils abordent successivement la gestion des ressources humaines (accueil, formation et habilitation), la gestion des ressources matérielles (financement, infrastructures et matériel, achats, etc.), la gestion documentaire et enfin la gestion de la communication et la valorisation du secteur EC.



Evaluation des surcoûts pharmaceutiques de l'EC	S'approvisionner en traitements de l'EC	Préparation des traitements à la PUI	Dispensation des traitements de l'EC	PEC des traitements de l'EC retournés	Clôture de l'EC
Mise en place de l'EC	Réceptionner les traitements de l'EC	Sous-traiter à l'URC les préparations de cytotoxiques		PEC des traitements de l'EC sortis du stock	Archiver le dossier de l'EC
Constitution du dossier de l'EC	Détenir les traitements de l'EC et contrôler les péremptions			Destruction des traitements	Etablir les surcoûts définitifs de l'EC
Formation spécifique du personnel à l'EC	Mettre en quarantaine les traitements de l'EC			Retour au promoteur des traitements	



Schéma 3 : Processus métier « Gestion pharmaceutique d'un essai clinique »

- La refonte du système documentaire dans le but d'harmoniser les pratiques.

Elle a consisté en l'élaboration d'une procédure générale du processus métier qui décrit la gestion et la prise en charge pharmaceutique du médicament expérimental. Depuis 2013, elle s'applique communément à l'ensemble des secteurs EC des CHU représentés au sein du groupe PRISME.

La démarche s'est poursuivie par la réalisation d'un manuel qualité dont l'écriture reprend les différentes étapes décrites sur la cartographie des processus. Ce manuel se compose d'un ensemble de modes opératoires décrivant l'ensemble des activités et processus nécessaires au bon déroulement des activités pharmaceutiques dans le cadre d'un essai clinique. La trame du manuel est commune mais chaque site adapte les différents modes opératoires en fonction des spécificités locales.

- La mise en place d'un certain nombre d'outils qualité communs (indicateurs processus, enquête de satisfaction, audits, etc.) inspirés des travaux du groupe EC du CPCHU.

La démarche d'amélioration de la qualité s'est poursuivie au sein du secteur EC de l'hôpital de la Timone par la réalisation d'une cartographie des risques associée à un plan de gestion des risques en 2016.

2.7. Les outils qualités existants

Pour répondre aux exigences d'un système d'assurance qualité conforme à la norme ISO 9001, un certain nombre d'indicateurs de maîtrise de la qualité ont été institués au secteur EC. Ils ont principalement pour but d'objectiver les pratiques, auditer les processus et recueillir la satisfaction des clients et interlocuteurs principaux.

2.7.1. Indicateurs de suivi des processus

La norme ISO 9001:2008 spécifiait que les objectifs déterminés dans la politique qualité devaient être accessibles et mesurables. Cela implique qu'il a fallu définir une série d'indicateurs pertinents capables de rendre compte de chacun des processus décrits dans la cartographie. La réflexion a été menée à partir du travail réalisé en 2011 par le groupe « Essais Cliniques » du CPCHU. Ce dernier a dressé une liste d'indicateurs quantitatifs ou qualitatifs potentiellement utilisables pour caractériser l'activité et évaluer la qualité d'un secteur EC. Ils ont été classés selon deux critères (pertinence et faisabilité) pour ensuite être retenus ou non (Tableau 1). Les indicateurs de suivi des processus actuellement utilisés au secteur EC de l'hôpital de la Timone s'inspirent des indicateurs « retenus en 2011 » et « pressentis en 2012 » définis par le CPCHU (Tableau 2).

Les résultats des indicateurs sont transmis régulièrement aux membres du personnel afin de les impliquer et les rendre acteurs de la politique qualité menée dans le service. De manière objective, ils permettent d'évaluer l'efficacité du système qualité mis en place et de les confronter aux objectifs du service définis préalablement. La loi HPST de 2009 ⁽⁵⁾ accorde une importance toute particulière aux indicateurs. En effet, depuis cette date, les établissements de santé publics ou privés ont pour obligation de recueillir et d'afficher leurs indicateurs de qualité et de sécurité des soins.

Tableau 1 : Indicateurs présentés en réunion n° 2/11 du 31/03/11 par le groupe « essais cliniques » de la CPCHU

Essai gere*
Mise en place
Réception
Dispensation nominative : nombre d'ordonnances
Dispensation nominative : nombre de lignes
Préparations stériles : nombre d'unités
Préparations non stériles : nombre d'unités
Visite de monitoring
Audit externe
Clôture
QUALITATIFS
<i>Taux d'essai actif en dispensation nominative</i>
<i>Taux d'erreurs de dispensation</i>
<i>Taux d'erreurs de préparation</i>
<i>Taux de formation</i>

INDICATEURS PRESENTIS 2012

Essais actifs avec au moins une dispensation
Audit interne, autoévaluation

INDICATEURS A EVALUER EN 2011

(faisabilité et pertinence) établissements volontaires

Taux d'Information spécifique du patient sur le Bon Usage
<i>Quelle information possible ? Quelles modalités ?</i>
Taux d'erreurs de traçabilité
<i>A identifier parmi les non conformités ?</i>

INDICATEURS NON RETENUS

Inclusion avec au moins une dispensation
Taux d'erreurs de traçabilité
Taux de non-dispensation

Tableau 2 : Indicateurs utilisés en 2016 au secteur EC Timone

Nombre d'essais gérés
VISITES
Mises en place
Visites de pré-sélection / pré-visites
Monitoring
Clôtures
Visite de clôture sur site
DISPENSATIONS / PREPARATIONS
Dispensations nominatives (ordonnances) hors Oncopharma
Lignes chimio validées
Dispensations chimio IV (ordonnances)
Dispensations globales
Préparations stériles et non stériles
Préparations stériles
Préparations non stériles
Réceptions
Destructions
RP
Nombre de protocoles créés sur le logiciel chimio
QUALITE
Audits promoteurs
Audits internes
NC nombre total
NC imputables pharmacie
NC critiques (pour le patient)
NC critiques imputables pharmacie
Nombre de jours de panne chambre froide
Nombre de jours de panne stockeur
Nombre de jours de panne enregistreurs température
Nombre de mises en quarantaine imputables à la pharmacie
VALORISATION
Nombre de thèses encadrées
Nombre d'articles
Nombre de communication orale
Nombre de communication (posters)

2.7.2. Enquête satisfaction promoteur ⁽⁴³⁾

Dans le cadre de sa politique qualité et conformément aux directives développées par la norme ISO 9001, le secteur EC de la Pharmacie de la Timone réalise tous les trois ans une enquête de satisfaction auprès des promoteurs. Le questionnaire proposé s'inspire de celui élaboré par Jabaud *et al* en 2005 ⁽⁴⁴⁾ (Annexe 1). Depuis sa première utilisation en 2008, il a évolué et permis de créer un modèle standardisé employé dans les campagnes d'enquête suivantes (2011, 2014 et 2017). L'enquête s'intitule « Service rendu du secteur EC de la PUI Timone dans la gestion des protocoles de Recherche Biomédicale », elle s'articule autour de cinq rubriques et totalise 33 questions :

- Accueil de la pharmacie de la Timone : 7 questions
- Gestion du stock par la pharmacie, détention, retours : 12 questions
- Dispensation nominative : 4 questions
- Réalisation des préparations nécessaires à l'essai : 7 questions
- Informations sur les médicaments, bon usage, évaluation : 3 questions.

Les questions sont fermées ou nécessitent une réponse numérique comprise entre 1 et 5 (1 correspondant à une insatisfaction majeure et 5 à l'inverse, à une satisfaction optimale).

L'enquête de satisfaction est anonyme, simple, en version papier et se complète en l'espace de trois à cinq minutes par les ARC moniteur ou chefs de projet au moment de leur visite de monitoring ou clôture à la pharmacie. Si un ARC est en charge de plusieurs études pour le compte d'un ou plusieurs sponsors, il ne remplit qu'une seule fois le questionnaire lors de ses venues successives à la pharmacie.

Après dépouillement, le pharmacien est ainsi en mesure d'évaluer la qualité et l'apport du service pharmaceutique rendu dans le cadre de la gestion des EC ainsi que sa perception par le promoteur. Les résultats de l'enquête de satisfaction sont diffusés aux équipes pharmaceutiques, aux clients et éventuellement au sein de l'établissement.

La dernière enquête satisfaction promoteur datant de 2014, une nouvelle campagne a été menée du 1^{er} Février au 30 Avril 2017 auprès de l'ensemble des ARC moniteur venus en rendez-vous de monitoring ou clôture. Un questionnaire leur était systématiquement proposé, à remplir et à déposer dans une urne dédiée avant leur départ

Au final, 97 questionnaires ont été complétés sur la période de trois mois, seul un ARC a refusé de participer. Le taux de réponse est en constante augmentation depuis son instauration (68% en 2008, 83% en 2011, 90% en 2014) pour atteindre quasiment 100% en 2017.

Les résultats obtenus sont en amélioration par rapport aux années précédentes. Quelques remarques peuvent être relevées (Annexe 2):

- Un manque de disponibilité du service pharmaceutique lors des visites des ARC à la pharmacie engendrant une diminution de la satisfaction lors des visites de monitoring. Ce constat s'explique par un sous-effectif en personnel au niveau du secteur EC lors des six mois ayant précédé la période de l'enquête de satisfaction (1 seul interne sur les 3 habituellement présents, et 4 mois avec un seul préparateur au lieu de 2). Toutefois, il convient de relativiser la situation car les notes obtenues restent élevées (supérieures à quatre sur cinq) et cette « insatisfaction » n'est pas retrouvée au niveau des visites de clôture. Le contenu et le déroulement des visites de clôtures sont identiques aux visites de monitoring pour le secteur EC, sauf que la présence du pharmacien est plus souvent requise.
- Un délai d'obtention des certificats pour les destructions sur site jugé trop long par les ARC promoteur (note de 3,7/5).

Les destructions (en dehors d'un retour des médicaments expérimentaux au promoteur) sont organisées par l'intermédiaire d'une entreprise prestataire qui incinère les médicaments à 1200°C pour le compte de l'APHM. Un ramassage des tonnelets (contenant les médicaments expérimentaux) est effectué une fois par mois. Entre la réception de l'autorisation de destruction et la destruction réelle des produits expérimentaux, il y a donc un délai incompressible de 2 à 3 mois. Les modalités de l'étape de destruction sont évoquées, par le pharmacien, au moment de la mise en place de l'essai avec le sponsor.

- Une grande majorité des ARC promoteur interrogés n'avaient jamais rempli ce questionnaire (en 2014) et n'avaient pas réalisé la mise en place de l'étude. Cela s'explique par la rotation fréquente des ARC moniteur sur les différents protocoles, en moyenne tous les ans.
- L'échelle de notation utilisée pour répondre aux questions peut être également sujette à discussion. En effet, le choix d'une échelle allant de 1 à 5 renforce le choix de la facilité qui consisterait à choisir la réponse intermédiaire (3) en cas d'hésitation. A l'inverse une échelle de 1 à 4 oblige l'ARC promoteur à répondre et se positionner en faveur d'une orientation plutôt favorable ou inversement.

2.7.3. Enquête de satisfaction investigateurs et TEC

Dans un objectif d'amélioration de la qualité du service rendu par le secteur de la pharmacie Timone, une enquête de satisfaction a été réalisée pour la première fois en 2017 à destination de l'ensemble des investigateurs et des TEC de l'établissement. Le questionnaire proposé a été construit à partir de celui suggéré par Jabaud et al ⁽⁴⁴⁾ (Annexe 3). Il comprend 5 items et regroupe au total 20 questions réparties comme suit :

- Mise en place de l'essai : 4 questions
- Gestion du stock par la pharmacie, approvisionnement, détention : 4 questions
- Dispensation nominative : 3 questions
- Réalisation des préparations et/ou reconstitutions nécessaires à l'essai : 1 question
- Divers : 8 questions

Contrairement au questionnaire promoteur précédemment évoqué, il s'agit d'un questionnaire informatique construit à l'aide du logiciel d'enquêtes institutionnel Modalisa[®]. Une fois conçu, il a été déposé sur l'un des serveurs informatiques de l'AP-HM puis un lien d'accès a été créé afin de pouvoir répondre à l'enquête. Le format informatique a été retenu pour plusieurs raisons :

- Il permet de solliciter facilement l'ensemble des intervenants (investigateurs et TEC) sans avoir besoin d'un contact direct avec chacun d'entre eux. Le questionnaire est envoyé par mail et les réponses collectées au niveau d'un serveur informatique de l'AP-HM.
- Il est totalement, anonyme, accessible de l'hôpital comme de l'extérieur par l'intermédiaire d'une boîte mail et permet un gain de temps important : le questionnaire se remplit en deux minutes.

L'enquête de satisfaction s'est déroulée du 28 Février au 15 Mai 2017, soit pendant onze semaines. Un mail explicatif contenant le lien d'accès au questionnaire a été envoyé par le pharmacien à l'ensemble des TEC intervenant sur le centre (51 personnes) ainsi qu'à l'ensemble des médecins désignés comme investigateurs dans l'un des EC ouverts à la pharmacie (environ 120 personnes). Deux relances par mail ont été effectuées à la quatrième puis à la huitième semaine de l'enquête. Au final, 75 questionnaires ont été remplis par respectivement 41 TEC et 34 médecins investigateurs.

Il en ressort quelques remarques intéressantes (Annexe 4) :

- la majorité des interlocuteurs interrogés souhaiterait une rencontre concomitante avec la pharmacie lors de la mise en place de l'essai sur le centre.
- Un manque de disponibilité du pharmacien
- Un délai de mise à disposition du médicament expérimental jugé trop long.
- Plus spécifiquement pour les investigateurs, un manque d'information lors de la réception des produits dans une nouvelle étude et un délai non satisfaisant pour la mise à disposition de la documentation d'un nouvel essai (ordonnance, protocole chimio, etc.)

Un compte rendu de l'ensemble des résultats sera fourni aux investigateurs et TEC ainsi que les mesures d'améliorations prises par la PUI afin de répondre au mieux à leurs attentes.

Malgré la pertinence des remarques, des améliorations devront être apportées tant sur le fond que la forme lors de la prochaine enquête prévue dans deux ans. En effet, la participation a été inférieure à ce qui était attendu chez les investigateurs. Cela peut s'expliquer par plusieurs raisons :

- L'enquête satisfaction investigateur et TEC a été lancée sur une période où deux autres questionnaires informatiques d'un même genre ont été proposés (enquêtes menées par l'AP-HM auprès du personnel de l'institution). La multiplication des sollicitations pour répondre à ces enquêtes a certainement entraîné un désintérêt auprès des interlocuteurs.
- Le nombre de médecins investigateurs sollicités était trop important. Le choix fait consistait à interroger l'ensemble des investigateurs déclarés dans tous les essais ouverts sur le centre. Or un certain nombre d'entre eux ne prescrivent quasiment jamais voire n'ont jamais prescrit dans ces études. Pour les enquêtes futures, seuls les investigateurs ayant prescrits dans l'année précédente et en cours seront sollicités afin d'augmenter le taux de réponse au questionnaire.
- Dans la forme même du questionnaire, le choix de réponse sera revu et complété avec l'ajout d'une modalité supplémentaire (Non Applicable) afin que les interlocuteurs ne se sentent pas obligés de répondre à la question. Ceci sera réalisé dans le but d'augmenter la pertinence des réponses obtenues.
- Le questionnaire proposé était commun aux investigateurs et aux TEC. Il apparaît d'après quelques retours de la part d'investigateurs que le contenu de certaines questions était plus spécifique au travail du TEC d'où une certaine difficulté pour eux d'y répondre. Une réflexion sera menée pour statuer sur le fait de garder un questionnaire commun en y reformulant certaines questions ou bien de réaliser deux questionnaires bien distincts.

2.7.4. Recueil des non conformités et des réclamations

Depuis 2011, une procédure de recueil des non conformités et des réclamations est appliquée au secteur EC de la PUI Timone. Une non-conformité (NC) est par définition un écart par rapport à une procédure, à un processus défini ou une spécification d'un produit. Dans la plupart des cas, elle est identifiée par l'équipe pharmaceutique. Le nombre de NC relevé au secteur EC est en augmentation chaque année (415 NC en 2014, 425 NC en 2015, 463 NC en 2016). A première vue, on peut penser qu'il s'agit du reflet de la dérive des processus appliqués au secteur EC mais c'est plutôt le fruit de la sensibilisation de l'équipe pharmaceutique à l'importance de la qualité au sein des essais cliniques. Le pharmacien responsable analyse chacune des NC déclarées afin d'en identifier les causes puis de décider de la mise en place ou non d'une mesure d'amélioration. Le recueil des NC se fait à l'aide d'une fiche de déclaration des NC conçue au sein du service et adaptée au processus métier mis en place (Annexe 5).

La réclamation est, quant à elle, l'expression d'une insatisfaction au sujet d'un produit ou d'un processus, adressée à une entreprise ou un service. Elle émane du client qui attend une solution ou une réponse à son problème de la part de l'entreprise. Une fiche réclamation a été créée sur la base de celle des non conformités (Annexe 6). Elle est en permanence disponible au niveau du secteur EC. L'ensemble des NC et réclamations ainsi que les différentes mesures d'amélioration apportées sont regroupées dans un tableau récapitulatif Excel® de suivi.

2.7.5. Réalisation d'audits internes propres au secteur EC

Conformément aux exigences de la norme ISO 9001, l'entreprise se doit de réaliser régulièrement des audits internes afin de vérifier l'adéquation entre les faits observés dans la réalité et les processus définis comme standards (référentiels). Un audit est entrepris sur la base d'un plan d'audit qui décrit le cadre et le contexte de l'audit et en fixe ses objectifs. Il n'a pas vocation à sanctionner mais au contraire à faire progresser les pratiques et le personnel. Il fait appel à un ou plusieurs auditeurs qui, de manière totalement objective, relatent les faits observés et posent si besoin des questions dans le but d'éclaircir certaines interrogations. Par conséquent, un auditeur ne peut auditer des activités réalisées par ses propres soins. Pour mener correctement cet exercice, les auditeurs s'aident d'une grille d'audit. Au final, ils remettent l'ensemble de leurs observations et conclusions sous la forme d'un rapport d'audit qui sert de point de départ aux discussions et à d'éventuelles actions correctrices.

2.7.5.1. Audits de dossiers d'essais cliniques

Chaque essai clinique ayant fait l'objet d'une mise en place sur le centre dispose d'un dossier, que l'essai soit encore ouvert, fermé ou clôturé. Ce dossier contient l'ensemble des documents réglementaires obligatoires regroupés dans un dossier administratif auquel s'ajoutent la documentation utile à la gestion de l'essai ainsi que les dossiers des différents patients inclus. Une fois par an, un audit des dossiers des EC est réalisé sur une période d'un mois. Il consiste, à l'aide d'une grille d'audit, à vérifier la présence de l'ensemble des documents décrits précédemment. L'évaluation porte sur dix dossiers EC sélectionnés au hasard par l'auditeur (Annexe 7). La sélection doit impérativement faire apparaître :

- 2 dossiers « étude chez l'adulte » ouverts parmi les derniers mis en place (datant de moins d'un an).
- 2 dossiers « étude chez l'adulte » ouverts entre 1 et 3 ans auparavant.
- 2 dossiers « étude chez l'enfant » ouverts.
- 2 dossiers fermés en attente de réception de la lettre de clôture.
- 1 dossier « étude matériel » ouvert.
- 1 vieux dossier adulte encore ouvert (datant de plus de 3 ans).

En cas de tirage au sort d'un dossier EC ayant fait l'objet d'un audit dans les trois dernières années, celui-ci est conservé et un onzième dossier est rajouté dans l'audit.

Depuis l'instauration de ce type d'audit (2014, 2016 et 2017), les résultats ont connu une nette amélioration. On note pour l'audit réalisé en Mai 2017:

- une amélioration de la description du médicament expérimental et des modalités de dispensation dans les fiches Hygie.
- Une amélioration sur la présence dans les dossiers des documents réglementaires tels que l'attestation d'assurance à jour.

2.7.5.2. Audits du processus réception

Pour garantir un stock suffisant en médicaments expérimentaux sur le centre, les différents sponsors adressent régulièrement des réassorts au secteur EC. Chaque année, plus de 1200 réceptions sont ainsi traitées par l'équipe pharmaceutique. Un MO de réception des produits expérimentaux permet de prendre en charge correctement ces livraisons en assurant un

stockage, une traçabilité et une gestion administrative conformes aux BPC. Cette étape du processus métier est chronophage et interrompue à de nombreuses reprises pour effectuer des tâches prioritaires (préparation, validation de chimiothérapies, dispensation de médicaments expérimentaux). En Juin 2017, un premier audit « Réception » a été mené pour s'assurer de l'absence de dérives sur ce processus. Une grille d'audit a pu être élaborée à partir du mode opératoire en vigueur (Annexe 8).

On relève entre autres les écarts suivants :

- L'absence de vérification systématique de la présence de l'autorisation d'importation délivrée par l'ANSM lors dans la plupart des réceptions auditées.
- Un cas de non déclaration d'une NC lors de l'absence d'un certificat de libération de lot dans la réception.

2.7.6. Elaboration d'un plan de gestion des risques (PGR) ⁽⁴⁵⁾

En 2016, une réflexion sur la gestion des risques associée aux essais cliniques a été menée sur l'AP-HM. Cette initiative s'inscrit dans le projet d'obtention d'une certification ISO 9001 sur l'ensemble des sites de l'institution. L'objectif principal est de garantir une gestion sécurisée et maîtrisée des médicaments expérimentaux depuis la mise en place jusqu'à la clôture de l'essai clinique. Une cartographie des risques a été élaborée à partir de la méthode AMDEC. Il s'agit d'une méthode d'analyse *a priori* des risques rigoureuse et quantitative s'appuyant sur un raisonnement inductif (causes - conséquences). Il s'agit d'identifier les modes de défaillances (« ce qui pourrait mal se passer ») pouvant survenir au cours d'un processus analysé puis d'en définir les causes et leurs conséquences. Pour chaque mode de défaillance identifié, on calcule un indice de criticité selon trois paramètres : l'occurrence de survenue du dysfonctionnement, sa détectabilité et la gravité de ses conséquences. Des mesures sont ensuite prises afin de prévenir ou d'en contrôler les effets puis un indice de criticité résiduelle est calculé pour juger de l'impact des mesures d'amélioration.

Ce travail a permis de mettre en évidence 123 modes de défaillance sur l'ensemble du processus métier dont 25 jugés inacceptables (indice de criticité supérieur ou égal à 96) et nécessitant la mise en place de mesures d'amélioration (Figure 2).

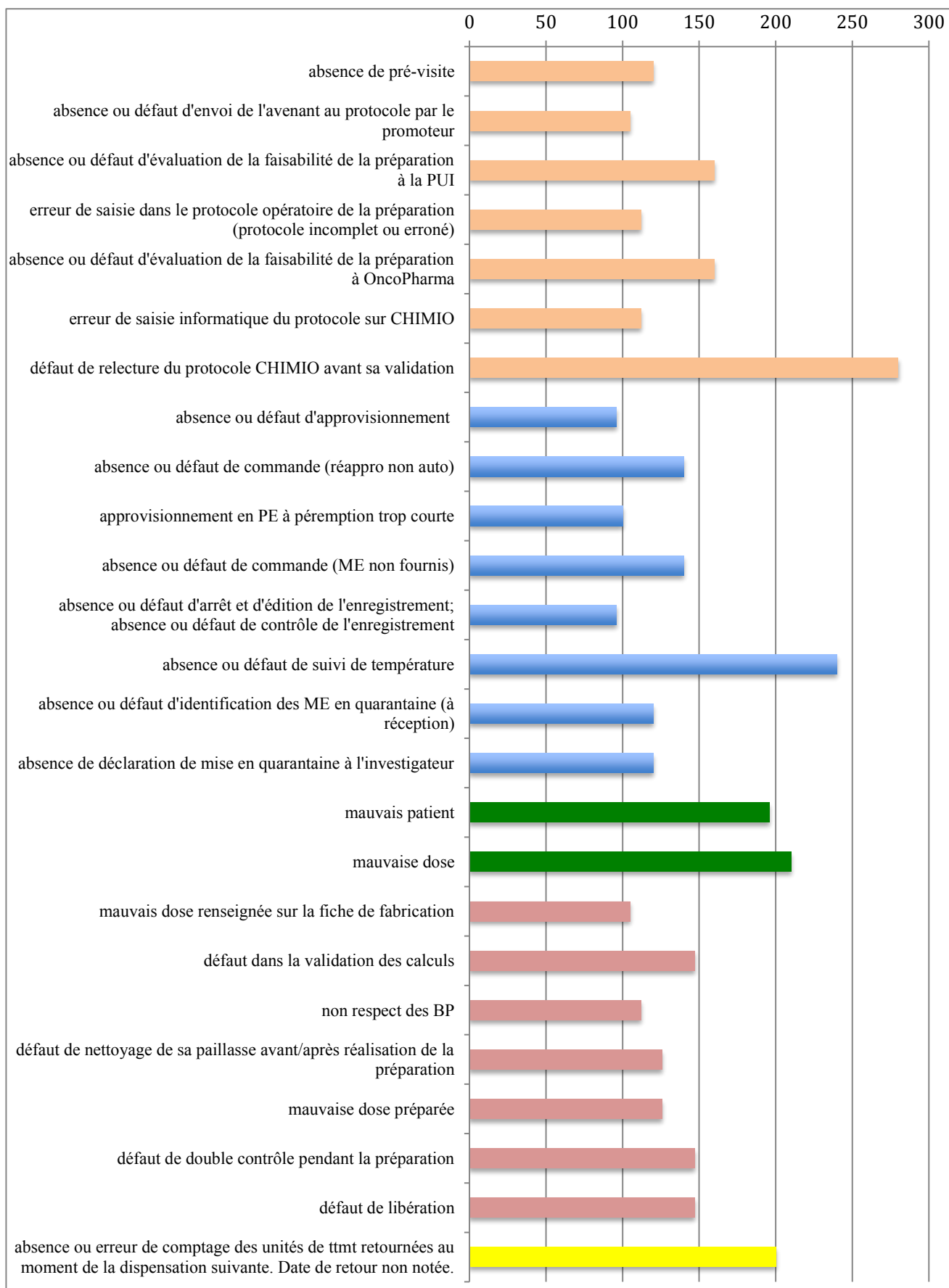


Figure 2 : 25 modes de défaillance nécessitant la mise en place de mesures d'amélioration

3^{ème} PARTIE : APPLICATION DU LEAN MANAGEMENT AU SECTEUR ESSAIS CLINIQUES : NOUVELLE APPROCHE QUALITÉ

1. Constat et point de départ de la démarche

Conformément aux objectifs et à la volonté de l'AP-HM ⁽⁷⁾, les projets de recherche impliquant la personne humaine sont en constante augmentation sur les différents sites hospitaliers et notamment sur l'hôpital de la Timone. Une centaine de nouveaux essais cliniques sont ainsi ouverts et mis en place chaque année au niveau de notre établissement occasionnant une augmentation non négligeable de l'activité du secteur EC de la pharmacie Timone. Dans un contexte général de maîtrise des coûts et des ressources au niveau hospitalier, ce surcroît d'activité ne peut être endigué par une augmentation du personnel. De plus, le service EC nécessite la présence en permanence de trois internes en pharmacie pour pouvoir fonctionner correctement. Or depuis l'Arrêté du 20 Février 2015 ⁽⁴⁶⁾ instaurant l'inadéquation entre le nombre d'internes et le nombre de postes proposés à chaque semestre (règle des 107%), il est impératif d'envisager la possibilité d'observer une ou plusieurs vacances sur les postes proposés au secteur EC. A terme, la variabilité en personnel peut donc avoir un impact considérable sur les activités pharmaceutiques réalisées.

D'autre part, dans la recherche biomédicale peut être plus qu'ailleurs, l'exigence qualité est un prérequis indispensable pour garantir une sécurité d'emploi du médicament expérimental au patient. La législation en vigueur tend à responsabiliser l'ensemble des acteurs en instaurant des obligations croissantes en termes de maîtrise des risques et de qualité des soins. L'augmentation de la charge de travail ne peut donc se faire au détriment de la qualité de la gestion pharmaceutique.

Une fois le constat posé, il a fallu envisager une solution permettant d'optimiser le processus métier appliqué au niveau du secteur EC afin de :

- Prendre en charge l'accroissement du nombre d'essais cliniques effectués par la pharmacie.
- Pallier le manque de ressources en tout genre (matérielles et humaines).
- Maintenir un système qualité efficient conforme d'une part aux directives législatives et réglementaires et d'autre part aux attentes des « clients ».

- Libérer du temps pharmacien pour les étapes à risques telles que les étapes de préparation et de dispensation des médicaments expérimentaux.
- Diminuer l'impact du manque de personnel en fluidifiant les activités pharmaceutiques.

Au final, l'approche par le Lean management a été retenue. Le secteur EC est un service innovant et composé d'une équipe pharmaceutique dynamique pouvant s'appuyer sur une culture qualité déjà acquise afin de relever ce défi. L'implication du personnel est primordiale tant du point de vue de la méthode que des résultats car il s'agit de lui faire adhérer in fine aux changements proposés.

2. Matériel et méthodes

Le travail s'est organisé en plusieurs étapes. Tout d'abord, l'ensemble de l'équipe pharmaceutique a été sensibilisé au Lean management au cours de plusieurs réunions hebdomadaires du secteur EC afin de présenter la démarche (l'esprit LEAN), les objectifs ainsi que la méthode qui sera utilisée. Ces échanges ont eu lieu en amont de la mise en place du Lean Management soit fin Mai 2017. Ils ont permis de lever les doutes et interrogations de chacun et de clarifier leurs rôles.

La méthode proposée consistait à revoir, sous une approche de Lean Management, l'intégralité du processus métier ainsi que certains des processus support et de management associés, décrits dans la cartographie des processus. Elle s'est articulée autour d'une succession de réunions « Lean » (assimilables aux chantiers *Kaizen*) espacées les unes des autres de dix jours en moyenne et s'étalant sur une période de deux mois (Juin et Juillet 2017).

Le processus métier a été pris comme fil conducteur pour définir le nombre de réunions ainsi que les sujets et thèmes abordés lors des différents chantiers. Initialement, quatre créneaux horaires de trois heures en après-midi ont été fixés auxquels a été ajouté un cinquième créneau de « secours » pour pallier un éventuel dépassement de temps. Au final, ils ont tous été utilisés. Ces réunions « Lean » ont eu pour thème :

- Réunion n°1 → Initier et Clôturer un EC ; Processus support tels que Thermocontrol®, Kardex® ; Organisation des locaux (16/06/2017)
- Réunion n°2 → S'approvisionner, Réceptionner, Mettre en Quarantaine (23/06/2017)
- Réunion n°3 → Préparer et Dispenser (05/07/2017)

- Réunion n°4 → Détenir, Organisation du poste de travail, Lean Informatique, Agenda standard des externes (11/07/2017)
- Réunion n°5 → Suivi et monitoring des EC (18/07/2017)

Elles se sont déroulées au niveau de la salle de staff de la Pharmacie ou bien directement sur le terrain au niveau du secteur EC dès que cela était nécessaire.

L'ensemble des échanges a été enregistré à l'aide d'un dictaphone afin que chacun puisse discuter librement sans se soucier de prendre des notes. Ces enregistrements ont fait l'objet d'un compte rendu écrit détaillé après chaque réunion reprenant les discussions et les décisions prises.

Pour que les mesures d'amélioration décidées ne restent pas à l'état de simple idée, elles devaient être instaurées dans la semaine suivant la prise de décision. Chaque nouvelle réunion « Lean » débutait par un état des lieux sur leur avancement.

En amont, pour que les discussions soient constructives, l'ensemble du personnel devait reprendre connaissance des modes opératoires des différentes étapes du processus métier étudiées pendant la réunion. Les différentes enquêtes de satisfaction et audits réalisés depuis le début de l'année 2017 associés à l'ensemble des outils qualité définis précédemment permettaient de prendre connaissance du *Gemba*. Le format de ces réunions Lean a repris le format en trois étapes des chantiers *Kaizen* :

- une phase de préparation consistant à fixer le cadre de la discussion et nos objectifs, à définir les données pertinentes (à partir de nos propres indicateurs qualité, non conformités, enquêtes de satisfaction, etc.), à choisir les outils « Lean » adaptés ou si besoin d'en créer pour stimuler les futurs échanges, et à réfléchir au déroulement de la réunion.
- Une phase de discussion lors des réunions « Lean » animées par le Dr Bénédicte DELUCA-BOSC et moi-même visant à élaborer des mesures d'amélioration.
- Une phase d'application et de suivi des actions au niveau du secteur EC.

Le groupe de travail était constitué de deux pharmaciens, le Dr Bénédicte DELUCA-BOSC et le Dr Marjorie ROUDOT, de deux préparatrices en pharmacie (PPH) Madame Stéphanie GALIAY et Madame Audrey COMBES, de quatre internes en pharmacie étant actuellement ou ayant été au secteur EC, Monsieur Geoffroy MAQUIN, Monsieur Jordan COURREGE, Monsieur Quentin BESCHERAS et moi-même, ainsi que deux externes en pharmacie Monsieur Thomas DI MASCIO et Madame Julie FUCINI.

3. Réunion « Lean » N°1

Chaque réunion « Lean » est structurée autour d'une ou deux étapes du processus métier divisées en sous étapes sur lesquelles l'approche Lean est déclinée. La première séance avait pour but de revoir collectivement les processus « Initier un EC » et « Clôturer un EC ». Il s'agit de la première et dernière étape de la gestion d'un essai clinique. Dans cette partie, devaient être abordés successivement la gestion des surcoûts, la mise en place d'un EC ainsi que les deux processus support du stockeur (Kardex[®]) et des sondes d'enregistrement des températures (Thermocontrol[®]).

➤ *La gestion des surcoûts*

Elle concerne uniquement le pharmacien responsable du secteur EC et la DRCI. Le reste du personnel n'est pas impacté par la gestion financière des EC. Il existe une procédure opérationnelle au sein du manuel qualité et celle-ci est appliquée par l'ensemble des intervenants. Elle ne nécessite donc pas d'être remise à jour. En pratique, le pharmacien est sollicité par la DRCI pour :

- Créer la partie pharmacie de la grille de surcoût de la convention unique lorsque le centre dans lequel il officie est choisi comme centre coordonnateur d'un EC par un sponsor.
- Valider la partie pharmacie de la grille de surcoût du centre coordonnateur lorsque le centre dans lequel il officie est un centre associé
- Réaliser un décompte des activités pharmaceutiques réalisées dans le cadre d'un EC afin de facturer annuellement ou en fin d'étude les actes pharmaceutiques au promoteur

Lors de la mise en place du Lean management, nous avons délibérément choisi de ne pas interroger la DRCI par un questionnaire de satisfaction bien qu'il s'agisse d'un interlocuteur au niveau local. Tout d'abord cela aurait concerné un petit nombre de personnes (estimé à six interlocuteurs travaillant au sein du même service). La seule question qui semblait pertinente concernait le délai de réponse de la pharmacie à propos des grilles de surcoûts. L'organisation et la collaboration actuelle fonctionnent correctement, la pharmacie répondant aux sollicitations de la DRCI dans les plus brefs délais. De plus aucune question de l'enquête de satisfaction promoteur n'aborde le sujet des surcoûts. Les promoteurs sont interrogés indirectement par l'intermédiaire des ARC moniteur se déplaçant à la Pharmacie pour des visites de monitoring

ou de clôture. Or en pratique, ce ne sont pas ces personnes qui sont en charge des aspects financiers de l'EC mais plutôt des branches spécifiques des CRO ou des industriels dont la mission consiste à réaliser les contrats avec les centres investigateurs. L'intérêt de questions portant sur la gestion des surcouts était donc limité. Au final, cette étape a peu retenu notre attention.

➤ *La mise en place d'un essai clinique*

Lors de l'initiation d'un nouvel EC, le promoteur réalise une mise en place (MEP) de l'essai au niveau du centre investigateur dans le service clinique concerné ainsi qu'à la pharmacie. Il est rare qu'elle soit réalisée simultanément. Ces visites consistent à présenter l'essai (médicaments à l'étude, objectifs, etc.), à former l'ensemble des intervenants au protocole et à s'assurer que les documents administratifs indispensables au démarrage et au bon déroulement de l'étude sont présents. En ce qui concerne la pharmacie, l'ARC moniteur planifie un rendez-vous qui peut être soit physique soit téléphonique avec le pharmacien pour présenter l'essai et discuter des modalités de gestion pharmaceutique à mettre en place. La MEP est réalisée dans le bureau du pharmacien sur une durée n'excédant pas une heure. Le pharmacien s'assure de récupérer l'ensemble des documents réglementaires, remplit une fiche Hygie, (base de donnée Access[®] du secteur EC), qui regroupe l'ensemble des informations indispensables à la gestion de l'essai et prépare les documents spécifiques de l'étude, notamment l'ordonnance. En effet, dans notre centre, le modèle d'ordonnance proposé par le sponsor n'est jamais utilisé, une ordonnance type est adaptée pour chaque étude après la mise en place il en est de même avec d'autres documents qui seront utilisés dans l'essai, comme les formulaires de comptabilité ou les fiches de fabrication. Le pharmacien est accompagné d'un membre du secteur EC (PPH ou internes en pharmacie) lors des MEP. Notre manuel qualité dispose d'un mode opératoire qui relate les différents points à aborder lors d'une mise en place d'un EC. Ce standard a été testé récemment par un interne en pharmacie afin de vérifier si le déroulé décrit dans la procédure respectait bien la réalité. L'exercice s'étant avéré concluant, il a donc été décidé, après relecture complète, de ne pas apporter de modifications à ce mode opératoire.

Un promoteur peut également décider d'organiser une pré-visite ou pré-sélection sur le centre. Elle se déroule avant la signature de la convention, voire même avant la soumission au CPP ou le dépôt du dossier de demande d'autorisation d'essai clinique à l'ANSM. Ce type de visite est très apprécié par le sponsor. Elle lui permet de prendre connaissance du fonctionnement de la pharmacie et du service clinique et diminue ainsi le temps de mise en place de l'essai s'il décide

d'ouvrir l'essai au niveau du centre. En effet, toutes les pré-visites ne présagent pas systématiquement l'ouverture de l'essai dans le centre mais c'est le cas dans 70 à 80% des cas.

Au niveau des indicateurs de suivi de processus, la Pharmacie réalise en moyenne une centaine de MEP par an (103 en 2014 ; 99 en 2015 ; 108 en 2016). En parallèle, le nombre de pré-visites a considérablement augmenté sur les dernières années provoquant un impact direct et concret sur le temps pharmacien (45 en 2014, 47 en 2015 et 74 en 2016). Pour le début de l'année 2017, il y a déjà eu autant de pré-visites réalisées que de MEP.

De plus, nos indicateurs d'activité actuels ne nous permettent pas de distinguer les EC mis en place entre eux. Il serait intéressant de pouvoir différencier les EC avec ou sans préparation. En effet, les EC avec une préparation associée nécessitent un travail du pharmacien important et chronophage. Il peut s'agir de la réalisation de protocoles de chimiothérapie sur le logiciel Chimio[®] ou encore de la création de protocoles papier de préparation destinée à être réalisés par le personnel du secteur EC. Pour 2017, deux nouveaux indicateurs seront créés pour distinguer les EC nécessitant ou non une préparation et un autre pour distinguer les EC avec chimiothérapie ou avec une préparation à réaliser par le secteur EC.

Les différentes enquêtes de satisfaction ont permis de cerner les attentes de chacun des interlocuteurs de la Pharmacie (ARC promoteur, investigateurs et TEC) et ainsi relever un certain nombre de remarques pertinentes concernant le déroulement des MEP à la pharmacie. Elles s'appuient sur :

- Les questions 1 à 7 du questionnaire papier « Promoteur » regroupées dans un item dénommé « Accueil de la Pharmacie de la Timone ». Pour rappel, 98 questionnaires ont été remplis en l'espace de 3 mois, et aucun questionnaire n'a été écarté.
- Les questions 1 à 4 du questionnaire informatique « Investigateur et ARC service » qui concernent la mise en place des EC à la pharmacie. 75 questionnaires complétés sur 11 semaines. Aucun questionnaire n'a été rejeté.

Après analyse des réponses des ARC moniteur, quatre observations importantes peuvent être soulignées (Annexe 2). Pour commencer, la quasi-totalité des promoteurs juge utile de rencontrer la pharmacie pour la MEP d'un essai (Question 1 ; 91/98 réponses affirmatives). Il est donc acquis que la pharmacie est dorénavant un acteur incontournable de la recherche impliquant la recherche humaine. Pour approfondir le sujet, nous leur avons demandé si une rencontre investigateur-pharmacien serait judicieuse (Question 2). Les trois quarts des

personnes interrogées y sont favorables pour diverses raisons (synchronisation entre le service clinique et la Pharmacie, partage des difficultés rencontrées par chacun lors d'un essai complexe, définition des rôles de chaque intervenant, etc.).

Du point de vue de la pharmacie, les MEP communes sont chronophages et peu efficaces car la partie sur le médicament expérimental est généralement survolée, les ARC et investigateurs s'attardant généralement sur des considérations cliniques qui concernent peu ou pas la gestion pharmaceutique de l'EC.

Les sponsors interrogés sont satisfaits de la gestion des documents et de l'exhaustivité des données contenues dans les dossiers pharmacie en rapport avec leurs études ouvertes sur le centre (Question 6 ; note : 4,5/5).

Enfin de manière générale, ils regrettent un manque de disponibilité du service pharmaceutique lors de leurs différentes visites sur le site (Question 4 et Question 7 relatives à la qualité des visites de monitoring et à la disponibilité lors des visites sur site).

Concernant le questionnaire investigateur et ARC service (TEC), les résultats diffèrent entre ces deux types d'acteurs (Annexe 4). Tout d'abord, les investigateurs et TEC sont d'accord sur deux points : ils sont favorables à l'organisation de MEP commune (Question 1 ; respectivement 23/34 de réponses affirmatives et 30/41 de réponses affirmatives) et déplorent un manque général de disponibilité du pharmacien (Question 2 ; note de 3,8/5 quelle que soit la fonction). Ils justifient la nécessité de MEP communes sur les mêmes critères évoqués précédemment par les ARC moniteurs. Le manque de personnel et le nombre important d'études ouvertes sur le centre (320 études ouvertes) permettent en grande partie d'expliquer le peu de disponibilité de l'équipe pharmaceutique.

Leur avis divergent sur les questions des délais de mise à disposition des documents de l'étude et des délais de saisie des protocoles de chimiothérapie par le pharmacien (Questions 3 et 4). Les TEC sont satisfaits du travail réalisé (respectivement des notes moyennes de 4,3/5 et 4,4/5). A l'inverse, les investigateurs font part d'une insatisfaction pour ces mêmes questions (notes moyenne de 3,7/5 et 3,4/5). Toutefois, il convient de relativiser la situation. En effet, l'envoi des documents de l'étude (ordonnance notamment) par le pharmacien se fait directement aux TEC car ce sont eux qui gèrent la gestion administrative de l'essai dans le service. Les investigateurs sont donc informés indirectement par le biais des TEC. La problématique des délais de saisie des protocoles de chimiothérapie est tout autre. Les investigateurs ne sanctionnent ici pas le fait que les protocoles ne soient pas saisis mais plutôt qu'ils ne soient pas actifs dans le logiciel Chimio[®] ne leur permettant donc pas de pouvoir inclure les patients

dans le protocole de chimiothérapie désiré. Dans la procédure actuellement en vigueur, l'activation d'un protocole de chimiothérapie nécessite une triple validation par trois acteurs différents. Une première validation est réalisée par le pharmacien du secteur EC après avoir créé le protocole et contrôlé les informations saisies, par un deuxième pharmacien du secteur (mesure d'amélioration suite à l'élaboration du plan de gestion des risques ⁽⁴⁵⁾). Ensuite, l'un des investigateurs déclarés sur l'étude doit valider le protocole. Enfin l'activation définitive intervient lorsque l'un des pharmaciens de l'URC valide à son tour. Cette procédure n'a pas vocation à être modifiée car elle permet un triple contrôle censé garantir une sécurité optimale pour le patient.

Chacun des interlocuteurs impliqués dans un EC a donc des attentes spécifiques envers la MEP d'un essai. Elles peuvent se résumer de la façon suivante :

- L'ARC moniteur souhaite disposer d'un espace d'accueil (pour pouvoir réaliser sa présentation), avoir un pharmacien disponible le même jour que l'investigateur (signature de la documentation réglementaire, réponses favorables à toutes les exigences formulées par le promoteur) et ne pas être mis en difficulté par les questions du pharmacien.
- L'investigateur, de son côté, souhaite inclure le plus rapidement des patients dès que la MEP a été réalisée et la convention signée. Cela passe donc par une mise à disposition la plus rapide possible des documents de l'étude (ordonnance, protocole de chimiothérapie, etc.), et du médicament expérimental de la part de la pharmacie. Il souhaite une définition claire des rôles de chacun et une disponibilité du pharmacien pour l'aider à prescrire conformément au protocole de recherche clinique.
- Le TEC est dans une position d'attente vis-à-vis de la pharmacie. Il souhaite des informations sur le circuit pharmaceutique défini (modalités de dispensation, particularités de l'étude) et disposer des documents de l'essai (en particulier l'ordonnance spécifique formatée par le pharmacien).
- L'approche de la pharmacie est quant à elle plus « pratico-pratique » : lors de la MEP, l'ARC moniteur doit fournir une information claire et exacte sur les modalités de gestion de l'EC ainsi que sur le circuit du médicament expérimental. Il doit également donner la liste des contacts utiles au bon déroulement de l'étude. Cette façon de procéder a tendance à reléguer au second plan la présentation du rationnel et des objectifs de l'étude.

Dans le but de satisfaire au mieux les interlocuteurs de la pharmacie, des mesures ont été entreprises pour améliorer la qualité des prestations proposées :

- Une réorganisation du bureau du pharmacien responsable a été menée pour permettre un meilleur accueil des ARC promoteur lors des visites de MEP en parallèle de celle menée au niveau des locaux (exposée par la suite).
- L'envoi d'un mail récapitulatif de la MEP, au TEC et à l'investigateur principal, sous forme de quelques informations primordiales concernant l'étude. Il comprend en pièce jointe les documents de l'étude (ordonnance).

Le recueil des non conformités au niveau du secteur EC a permis de distinguer deux grands types de déviations sur cette étape du processus métier :

- l'absence de documents réglementaires indispensables à l'ouverture de l'essai dans le centre. Cela a pour conséquence de retarder les inclusions dans l'EC. Ces NC sont déclarées par le pharmacien responsable du secteur EC mais ne sont actuellement pas déclarées de façon assidue.
- l'inexactitude des informations communiquées au moment de la MEP par l'ARC moniteur. Cela peut engendrer des erreurs de dispensation et une perte de temps due à la recherche des informations dans le protocole. Ces NC sont déclarées par l'ensemble du personnel habilité du secteur EC.

Afin d'y remédier, un certain nombre de mesures d'amélioration ont été décidées lors de cette réunion Lean 1 :

- la création d'une fiche standardisée reprenant l'ensemble des documents présents et manquants lors de la MEP destinée à rester dans le dossier de l'EC afin d'assurer un suivi efficace des relances. Cette mesure est associée à la déclaration systématique des documents manquants sous forme d'une NC afin de pouvoir quantifier ce type de NC.
- La vérification des informations fournies lors de la MEP par la personne assistant avec le pharmacien au rendez-vous. Le travail consiste à confronter la fiche Hygie réalisée avec le protocole de l'EC et de la modifier en conséquence.

➤ *Fiches Hygie*

A la suite d'une MEP, le pharmacien constitue un dossier relatif à l'étude mise en place. Il comprend notamment le classeur pharmacie (renseignements administratifs, documents réglementaires) et une pochette de l'étude (gestion pharmaceutique de l'essai sur le centre). La fiche Hygie de l'EC est imprimée et apposée sur la couverture interne de la pochette de l'étude. Le système actuel de classification des documents est jugé efficace et il est difficile d'y apporter des améliorations.

Une réflexion a été menée sur la fiche Hygie et son support. En effet un certain nombre de difficultés ont pu être soulevées :

- Les fiches Hygie des pochettes sont pour certaines déchirées en raison de frottements mécaniques subis lors de la manipulation fréquente des dossiers et nécessitent donc d'être réimprimées régulièrement (gaspillage de papier).
- Elles ne sont pas toutes à jour. Certaines modifications ont été réalisées à la main voire sur des post it qui se décollent. Les risques engendrés sont multiples : nécessité de reporter l'information en cas de coexistence de plusieurs pochettes avec un risque d'erreur lors de la recopie ; problème de lisibilité ; risque de perte d'informations donc une perte de temps pour les retrouver dans le protocole, etc.

Exemple de l'utilisation de la Méthode des 5 pourquoi (5P) ?

Un des « *Muda* » identifiés précédemment est le gaspillage de papier au niveau des fiches Hygie. La Méthode des 5P permet d'en identifier la ou les causes.

En voici un exemple :

- Pourquoi gaspille-t-on du papier avec les fiches Hygie ?
Parce que l'on doit les réimprimer.
- Pourquoi doit-on réimprimer les fiches Hygie ?
Parce qu'elles se déchirent régulièrement.
- Pourquoi se déchirent-elles régulièrement ?
Parce qu'elles ne sont pas assez résistantes.
- Pourquoi ne sont-elles pas assez résistantes ?
Parce que le matériau n'est pas adapté ou bien parce qu'elles ne sont pas protégées.

Deux causes ont été identifiées comme étant la source du « *Muda* ». Une mesure d'amélioration a été prise dans l'immédiat afin de le supprimer : il a été décidé de plastifier l'ensemble des

fiches Hygie après les avoir mises à jour pour conserver leur intégrité et maintenir un support d'information propre.

Un travail sur le format de la fiche Hygie a également été entrepris. Chacun des participants a dû créer individuellement sa fiche Hygie « idéale » avec comme seuls impératifs qu'elle tienne en une page unique et qu'elle reprenne les éléments indispensables à l'identification de l'essai. Le point de départ était l'ancienne version en vigueur. Chacun avait la possibilité de supprimer, rajouter des informations, changer la disposition des éléments. Pour cela des fiches Hygie vierges ont été distribuées et la mise en commun des idées a été réalisée au début de la réunion Lean N°2 pour laisser un temps de réflexion suffisant.

Au final, la nouvelle fiche Hygie conçue a gardé un aspect similaire à l'ancienne mais quelques modifications sont intervenues sur le fond et la forme (Document 1) :

- Création de trois encarts bien distincts correspondant aux étapes de Réception, Dispensation et Gestion des retours.
- Ajout d'informations jugées importantes : nom du TEC référent de l'étude, date de la dernière modification de la fiche, date d'impression de la fiche.
- La mention d'enveloppe de décodage disparaît pour être intégrée dans la partie dispensation, suppression du nombre de patients prévus (jugé non pertinent sur la fiche imprimée, mais champ laissé sur le formulaire informatique), etc.
- Indication du type de fichier de comptabilité des médicaments expérimentaux gérés (log) au niveau des encarts réception et dispensation.

La mise à jour de l'ensemble des fiches Hygie de la base de données Access et des dossiers des EC a été entreprise afin de respecter les nouveaux critères définis collectivement.



Essais Cliniques - Hopitaux TIMONE -

Numero EudraCT:

Date de mise en place

Numéro pharmacie:

Promoteur :

N° de Convention:

Protocole :

Service hospitalier:

Produit à l'étude:

Numéro de Centre

Nom de l'essai:

Phase:

--

Chef de projet:

Prestataire

Tel:

ARC :

Mail:

Tel:

Backup ARC:

Fax:

Mail:

Investigateurs:

ARC Service:

Conservation des traitements:

Type de dispensation:

Modalités de Réception et de dispensation

--

--

Modalités de Retour des traitements:

--

Date de modif de la fiche:

Fin des inclusions

Date Impression fiche:

Statut de l'étude:

Version Protocole en cours:

Document 1 : Fiche « Hygie » version 2

➤ *Réunion hebdomadaire du secteur EC*

Chaque semaine est organisée une réunion rassemblant l'ensemble du personnel du secteur EC présent. Elle a pour but de faire remonter d'éventuelles NC observées sur la semaine précédente mais également de présenter à l'équipe les nouvelles études mises en place sur la semaine écoulée. Elle est animée par le pharmacien responsable du secteur EC et fait l'objet d'un compte rendu qui est archivé et consultable à n'importe quel moment par le personnel au niveau du secteur EC.

Après discussion, il a été décidé d'apporter quelques modifications sur le format des réunions. Dorénavant il est envisagé que ce soit la personne qui ait assisté à la MEP de la nouvelle étude avec le pharmacien qui fasse le retour d'informations auprès des autres membres du service après avoir contrôlé l'ensemble des informations de la fiche Hygie issue de la MEP à l'aide du protocole.

Le format évolue aussi avec l'utilisation d'un outil spécifique du Lean Management appelé la « *leçon en un point* »⁽¹⁶⁾ (dénommée également OPL pour One Point Lesson en anglais). Cet exercice consiste en une formation courte de cinq à dix minutes sur un sujet précis, supervisé par un manager (ici, le pharmacien responsable). Il est initialement utilisé dans l'industrie pour assurer la surveillance et la maintenance des équipements par les opérateurs mais peut être adapté à n'importe quelles fins. La leçon s'appuie sur l'élaboration d'un standard d'une page maximum, aussi simple et visuel que possible et laissé à disposition du personnel (correspond à la fiche Hygie propre à chaque EC mis en place). L'ensemble des « leçons en un point » constitue une bibliothèque de standards permettant de capitaliser et formaliser le savoir-faire à un moment donné (correspond à la base de données Access Hygie du secteur EC). Cela contribue à l'élévation du niveau de connaissance du personnel et à la standardisation des façons de faire. Les différentes étapes successives sont :

- Le choix du sujet (ici, le nouvel EC mis en place)
- L'écriture du standard (rédaction de la fiche Hygie a lieu lors de la MEP)
- La division du standard en phases cohérentes et mise en avant des informations importantes (modification de la structure de la fiche Hygie avec la création d'encarts spécifiques pour séparer les grandes phases de la gestion pharmaceutique de l'essai : Réception – Dispensation – Retours).
- Veiller à synthétiser le standard sur une page unique

- Former le personnel et vérifier qu'ils ont compris (lors des réunions hebdomadaires du secteur EC) en insistant lors de la formation sur le point important à retenir, ou différant de la pratique habituelle.

➤ *Stocker Kardex®*

Parallèlement à la revue des étapes du processus métier, les principaux processus support ont fait l'objet d'une approche par le Lean management. Bien que plus succincts, ils n'en demeurent pas moins importants. Le stockeur est un élément central des activités du secteur EC, il contient l'intégralité des dossiers des EC ouverts / en attente de clôture sur le centre ainsi que les traitements stockés à température ambiante. La procédure existante a été entièrement revue et complétée par l'ajout de parties spécifiques concernant la gestion des dossiers et des messages d'erreurs fréquemment rencontrés. L'écriture a été confiée à une PPH et un interne en pharmacie. La nouvelle procédure a été validée lors de la réunion « Lean » N°2 après avoir été testée par un externe en pharmacie et relue par un pharmacien. Cet outil est fortement sollicité en période de dispensation (le matin). Le rangement des dossiers dans le stockeur est une mission attribuée principalement aux externes en pharmacie. Afin de ne pas gêner l'activité, une réflexion globale sur une re-formalisation de leurs tâches a été menée (Réunion « Lean » N°4).

➤ *Sondes de température et logiciel Thermocontrol®*

L'ensemble des zones de travail et de stockage bénéficie d'un suivi de température continue. Il s'appuie sur un réseau de sondes et capteurs reliés entre eux et commandé par un logiciel informatique Thermocontrol®. Le mode opératoire décrivant le fonctionnement et les actions à mener sur le système de thermométrie a été revu récemment (Actualisation en Novembre 2016) et ne nécessite donc pas de mise à jour. Toutefois, des défaillances d'utilisation sont survenues lors de la réception de médicaments expérimentaux à stocker dans les congélateurs. Il a été décidé d'apposer des affichettes d'alerte de couleur jaune au niveau des poignées d'ouverture des congélateurs afin de sensibiliser chacun à vérifier la prise du point de mesure par la sonde avant ouverture de la porte (non-conformité ayant fait l'objet de la mise en place d'une mesure d'amélioration).

4. Réunion « Lean » N°2

Cette seconde réunion avait pour objectif d'aborder l'organisation générale des locaux puis de s'intéresser à la l'étape métier dénommée « S'approvisionner, Réceptionner, Détenir » et ses modes opératoires (MO) associés. En raison d'un manque de temps, le MO Détenir a été traité lors de la réunion Lean N°4.

➤ *Organisation des locaux du secteur EC*

Il s'agit d'un vaste chantier qui a abouti à une réorganisation complète du secteur EC en fonction des activités pharmaceutiques. La réflexion a débuté par un travail individuel de chacun des participants présents en travaillant à l'aide d'un plan simplifié et de photos du secteur EC (Figure 3). L'exercice consistait à imaginer la meilleure organisation possible en distinguant des espaces de travail limités, en prenant en compte les éléments fixes (stockeur, chambre froide, etc.) et les tâches réalisées au sein du secteur. Chaque nouvelle organisation proposée devait répondre aux questions élémentaires du QQQQCCP (Quoi ? Qui ? Où ? Quand ? Comment ? Combien ? Pourquoi ?).

Un nouvel outil Lean a été utilisé pour l'occasion afin de faciliter l'exercice : il s'agit du diagramme spaghetti ⁽¹⁶⁾. C'est un outil simple et efficace permettant de visualiser les flux, les déplacements des employés ou des produits au sein d'une entreprise, d'un atelier ou d'une zone préalablement définie. Son nom est issu de la forme que prend le dessin à la fin de l'exercice : il s'apparente alors à un plat de spaghettis. Ce diagramme permet de dessiner une situation existante, d'en comprendre les atouts et les faiblesses afin de définir des mesures d'amélioration. C'est une façon de convaincre de manière factuelle et visuelle de la nécessité d'adopter des changements. Pour être mis en place, il nécessite un plan de la zone étudiée au format A3 minimum, un crayon à papier, une gomme et un chronomètre. L'observateur dessine alors tous les mouvements sur le plan en mettant des flèches pour désigner le sens de déplacements. Il chronomètre les arrêts effectués et note l'ensemble des interruptions de tâches et anomalies observées. Une fois l'exercice effectué, les résultats sont analysés et des solutions proposées pour réduire les distances, améliorer la spécialisation d'une zone ou encore supprimer les tâches inutiles. Une fois les mesures d'amélioration mises en place, un nouveau diagramme spaghetti est dessiné pour visualiser leur impact et les résultats obtenus.

Un externe en pharmacie a donc réalisé une série de diagrammes spaghetti en observant à leur insu l'ensemble du personnel sur deux étapes du processus métier : la réception et la dispensation (Document 2 et 3). La mise en commun du travail de chacun a permis une réorganisation en profondeur des locaux en définissant différentes zones de travail spécifiques à une ou plusieurs étapes du processus métier. On note ainsi :

- L'installation de deux îlots centraux bien distincts : l'un à proximité immédiate du stockeur est dévolu aux dispensations et préparation du matériel nécessaire aux reconstitutions, l'autre incluant le bureau des externes est dédié aux réceptions, à la gestion des retours et aux destructions.
- Création de trois postes de travail informatique répartis sur un même plan de travail.
- Création d'un espace de gestion des retours à proximité du bureau des externes (lieu de stockage à portée de main).
- Agencement d'un espace monitoring à l'écart (meilleure confidentialité) avec le déplacement du bureau réservé aux visites de monitoring et de l'armoire de stockage des retours en attente de monitoring.
- Réorganisation des zones de stockage (dossiers archivés, dossiers clôturés, retours monitorés en attente de destruction, etc.).

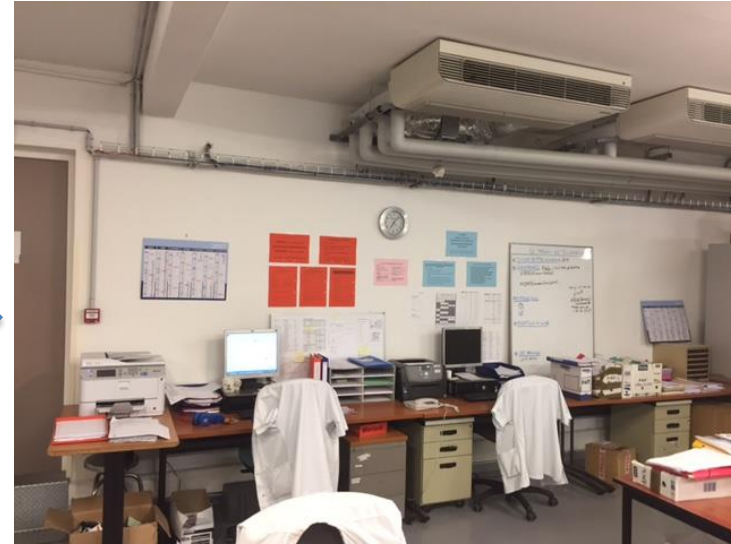
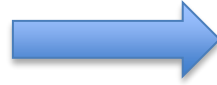
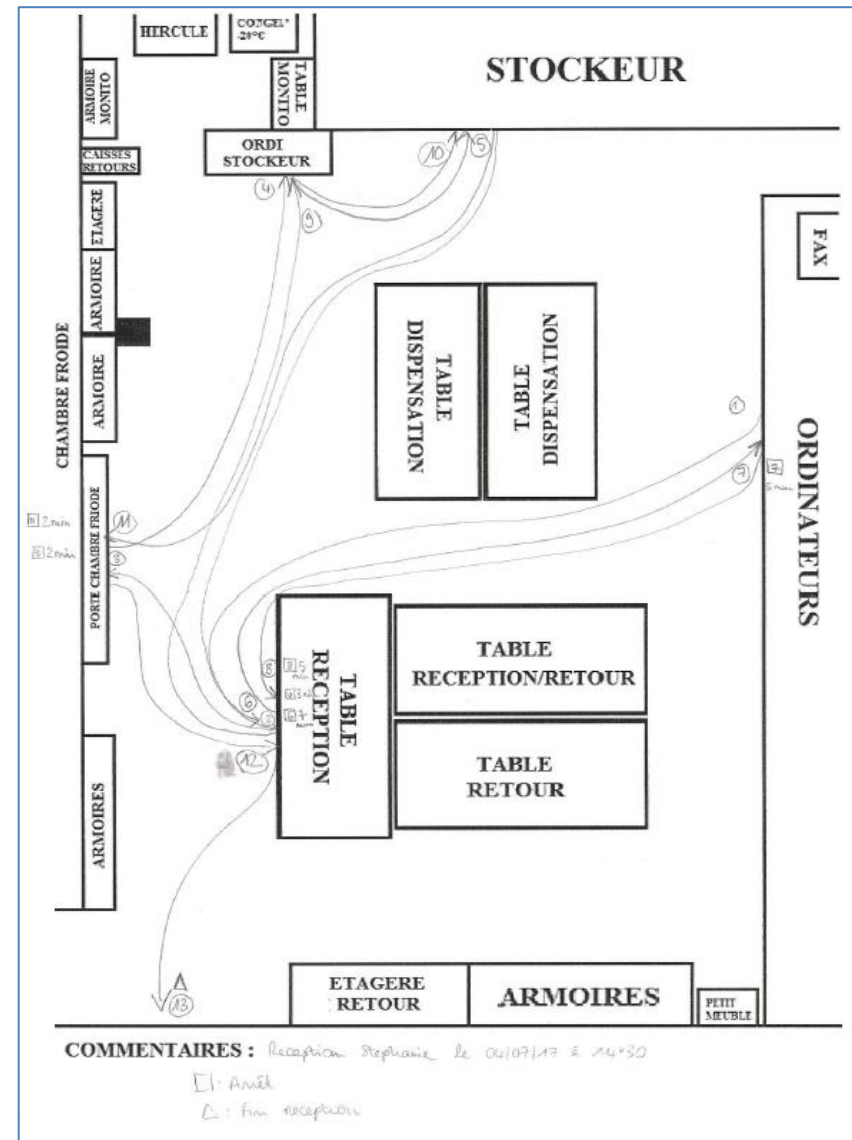
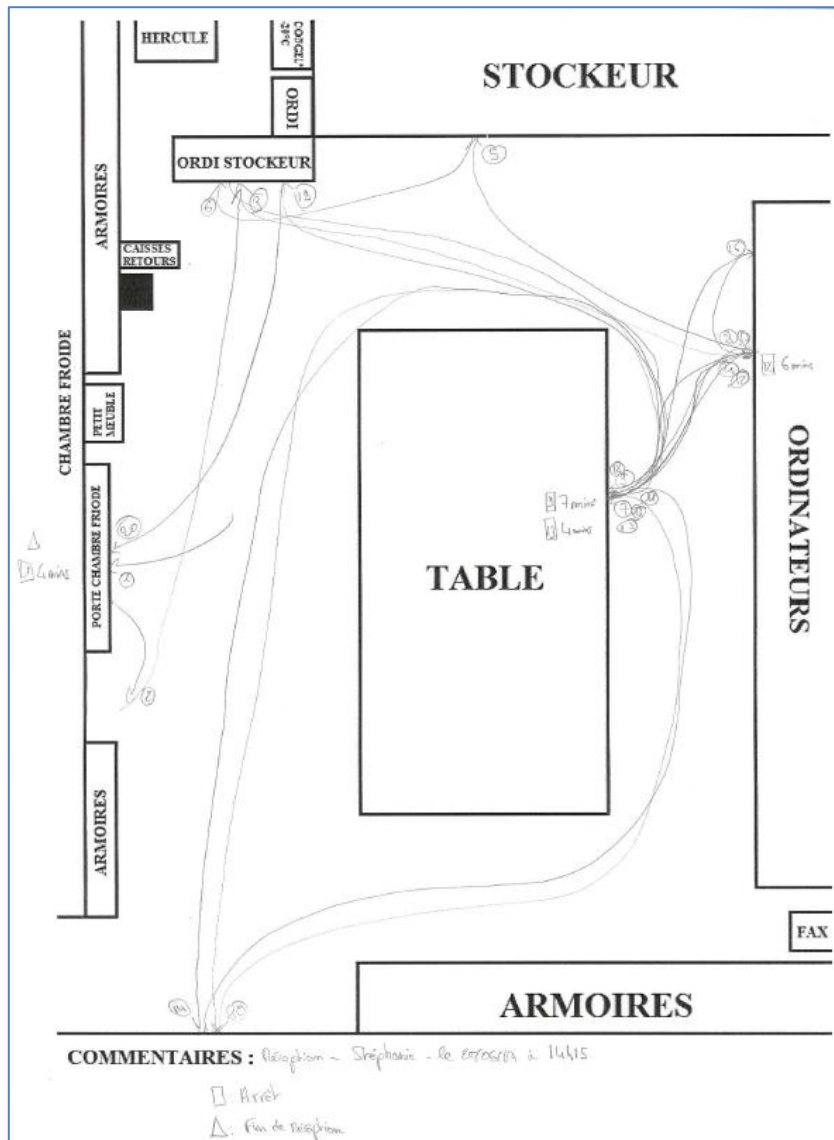
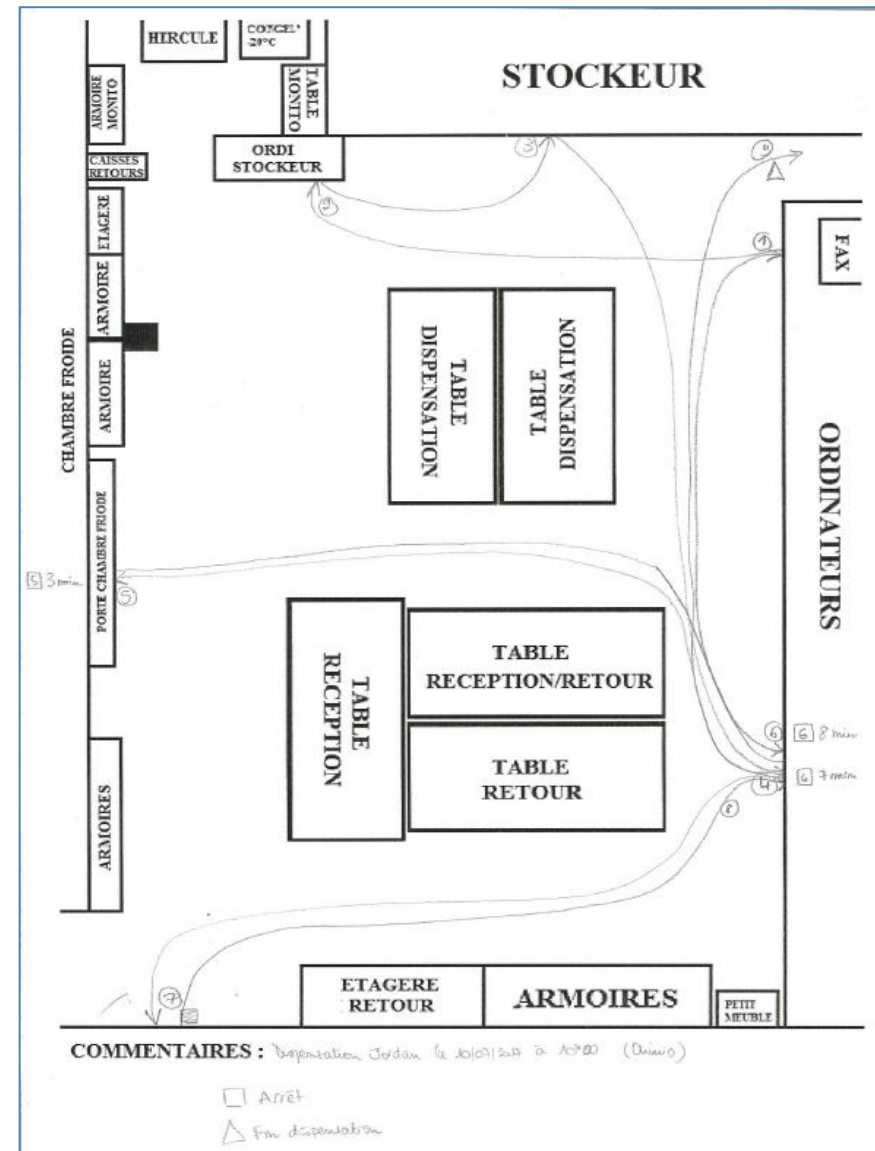
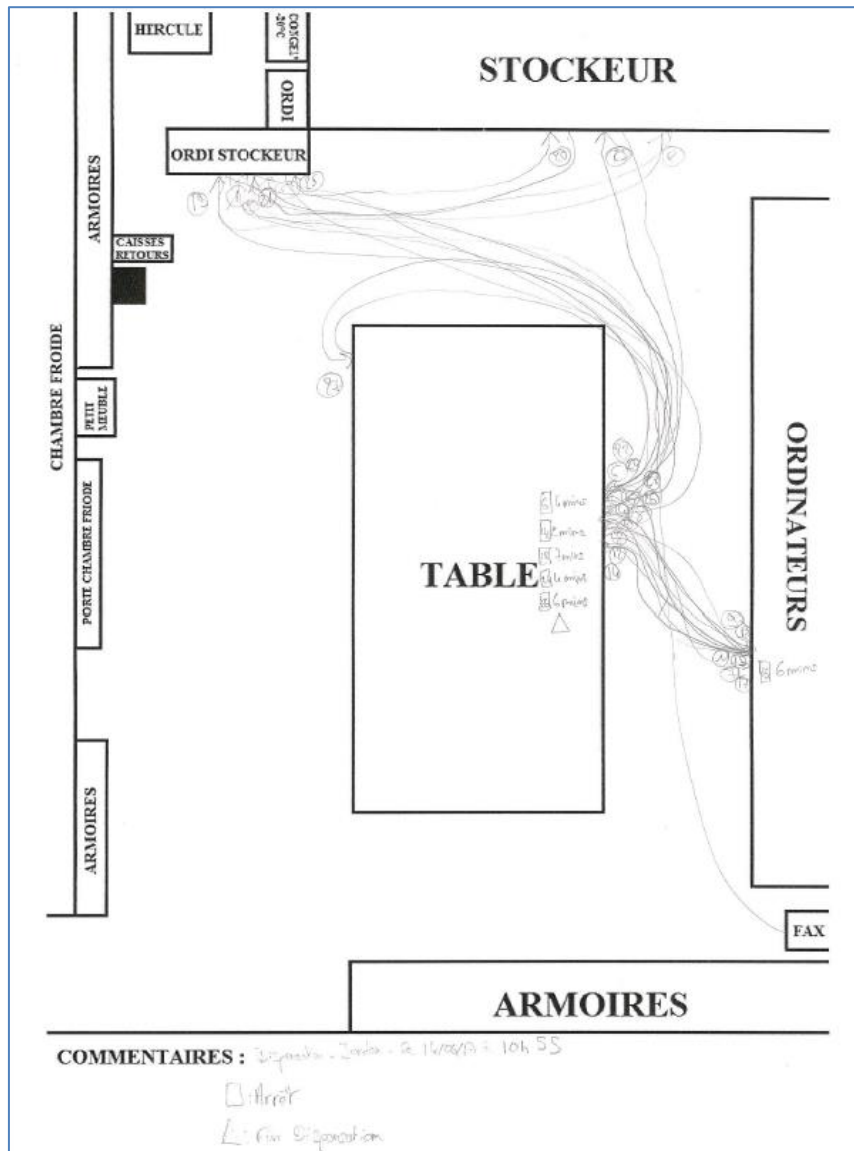


Figure 3 : Photos du secteur EC avant et après réorganisation de l'espace de travail



Document 2 : Diagrammes spaghetti « réception » avant et après réorganisation des locaux



Document 3 : Diagrammes spaghetti « dispensation » avant et après réorganisation des locaux

➤ *L'approvisionnement en médicaments expérimentaux*

Le promoteur réalise dans une très grande majorité des cas un approvisionnement automatique en traitements dès l'ouverture du centre. Dans de rares cas, cela peut incomber à la pharmacie conformément aux modalités fixées lors de la MEP.

Par la suite, il existe deux types de réapprovisionnements. Dans le premier cas, le réapprovisionnement est géré automatiquement par le sponsor via les systèmes IVRS / IWRS de gestion de l'essai en fonction des inclusions de patients, des dispensations, des dates de péremption des unités thérapeutiques (UT) ou des traitements placés en quarantaine. Dans le second cas, le réapprovisionnement est non automatique. Il repose alors sur la Pharmacie qui doit recommander soit à l'aide d'un formulaire de réapprovisionnement propre à chaque étude et à chaque promoteur lorsque le produit est fourni ou bien directement via le logiciel institutionnel Pharma[®] lorsque le produit est non fourni mais remboursé.


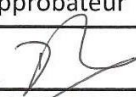





















Le MO relatif à cette étape a nécessité d'être remis à jour. Ce travail a été réalisé par un interne en pharmacie. La nouvelle version a été relue et validée par l'ensemble du personnel afin d'y apporter d'éventuelles modifications. Au niveau du secteur EC, sept non conformités concernant les réapprovisionnements en UT ont été recensées sur l'année 2016, aucune sur l'année 2017 en cours. Ces NC sont rares mais très souvent critiques : l'absence de traitements entraîne l'arrêt du déroulement de l'essai clinique avec au final un impact délétère sur le patient. Les points critiques conduisant à l'absence de commande en traitements sont clairement connus et identifiés : ils interviennent au moment de la dispensation et lors de la sortie des UT périmés du stock d'étude dont le réapprovisionnement n'est pas géré automatiquement. Depuis la mise en place d'une politique d'amélioration continue de la qualité au niveau du secteur EC, de nombreuses mesures ont été prises pour éviter que ce genre d'incident ne se produise. Actuellement, la formule retenue consiste en la création d'un tableau de suivi dénommé « Tableau des Essais Sensibles » qui répertorie pour les études « non auto » la quantité des traitements présents dans le stock périmant dans les six mois à venir. Cette tâche est effectuée tous les 1er de chaque mois par les externes en pharmacie au moment de la sortie des périmés du stock. Cette méthode fonctionne plutôt bien mais n'est pas infaillible et difficilement améliorable : la vigilance de chacun est donc primordiale. L'apport d'un logiciel informatique pourrait être dans l'avenir une solution mais à l'heure actuelle aucun des logiciels testés n'est assez performant et adapté à notre pratique des essais cliniques.

La satisfaction des investigateurs et des TEC au regard des réapprovisionnements en médicaments expérimentaux a été évaluée lors du questionnaire de satisfaction (Question 7). Les investigateurs semblent moins convaincus de la gestion proposée par la pharmacie (note de 3,6/5) que les TEC (note de 4,2/5). La réponse est plutôt surprenante sachant qu'ils n'interviennent que très rarement dans cette étape de la gestion du médicament expérimental. Celle-ci concerne en priorité les TEC qui tiennent informés le secteur EC des nouvelles inclusions de patients, de la programmation des visites permettant ainsi un approvisionnement adapté aux besoins du centre. Ils sont donc plus à même de pouvoir juger, cette question leur était en priorité adressée (Annexe 3).

L'organisation d'une demande de réapprovisionnements fait appel aujourd'hui à trois supports différents qui doivent être complétés ou remplis à tour de rôle (deux tableaux dans l'ordonnancier de dispensation, une bannette de stockage des bons de commande). L'analyse du déroulé du processus a fait apparaître un certain nombre de « *Muda* » : multiplicité des supports, éparpillement des supports au niveau du secteur EC occasionnant des déplacements inutiles, risque d'erreurs de saisie, perte d'informations.

Avec l'aide de l'outil Lean A3 (Document 4), une réflexion collective sur les dispositifs existants a permis de formuler des pistes d'amélioration et a débouché sur un plan d'action dont voici les principales dispositions:

- Regroupement de l'ensemble des documents liés aux commandes dans un classeur unique disposé à un endroit précis et clairement identifié.
- Fusion des deux tableaux présents dans l'ordonnancier de dispensation en un seul tableau en ne gardant que les informations utiles. Ce tableau constitue la page de garde du classeur créé.
- Rajout d'une case « besoin de commander » sur la feuille de suivi des chimiothérapies, destinée aux externes. Attribution d'une nouvelle tâche aux externes: vérifier quotidiennement si les commandes ont bien été passées pour les études « non auto » comportant des chimiothérapies.
- Remise à jour du Tableau des Essais Sensibles avec les nouvelles études mises en place.

 PUI Timone – Secteur EC APPROVISIONNEMENT	Date	Participants					Approbateur	Date de clôture prévue																
	23/06/17	JU, SG, UW, QB, CA, MR, BRL						30/06/17.																
5- Propositions																								
<ul style="list-style-type: none"> * Classeur Doct regroupés (QB, SG JU) * Enlever feuille gauche registre rept². (SB, QB) * Laisser tableau Jaune que t le monde regarde si fait le 																								
6- Plan d'actions																								
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;">Quoi</th> <th style="width: 10%;">Qui</th> <th style="width: 15%;">Quand</th> <th style="width: 25%;">Ou</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>fusionner les 2 tableaux → do ordonnance feuille Jaune</td> <td>UW</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>classeur regroupant les doct & "en attente" Jaune ↳ Bon de commande ↳ CU</td> <td>MR / CA</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>fiche externe avec 1 case NA/AUTO pr Clinico NonAUTO. 1 case besoin de commande (O/N)</td> <td>UW</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>									Quoi	Qui	Quand	Ou	fusionner les 2 tableaux → do ordonnance feuille Jaune	UW			classeur regroupant les doct & "en attente" Jaune ↳ Bon de commande ↳ CU	MR / CA			fiche externe avec 1 case NA/AUTO pr Clinico NonAUTO. 1 case besoin de commande (O/N)	UW		
Quoi	Qui	Quand	Ou																					
fusionner les 2 tableaux → do ordonnance feuille Jaune	UW																							
classeur regroupant les doct & "en attente" Jaune ↳ Bon de commande ↳ CU	MR / CA																							
fiche externe avec 1 case NA/AUTO pr Clinico NonAUTO. 1 case besoin de commande (O/N)	UW																							
7- Suivi Et venir faire l'externe le matin																								
NC 2017.																								
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;">Validation</td> <td style="width: 10%;">QB</td> <td style="width: 10%;">CA</td> <td style="width: 10%;">JCL</td> <td style="width: 10%;">SG</td> <td style="width: 10%;">UW</td> <td style="width: 10%;">MR</td> <td style="width: 10%;">Bon</td> </tr> <tr> <td>Signature</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>									Validation	QB	CA	JCL	SG	UW	MR	Bon	Signature							
Validation	QB	CA	JCL	SG	UW	MR	Bon																	
Signature																								
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 30%;"> <p>1- Contexte</p> <p>no doct à pas endroits Commandel.</p> </div> <div style="width: 30%;"> <p>2- Situation actuelle</p> <p>↳</p> </div> <div style="width: 30%;"> <p>3- Cibles / Objectifs</p> <p>Eviter NC cutipues.</p> </div> <div style="width: 30%;"> <p>4- Analyse / Conséquences</p> <p>⊕ tte pr le patient au bon moment.</p> </div> </div>																								

Document 4 : Outil A3 processus Approvisionnement

➤ *Réceptionner des médicaments expérimentaux*

Cette étape du processus métier est relativement simple. Le mode opératoire a été mis à jour par un interne en pharmacie, relue par un pharmacien puis validé par l'ensemble des participants lors de la réunion. Il inclut notamment le déroulé exact d'une réception en énumérant chronologiquement les différents points et étapes à réaliser.

Sur une année, cela représente plus de 1200 réceptions prises en charge par le secteur EC. Un nombre important de NC est relevé sur les réceptions (161 NC en 2016). Une très grande majorité concerne l'absence de certificat de libération de lot (CLL) dans l'envoi (98 NC, soit environ une réception sur dix en moyenne). La procédure en cas de CLL manquant est bien maîtrisée. Pour limiter le nombre de supports, le tableau de suivi des CLL manquants a été intégré au sein du classeur unique mis en place pour la gestion des commandes.

Pour identifier d'éventuelles dérives, un audit a été effectué sur le processus Réceptionner. La grille d'audit a été conçue à l'aide de la procédure nouvellement mise à jour. L'audit a été réalisé par les externes en pharmacie suivant un plan d'audit défini par le pharmacien responsable. L'ensemble du personnel habilité à réceptionner des traitements expérimentaux a ainsi été audité en l'espace d'un mois. La principale remarque concerne l'absence de vérification de la présence de l'autorisation d'importation (AAI) délivrée par l'ANSM dans le dossier de l'étude. Bien qu'il ne s'agisse pas d'un document dont doit disposer le pharmacien selon les BPC, la majorité des promoteurs industriels le fournissent lorsque le produit expérimental n'est pas fabriqué dans un état membre de l'Union Européenne. Il a donc été décidé que l'AAI, lorsqu'elle est fournie, devra être mise dans la pochette de réception de chaque EC lors de la MEP ou de la réception initiale.

Le processus « réceptionner un médicament expérimental » est très fréquemment interrompu par d'autres tâches. En effet, les réceptions sont traitées lors des temps morts observés car jugées non prioritaires par rapport à une dispensation ou une préparation d'un EC. Ces réceptions « en cours » sont donc susceptibles d'être prises en charge par un intervenant différent de celui ayant commencé leur prise en charge. Face au manque de transmissions entre les membres du personnel, l'utilisation d'un grand tableau Veleda[®] sur lequel sont inscrites les informations importantes relatives aux réceptions en cours a permis de fluidifier le process, éviter des pertes de temps inutiles et augmenter la rapidité de prise en charge. L'utilité et les objectifs de ce tableau Veleda[®] seront décrites lors de la réunion Lean N°3.

➤ *Mise en quarantaine des produits expérimentaux*

Dans certaines conditions, les produits expérimentaux doivent être placés en quarantaine en attendant qu'une décision soit prise par le sponsor (par exemple lors d'une excursion de température). Les mises en quarantaine peuvent être de deux sortes : il peut s'agir d'une quarantaine générale qui touche une partie ou l'ensemble des médicaments expérimentaux stockés au niveau de la Pharmacie ou bien une quarantaine ponctuelle observée notamment lors de réception et liée à un défaut de maîtrise de la température durant le transport.

La procédure de mise en quarantaine a été remise à jour par le pharmacien responsable, après la quarantaine générale de la chambre froide survenue en Septembre 2016. Il n'y a donc pas eu besoin d'y revenir. Suite à cet événement, un comité de retour d'expérience (débriefing à froid) a été organisé et a abouti à un certain nombre de propositions reprises lors de notre réunion :

- Etablissement d'une mailing list ARC service et investigateurs à jour sur la boîte mail du pharmacien responsable afin de communiquer rapidement avec l'ensemble des interlocuteurs du centre.
- Ne plus étiqueter tous les produits mis en quarantaine mais uniquement les bacs et emplacements de stockage avec des grandes étiquettes de couleur (orange fluo) afin que ces produits ne soient pas dispensés sans approbation du sponsor. Cette étape était particulièrement chronophage et à double emploi avec celle réalisée après la levée de quarantaine. L'étiquetage de l'ensemble des UT lors de la levée de quarantaine est par contre impératif.
- Désigner parmi le personnel un référent en charge du suivi de la quarantaine et faire un « point transmissions » tous les soirs au reste de l'équipe (levées à obtenir en urgence, levées partielles, étiquetage des UT à faire, etc.)
- Etre vigilant lors du remplissage des documents relatifs à la quarantaine et vérifier toutes les levées de quarantaine par rapport au stock physique dans le but de ne pas réaliser des démarches inutiles et perdre du temps.

Toutes ces mesures ont pu être testées et validées en situation réelle suite à une nouvelle quarantaine générale survenue sur la chambre froide fin juillet 2017.

En ce qui concerne les quarantaines ponctuelles, deux améliorations ont été apportées. Elles concernent l'identification claire des différentes zones de quarantaine (chambre froide, ambient, congélateurs) et l'utilisation du tableau Veleda® pour indiquer les quarantaines en cours et à suivre.

5. Réunion « Lean » N°3

Cette troisième réunion aborde la suite du processus métier avec les étapes importantes de « Préparer » et « Dispenser » un médicament expérimental ainsi que la gestion de l'information visuelle du secteur EC. On entend par information visuelle, l'ensemble des informations affichées destinées à aider l'équipe pharmaceutique dans la réalisation du processus métier.

➤ *Gestion de l'information visuelle*

Comme dans toute entreprise, une partie de l'information et de la formation du personnel passent par l'affichage mural d'un certain nombre de mémos ou consignes. Ils concourent à éviter les interruptions de tâches et ainsi à fluidifier le processus. Le secteur EC dispose d'un pan entier de mur qui sert de « tableau d'affichage » pour l'ensemble des informations importantes destinées à l'équipe pharmaceutique. L'utilisation du management visuel ⁽¹⁶⁾ a permis d'améliorer la communication visuelle du secteur EC. En effet, il favorise la compréhension de l'organisation d'une entreprise, de ses activités, de ses règles au moyen d'images, schémas ou tout autre support adapté. L'objectif est de renforcer l'adhésion et la participation du personnel par un accès facile et rapide à l'information. Il s'inscrit parfaitement dans la démarche de Lean Management en permettant par un minimum d'effort et sans perte de temps d'accéder aux données indispensables au bon déroulement des activités. Un bon management visuel doit être intuitif et compréhensible même par une personne extérieure. Sa mise en place au niveau du secteur s'est déroulée en plusieurs étapes (Figure 4) :

- Revue de l'ensemble des documents affichés : suppression de ceux jugés inutiles ou obsolètes, réactualisation de certains d'entre eux.
- Création d'un code couleur : chaque couleur de support correspondant à une étape différente du processus métier.
 - Approvisionner / Commander / Réceptionner : orange
 - Dispenser : bleu clair
 - Gestion des retours, des monitoring et des clôtures : rose pale
 - Mémos d'informations générales : blanc
 - Messages d'alerte : jaune clair
- Réalisation d'une frise murale suivant l'ordre des étapes du processus en reprenant les données importantes et le code couleur préalablement défini.

- Fixation au mur d'un tableau Veleda® de grande dimension, dénommé « Tableau des transmissions ». Véritable tour de contrôle du secteur EC, il permet en un coup d'œil rapide de prendre connaissance de l'activité et des problèmes en cours au secteur EC.

Toutefois, le management visuel doit être utilisé de façon raisonnable pour ne pas tomber dans l'excès et ainsi rendre contre-productif l'ensemble des éléments de la communication visuelle adoptée. Il est donc impératif de s'interroger sur la nécessité et la pertinence de chacun des nouveaux moyens d'information en validant systématiquement son efficacité par une personne « candide », extérieure au secteur EC.

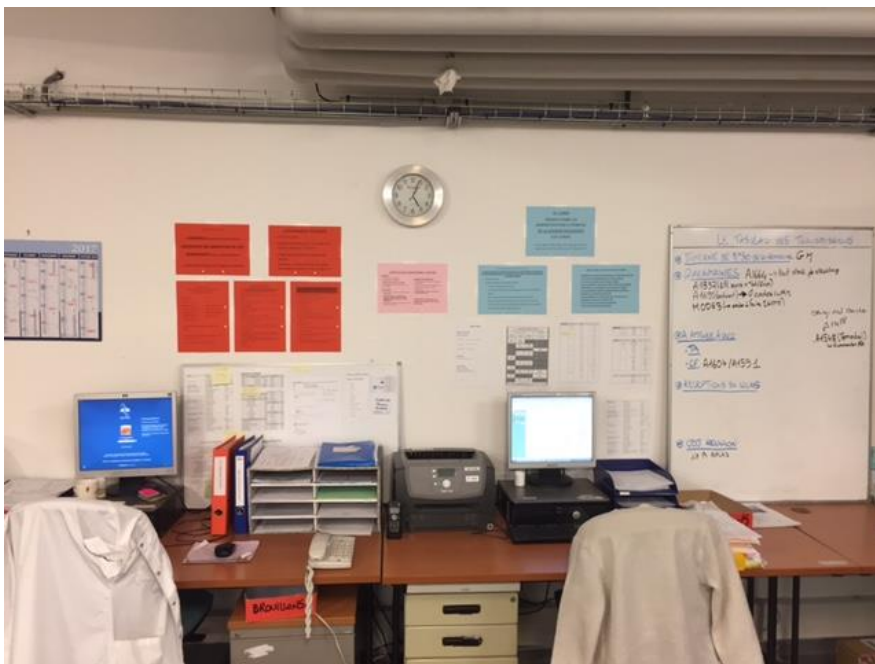


Figure 4 : Frise murale et tableau Veleda®

➤ *Préparer un médicament expérimental*

En dehors de la préparation des chimiothérapies par l'unité de reconstitution des cytotoxiques (URC), l'équipe pharmaceutique peut être amenée à réaliser des préparations stériles ou non stériles au niveau des différentes zones techniques de la Pharmacie (ZAC ou préparatoire). Cela concerne actuellement une trentaine d'essais ouverts sur le centre. Il peut s'agir de réaliser par exemple des poches d'anticorps monoclonaux en aveugle, des poches de médicaments expérimentaux hors oncologie, des seringues pour administration sous cutanée ou tout autre

type de préparation ne pouvant pas être pris en charge par l'URC. Les pharmaciens de l'unité ONCOPHARMA ont été conviés à cette réunion « Lean » mais pour des raisons de manque de personnel ils n'ont pu se libérer pour y assister. Cette partie aborde donc principalement la préparation du médicament expérimental par le secteur EC. Cette étape du processus métier est divisée en plusieurs séquences :

- Après réception de l'ordonnance, la Pharmacie réalise l'analyse pharmaceutique de la prescription, l'attribution de traitement ou non et remplit une fiche de fabrication spécifique formatée par le pharmacien du secteur et les étiquettes de préparation associées suivant le protocole de fabrication défini suite à la MEP.
- Un pharmacien contrôle la conformité de la fiche de fabrication et des étiquettes.
- Les médicaments sont ensuite préparés en zone. Le manipulateur est double contrôlé par une personne habilitée du secteur lors de la préparation.
- Enfin le pharmacien libère la préparation en la contrôlant visuellement et en vérifiant les informations mentionnées sur la fiche de fabrication.

La procédure a fait l'objet d'une remise à jour complète par un binôme composé d'un interne et d'un PPH à l'occasion du déploiement du Lean management. Le nombre de préparations de médicament expérimental réalisé par le service EC est avant tout essai dépendant. Cela signifie que l'activité va varier en fonction du nombre d'essais ouverts qui nécessite une préparation, du nombre de patients inclus ainsi que des modalités de préparation de ces médicaments expérimentaux. Grâce aux indicateurs de suivi de processus, l'activité a pu être quantifiée sur les dernières années (529 préparations en 2014, 400 en 2015, 700 en 2016). Un nombre très faible de non conformités sont déclarées sur cette étape (4 NC sur 463 en 2016, 1 NC en 2017), toutes jugées non critiques. Elles concernaient des défauts d'étiquetage, des erreurs sur la fiche de fabrication ou de manipulation. Toutes ont été détectées par le pharmacien avant la libération de la préparation et la dispensation au patient.

Sous la forme d'un A3 « modifié », les avis des différents interlocuteurs de la Pharmacie ainsi que les atouts et faiblesses relevés au niveau du secteur EC sur l'étape de préparation ont pu être confrontés afin d'aboutir dans un second temps à un plan d'action (Document 5).

PREPARER

Date	Participants
05/07/2017	VW - SG - TD - EB - NR - CA - G7 - BDL

1- Avis ARC Promoteur

44/97 prep PharmA, 20 non pas à PharmA.
↳ 4/90 voudraient que on
29/44 proto Rep au courant, 2 NON
Satisfaction 4,5. en ↑ par / 2014
QUTE 3,7 à 4,5

2- Avis ARC Service

27 Arc entre EC avec Prep
11 EC secteur, 8 ONCO, 8 les 2
Délai 3,44/5
QUTE 4,37/5.

3- Avis Investigateurs

20 inv ont 1 EC avec prep
5 secteur EC, 6 ONCO, 9 les 2
Délai 2,95/5
Qualité 3,8/5

4- Atouts / Faiblesses



Calcul de Dose, dose contrôle blancs, usés
PO bien vidés, normés.
Etiquette normée.
anticipation qd possible
fiche de libération va permettre d'améliorer.



Écouteurs / zone trop loin EC
on peut, on revient → perte de temps = trajets à répétition.
Contraintes horaires pour les services.
T² de la pièce
No ne peut pas être affichée, fiche de fais non plus
locaux → pas trop petits, φ possible enlever vêtements, zone hopre/side
BPP → récupération aig φ peu PPH, φ selon Pharmacien.
tps long quand on est pas la ville -
trop long (délai).

Lors de l'enquête de satisfaction, les ARC moniteur ont été interrogés sous la forme d'une série de questions relatives aux préparations (Questions 24 à 30). Le terme « préparation » confondait aussi bien le circuit ONCOPHARMA que les préparations réalisées par le secteur EC. Sur l'ensemble des questionnaires (97), quarante-quatre étaient concernés par la réalisation d'une préparation. Globalement, les sponsors ont une bonne opinion du travail réalisé sur cette étape : la majorité des résultats sont en amélioration par rapport aux enquêtes des années précédentes et seront difficilement perfectibles à l'avenir. La qualité des préparations réalisées et le contrôle des préparations au moment de la libération sont particulièrement mis en avant (Question 27 et 28 avec des notes de 4,5/5). A l'inverse, les promoteurs ignorent pour la plupart la présence d'un protocole de fabrication dans le dossier de chaque étude. Bien qu'il s'agisse d'un document interne réalisé par le pharmacien responsable après la MEP de l'étude et qu'il ne soit pas soumis à validation par le sponsor, les ARC moniteur pourraient en prendre connaissance pour s'assurer de sa conformité avec le manuel pharmacie de l'essai. Ce document est laissé à disposition dans le dossier de chaque étude et est donc consultable au moment des visites sur centre (monitoring, clôture, audits) (Annexe 2).

Les résultats de l'enquête satisfaction réalisée auprès des investigateurs et des ARC du centre sont intéressants car reflètent plus la réalité quotidienne. Une grande majorité d'entre eux ont la gestion d'études cliniques nécessitant une préparation par la Pharmacie qu'elle soit du fait d'ONCOPHARMA ou bien du secteur EC (20/34 investigateurs et 27/41 ARC concernés). Il en ressort une insatisfaction majeure concernant le délai de mise à disposition des préparations (notes de 3,45/5 pour les ARC et 2,95/5 pour les médecins investigateur). D'autre part, la qualité des préparations fournies est jugée satisfaisante par les TEC (4,37/5) à l'inverse des investigateurs qui la jugent plus sévèrement (3,8/5). Toutefois, il s'agit de nuancer la portée de ce chiffre. Ils déplorent ici plus la qualité du service proposé et non pas la qualité proprement dite de la préparation. Les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) sont respectées aussi bien au secteur EC qu'au niveau de l'unité d'ONCOPHARMA (Annexe 4).

Ces notes prennent en compte la satisfaction à l'égard de la prestation fournie par l'URC. La réalisation des poches de chimiothérapie pour le compte des EC ne représente qu'une très faible partie de la production journalière et s'insère donc dans le flux et l'organisation de l'unité. Ils font face à un certain nombre de contraintes organisationnelles (heures de livraison des coursiers, heures de validation des chimiothérapies, fermeture le week-end) qui peuvent impacter directement la satisfaction des investigateurs. Cette réunion n'a pas pour but de revoir le processus et la manière de travailler d'ONCOPHARMA.

La perception des membres du secteur EC vis-à-vis du processus « Préparer » est bien différente. Beaucoup de points positifs en ressortent tout au long des trois phases qui composent la préparation (lancement de la préparation, préparation du médicament expérimental et libération pharmaceutique). On note ainsi l'utilisation de documents et supports normés tels que les modes opératoires, les fiches de fabrication, les étiquettes destinées aux préparations, un processus fait de double-contrôles à chaque phase de la préparation, l'anticipation des préparations lorsque cela est possible pour pouvoir dispenser rapidement aux services.

Le délai de mise à disposition reste cependant un point noir connu et peut s'expliquer par une succession d'éléments qui peuvent concourir à des pertes de temps :





- la ZAC du préparatoire est éloignée du secteur EC entraînant des trajets à répétition sans aucune valeur. Cela nécessite de nombreuses périodes d'habillage et déshabillage pour pouvoir entrer et sortir de la zone propre car le nombre de préparations et l'activité du secteur ne permettent pas de monopoliser du personnel en permanence dans la zone.
- les phases incompressibles du processus : la préparation de la fiche de fabrication et des étiquettes, la décontamination de surface de quinze minutes dans l'isolateur, la préparation du médicament expérimental dont la durée est manipulateur dépendant, la libération pharmaceutique.
- peu d'ordonnances sont envoyées en avance car le patient doit être vu au préalable par le médecin investigateur d'où des difficultés d'anticipation
- délai d'envoi de l'ordonnance à la pharmacie entre le moment où l'investigateur signe la prescription et le moment où la pharmacie la reçoit.

Les contraintes des services cliniques sont clairement établies (horaires d'ouverture des hôpitaux de jour fixes, contraintes en personnel, temps de passage des médicaments ou encore temps de surveillance du patient). En revanche, l'insatisfaction observée provient essentiellement d'une méconnaissance des contraintes et du fonctionnement de la pharmacie et en particulier du secteur EC de la part des TEC et investigateurs.

Pour y remédier, un plan d'action a été conçu à l'aide de l'outil A3 et comprend les mesures suivantes (Document 6) :

- Amélioration de la communication du secteur EC envers les investigateurs au sujet des EC comportant une préparation à réaliser (hors ONCOPHARMA).
Information des médecins investigateurs et TEC des délais incompressibles lors d'une préparation par un mail adressé à la suite de la MEP de l'étude.

- Priorisation des préparations par rapport aux dispensations des médicaments expérimentaux par voie orale au moment de la réception de l'ordonnance et au moment de la libération pharmaceutique. Cela est déjà mis en place pour la validation des cures de chimiothérapie sur le logiciel Chimio®.
- Mise en place et utilisation d'une grille de libération standardisée pour chaque préparation lors de la libération pharmaceutique. Cette mesure est reprise du plan de gestion des risques de 2016⁽⁴⁵⁾.
- Test des nouvelles fiches de fabrication, réalisées suite à de nouvelles MEP d'EC, sous la forme d'exercice de simulation et d'entraînement.
- Rotation du personnel sur le poste des préparations pour homogénéiser les temps de préparation entre les différents membres.
- Réalisation d'audits réguliers de l'équipe pharmaceutique sur l'étape de préparation.

 PUI Timone – Secteur EC <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; font-size: 24px; text-align: center;">PREPARER</div>	Date	Participants			Approbateur	Date de clôture prévue																																
	05/07/2017	VW, SG, TD, GB, NR, CA, GT, BOL			Boreluc																																	
5- Propositions																																						
<p>prévenir les médecins des délais incompatibles lors de la REP. prioriser les préparations qd on fait de la toue, ne les commencer qd de long rester au poste prep, et faire lancer prep auexterne ou le d'ha contrôle externes pr le réanot.</p>																																						
6- Plan d'actions																																						
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 60%;">Quoi</th> <th style="width: 10%;">Qui</th> <th style="width: 10%;">Quand</th> <th style="width: 20%;">Ou</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>⊗ Prévenir médecins de délais lors de la REP <small>+ARC</small></td> <td>Ben</td> <td>Rep</td> <td></td> </tr> <tr> <td>⊗ prioriser les prep (fiche de fab, double contrôle).</td> <td>Tous</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>⊗ prioriser la libération</td> <td>Ben/NR</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>⊗ ⊕ de prep pour les internes. → prep avec ordre la veille, depa prêts et validés le matin</td> <td>Tous</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>⊗ TEST fiche de fab qd EC complexe.</td> <td>Ben, Tous</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>⊗ Audit NR pls personnel rx/an et inst rx/choix</td> <td>Ben/NR</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>⊗ grille de libération en systématique.</td> <td>Ben/NR</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>							Quoi	Qui	Quand	Ou	⊗ Prévenir médecins de délais lors de la REP <small>+ARC</small>	Ben	Rep		⊗ prioriser les prep (fiche de fab, double contrôle).	Tous			⊗ prioriser la libération	Ben/NR			⊗ ⊕ de prep pour les internes. → prep avec ordre la veille, depa prêts et validés le matin	Tous			⊗ TEST fiche de fab qd EC complexe.	Ben, Tous			⊗ Audit NR pls personnel rx/an et inst rx/choix	Ben/NR			⊗ grille de libération en systématique.	Ben/NR		
Quoi	Qui	Quand	Ou																																			
⊗ Prévenir médecins de délais lors de la REP <small>+ARC</small>	Ben	Rep																																				
⊗ prioriser les prep (fiche de fab, double contrôle).	Tous																																					
⊗ prioriser la libération	Ben/NR																																					
⊗ ⊕ de prep pour les internes. → prep avec ordre la veille, depa prêts et validés le matin	Tous																																					
⊗ TEST fiche de fab qd EC complexe.	Ben, Tous																																					
⊗ Audit NR pls personnel rx/an et inst rx/choix	Ben/NR																																					
⊗ grille de libération en systématique.	Ben/NR																																					
7- Suivi																																						
<p>⊗ blouse aux EC, ⊕ sur toute manœuvre. Tous</p> <p>⊗ voir avec préparateurs pour l'organisation - pr réanot / pression. EXT/BOL Tous.</p> <p>⊗ réimprimer No qd décliné.</p>																																						
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;">Validation</td> <td colspan="6">GB MA CA GM SG VW TD Ben</td> </tr> <tr> <td>Signature</td> <td colspan="6">  </td> </tr> </table>							Validation	GB MA CA GM SG VW TD Ben						Signature																								
Validation	GB MA CA GM SG VW TD Ben																																					
Signature																																						
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%;">1- Contexte</td> <td colspan="5">Satisfaction ARC/invG sur le délai de mise à dispo prep</td> </tr> <tr> <td>2- Situation actuelle</td> <td colspan="5">mauvaise satisfaction</td> </tr> <tr> <td>3- Cibles / Objectifs</td> <td colspan="5">améliorer la satisfaction</td> </tr> <tr> <td>4- Analyse / Conséquences</td> <td colspan="5"></td> </tr> </table>							1- Contexte	Satisfaction ARC/invG sur le délai de mise à dispo prep					2- Situation actuelle	mauvaise satisfaction					3- Cibles / Objectifs	améliorer la satisfaction					4- Analyse / Conséquences													
1- Contexte	Satisfaction ARC/invG sur le délai de mise à dispo prep																																					
2- Situation actuelle	mauvaise satisfaction																																					
3- Cibles / Objectifs	améliorer la satisfaction																																					
4- Analyse / Conséquences																																						

Document 6 : Outil A3 processus Préparer

➤ *Dispenser un médicament expérimental*

La dispensation du médicament expérimental est l'une des phases les plus critiques lors du déroulement d'un essai clinique. Cette étape nécessite le plus de temps et d'attention car il s'agit de recueillir au préalable un certain nombre de documents indispensables (délégation des tâches, randomisation, numéros d'attribution des UT, etc.), d'analyser la prescription et vérifier son adéquation avec le protocole de l'essai clinique, de délivrer correctement les traitements désignés par le sponsor au patient et enfin d'assurer la traçabilité complète de la dispensation. Cette étape est considérée à risque. En conséquence, chaque dispensation fait l'objet d'un double contrôle par un membre habilité du secteur EC.

Le mode opératoire relatif à cette étape du processus métier s'applique aussi bien à une dispensation de médicaments expérimentaux par voie orale, qu'à une préparation ou à une validation d'une cure de chimiothérapie. Il a fait l'objet d'une remise à jour par un interne en pharmacie à l'occasion de cette réunion. A l'aide des indicateurs de suivi du processus, il est possible de suivre et quantifier le nombre de dispensations annuelles. Le nombre de dispensations est en constante augmentation sur les dernières années et concerne aussi bien les prescriptions papier que les chimiothérapies. Ainsi en 2016, 2863 prescriptions papier et 2525 lignes de chimiothérapie ont été validées contre 2581 prescriptions papier et 1597 lignes de chimiothérapie en 2015. L'étape de dispensation est bien maîtrisée par l'ensemble du personnel. Toutefois, la grande majorité des non conformités relevées la concernent. En 2016, cent soixante et une NC sont recensées dont une très grande partie sont des NC de prescriptions imputables aux investigateurs. Il s'agit la plupart du temps d'investigateurs non déclarés, de mauvaise adaptation de poids ou encore d'utilisation d'un mauvais protocole informatique de chimiothérapies. Sur l'année 2016, huit ont été jugées critiques, et l'imputabilité se répartissait équitablement entre le service clinique et la pharmacie. Ce nombre peut paraître faible au regard du nombre de dispensations réalisées sur l'année. Il n'empêche que la vigilance reste de mise. Sur 2017, soixante-cinq NC ont déjà été comptabilisées pour ce sous processus dont deux NC critiques imputables au service.

Le retour sur l'enquête menée auprès des promoteurs est positif (Questions 20 à 23). Selon eux, la pharmacie facilite le suivi et le bon déroulement des essais cliniques (note 4,5/5) et permet d'éviter un certain nombre d'erreurs dans l'exécution du protocole.

Concernant les investigateurs et les TEC, des questions similaires leur ont été proposées. Leur avis est partagé sur le fait que la pharmacie permette d'éviter des erreurs de protocole (23/34 et

22/41 réponses négatives respectivement chez les médecins investigateurs et les ARC). La réponse des investigateurs est étonnante au regard du nombre important de non conformités de prescription relevées chaque année par la Pharmacie et qui nécessitent dans la très grande majorité des cas une demande de modification de la prescription afin de se conformer au protocole et aux BPC via un contact téléphonique direct avec eux. Par ailleurs, les investigateurs et les ARC se retrouvent sur deux points : ils reconnaissent que la pharmacie n'est pas génératrice d'erreurs lors de la dispensation mais font part d'une insatisfaction quant au délai de mise à disposition des dispensations (note de 3,5/5). La réalité est plus contrastée. Il y a peu de notion d'urgence sur une dispensation d'un médicament expérimental par voie orale comparé à la validation d'une cure de chimiothérapie ou d'une préparation d'un produit à l'étude où des contraintes de temps et de personnel sont présentes. C'est pourquoi elles sont non priorisées au niveau du secteur. Toutefois, les ordonnances sont prises en charge dans des délais acceptables et relativement courts par l'équipe pharmaceutique. Par contre, il conviendrait de redéfinir un mode de fonctionnement avec les services, afin de réduire encore cette attente. En effet, les prescriptions ne sont pas envoyées en avance, ni même au fur et à mesure des consultations des patients mais groupées en fin de matinée ou bien descendues directement par l'ARC qui se voit alors obligé d'attendre. De plus, un nombre important de ces prescriptions sont erronées ce qui engendre une perte de temps considérable pour obtenir une régularisation. Il faut donc en priorité éduquer les services afin de fluidifier la dispensation.

D'autre part, la dispensation nécessite de la concentration. Or il est fréquent d'être interrompu à plusieurs reprises pour effectuer d'autres tâches (répondre au téléphone, acquitter une réception de colis, etc.) au cours de cette étape. Cela multiplie les risques d'erreurs. La nouvelle organisation du secteur EC a permis de rationaliser l'espace de dispensation et de mettre à portée l'ensemble des documents nécessaires (ordonnancier, stockeur, etc.) évitant des déplacements inutiles. Une réorganisation des tâches pourrait être envisagée en détachant un interne sur les principales missions impliquées dans les interruptions de tâche laissant ainsi le reste de l'équipe libre de dispenser correctement. Cette organisation aurait le principal défaut d'être tributaire de la présence de l'ensemble du personnel. En effet, toute absence obligerait à un glissement de tâche de l'interne détaché vers de la validation ou du double contrôle d'ordonnances.

6. Réunion « Lean » N°4

La première partie de cette réunion s'est déroulée au niveau du secteur EC (sur le « Gemba ») afin de définir collectivement la meilleure organisation possible des postes de travail. La réflexion s'est poursuivie autour de l'amélioration de l'efficacité des outils informatiques, la réalisation d'un agenda standard destiné aux externes en pharmacie afin d'insérer au mieux leurs différentes missions dans l'activité quotidienne du secteur EC. Enfin, la détention du médicament expérimental a été revue pour compléter les éléments non abordés lors de la réunion Lean N°2.

➤ Réorganisation des postes de travail

La réorganisation des locaux du secteur EC s'est poursuivie par une revue des postes de travail. La méthode des 5S a été utilisée pour permettre de remettre en ordre chaque poste de travail et définir une logique de rangement compréhensible par l'ensemble du personnel.

Les deux grandes idées retenues consistaient en:

- L'adoption de l'effet « cockpit »⁽¹⁶⁾ : tout ce qui est nécessaire pour travailler doit être rangé à portée de main, immédiatement visible et accessible comme dans le cockpit d'un avion. L'ergonomie des postes de travail doit être optimale (Figure 5).
- Une personne de l'équipe pharmaceutique doit pouvoir passer derrière n'importe quelle autre personne et pouvoir continuer le travail entrepris sans rencontrer de difficultés ni perdre du temps.

La mise en œuvre des 5S s'est déroulée, de manière collective, en plusieurs étapes :

- Suppression des objets, éléments, documents inutiles afin de faire du « vide ». Il convient de s'efforcer de résister à la tentation de conserver des objets inutiles par habitude.
- Nettoyage en profondeur des postes de travail.
- Réorganisation des postes de travail avec l'ajout de bannettes de classement, redéploiement des tiroirs de rangement, déplacement des tableaux d'affichages afin de créer un espace aéré et libre, propice au travail.
- Définition de la liste des documents qu'il est nécessaire d'avoir à portée de main (agenda hebdomadaire, planning des services, papeterie utilisée dans les dossiers des EC, documents utiles à la validation des chimiothérapies, etc.)

- Attribution d'une place bien définie pour chaque document ou support jugé important. Afin d'obtenir un rangement homogène et cohérent, la règle des 3T⁽¹⁶⁾ a été utilisée. Elle se décline en trois points :
 - Identification des emplacements (*Tei-ichi* en japonais).
 - Références doivent figurer à la fois sur l'objet (ou document) et l'emplacement qui lui a été attribué (*Tei-hin* en japonais).
 - Indication des quantités mini et maxi pour chaque emplacement de la manière la plus intuitive possible (*Tei-ryo* en japonais)

Cette organisation permet d'identifier qu'un objet est manquant (emplacement vide), de voir qu'il n'est pas à sa bonne place (mauvais emplacement) ou bien de le remettre à sa place s'il est retrouvé en dehors du lieu de stockage.

La méthode des 5S a été appliquée aussi bien au niveau des postes informatiques qu'au niveau des différents îlots (réception – gestion des retours et préparation – dispensation) afin de créer une cohérence entre les différentes zones.

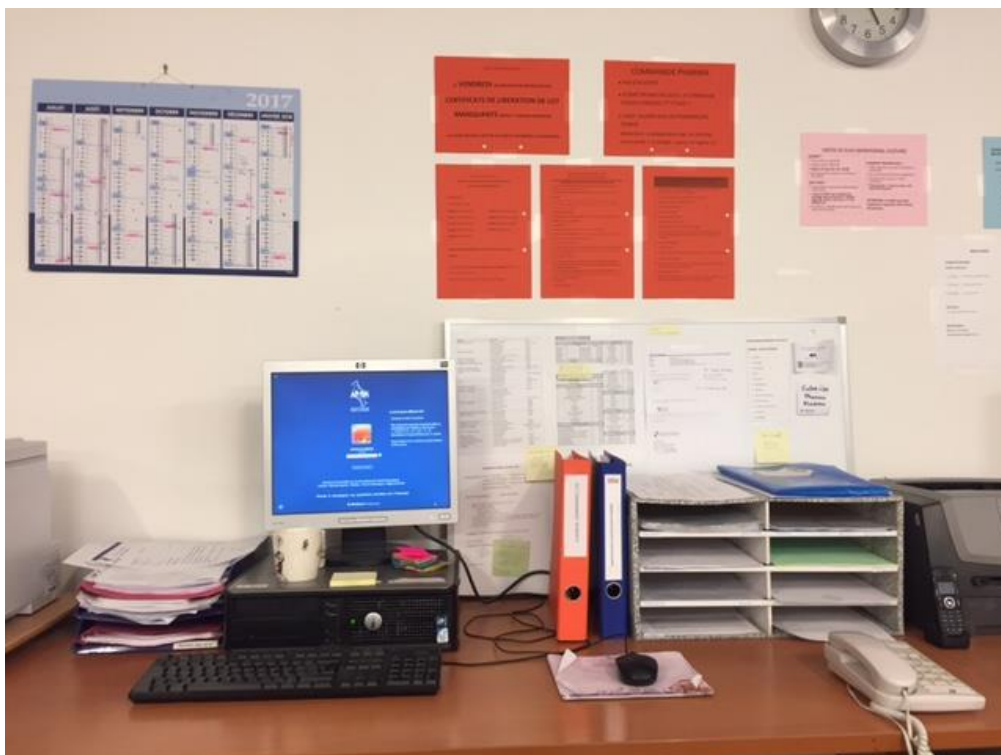


Figure 5 : Application de l'effet Cockpit

➤ *Les systèmes d'information (messagerie, dossier informatique commun partagé)*

Les outils informatiques sont primordiaux au niveau du secteur EC. Qu'ils s'agissent des messageries ou du stockage des informations sur un dossier informatique commun partagé, ils sont indispensables au bon déroulement du processus métier. Le Lean s'applique également aux systèmes d'information. En effet, un flux d'information mal maîtrisé peut fortement pénaliser le flux de valeur dans sa globalité et ainsi être préjudiciable pour l'entreprise. L'esprit de la méthode est identique. Il s'agit d'identifier les gaspillages (*Muda*) susceptibles d'interagir avec le process et de prendre des mesures d'amélioration pour y remédier. La première partie de la réflexion s'est portée sur les messageries. Le secteur EC reçoit en moyenne une cinquantaine de mails par jour qui engendrent une trentaine de réponses par mail ou par téléphone. Ce travail administratif prend un temps non négligeable et monopolise du personnel. Ainsi, à l'aide de l'outil A3 modifié pour l'exercice, les principaux gaspillages ont pu être identifiés (Document 7) :

- Présence de nombreux doublons de mails occasionnant un temps de traitement prolongé. En effet, le secteur EC travaille avec deux boîtes mail : l'une est une boîte mail commune dédiée au service EC et l'autre correspond à la boîte mail d'une des préparatrices. La correspondance s'effectue la majeure partie du temps sur les deux boîtes mail. L'idéal serait de pouvoir disposer d'une seule et unique boîte mail. C'est impossible car lors des différentes MEP, les sponsors demandent une adresse mail personnelle pour pouvoir créer des accès aux systèmes informatiques de gestion de l'essai clinique (système IVRS et IWRS). Sur cette adresse, sont alors envoyées les inclusions, les randomisations, les attributions de traitements, documents indispensables à la dispensation du médicament expérimental.
- Répétition d'une même tâche par deux personnes différentes. Elle concerne en particulier le traitement des mails lorsque les mails doublons n'ont pas été supprimés ou bien qu'ils n'ont pas été tracés avec le statut « traité ».
- La boîte mail commune n'est pas accessible de l'ensemble des postes informatiques du secteur d'où l'obligation de devoir changer d'ordinateur si le mail d'intérêt se trouve sur cette boîte mail (déplacements inutiles, perte de temps).



PUI Timone – Secteur EC

Chasse aux MUDA dans l'informatique

Date	Participants
11/07/2017	SG, JCL, JF, TD, UW, BDL.

Surproduction	Bas messagerie - doublons. perte de tps par réponse - (mettre SG en redacteur tino).
Stocks	SG et tino destinataires SCAN → envoi à tino → fu sac avec tino en copie
Attente	on ne trouve pas ce qu'on cherche
Transports	scan trop lent - imprimante HS ≈. (avoir 1 nouvelle imprimante)
Mouvements	SG à redacteur de tino/pharma. Ajout bte tino/FG.
Défauts	oubli email sans PJ - oubli scan de ct.
Processus	contrôles inutiles si rapide, le mail est être traité & de suite.

Document 7 : Outil A3 Chasse aux Muda

Gérer plus efficacement la messagerie électronique permet d'impliquer l'ensemble du personnel à la démarche Lean. En moyenne, la gestion de la messagerie occupe plusieurs heures l'équipe pharmaceutique. Toute amélioration permet donc de libérer du temps dans l'organisation et d'accélérer le flux d'informations. La discussion a permis d'élaborer un certain nombre de pistes d'amélioration :

- Donner l'accès à toutes les messageries pour chacun des postes informatiques présents au niveau du secteur EC.
- Adoption d'une nouvelle méthode de gestion de la messagerie :
 - Ne plus consulter régulièrement la boîte mail mais lecture à heure fixe afin de gérer un « pool » de mail plutôt qu'une succession de mails pris un à un. En effet, chaque interruption de tâche pour lire un mail occasionne une perte de temps considérable pour revenir pleinement à la tâche initiale. La définition de trois à quatre périodes par jour suffit pour une gestion optimale de la messagerie.
 - Répondre rapidement aux messages ne nécessitant pas plus de deux à trois minutes de travail et convertir les autres en actions futures.
 - Archiver immédiatement les messages à conserver afin de distinguer les messages d'importance des autres.

Le dossier informatique commun et partagé contient l'ensemble de la gestion documentaire du secteur EC. Il regroupe notamment les différentes informations relatives aux essais cliniques. En effet, de plus en plus de documents sont dématérialisés et envoyés par mail au centre investigateur par les sponsors. Ce dossier est sauvegardé sur l'un des serveurs sécurisés de l'AP-HM et son accès est limité aux seules personnes autorisées. L'approche Lean adoptée est la même que celle utilisée pour la réorganisation des postes de travail : il s'agit de la méthode des 5S mais déclinée à l'univers virtuel (disques locaux, fichiers partagés, réseau, etc.). On parle alors de 5S Office. Le principal gain escompté est la diminution du temps de recherche. Une réorganisation du dossier commun et la définition d'une arborescence cohérente sont rendues nécessaire au vu de l'ampleur des documents stockés et du manque de cohérence dans l'archivage des documents. Son application s'est faite en plusieurs phases successives :

- Tout d'abord, suppression des fichiers temporaires, des doublons ; archivage des versions successives et des fichiers volumineux.
- Définition d'une arborescence commune avec une terminologie claire, logique et simple (Personnel – Processus Métier – Manuel qualité – Essais spécifiques, etc.).

Rapprocher les fichiers ou documents fréquemment utilisés à 2 ou 3 clics pour gagner du temps.

La refonte du dossier partagé est longue et toujours en cours. Elle s'est également accompagnée d'un travail d'uniformisation des bureaux des sessions des trois ordinateurs disponibles au secteur EC afin de limiter la perte de temps à chercher les programmes informatiques.

➤ *Missions de l'externe en pharmacie et organisation de son activité*

Le secteur EC dispose en permanence de deux externes en pharmacie à plein temps. Leur rôle est essentiel : ils interviennent prioritairement au niveau de la gestion des retours des traitements expérimentaux mais également sur une multitude de tâches permettant une gestion optimale des études cliniques ouvertes sur le centre. Un inventaire précis de toutes les missions de l'externe a été mené lors de cette réunion. Au total, une vingtaine de tâches de plus ou moins grande importance ont été répertoriées. Afin d'accorder l'organisation des tâches qui leur sont confiés à l'activité quotidienne du secteur EC, il a été décidé de créer un agenda standard des externes. C'est un outil très utile pour la planification de l'activité. Il recense les activités récurrentes, prévoit des plages de temps libre pour des imprévus et réserve des créneaux horaires pour les tâches importantes. Il permet de s'assurer que toutes les activités indispensables ont été planifiées et évitent de perdre du temps sur des tâches accessoires au détriment de l'essentiel. L'agenda créé se présente sous la forme d'une feuille d'agenda au format A3 représentant les cinq jours d'ouverture du service et reprend l'intégralité des missions de l'externe. Le remplissage du planning s'est fait de manière collective avec l'ensemble du personnel et notamment les deux externes du service les premiers concernés. Ce travail a été l'occasion de remettre à jour la fiche de poste des externes en pharmacie du secteur EC (Document 8).

Début de Choix: Inventaire Stockeur, Chambre froide (CF) et Cave

Le 1^{er} de chaque mois: Sorties des périmés + Tableau suivi essais sensibles + Réagencement étagères CF

Le 10 de chaque mois= Mise à jour du tableau des périmés à l'aide du registre de réception



PUI Timone – Secteur EC

AGENDA STANDARD DES EXTERNES EN PHARMACIE

	Lundi	Mardi	Mercredi	Jeudi	Vendredi
8h-9h	REUP RETOURS ONCO	REUP RETOURS ONCO	REUP RETOURS ONCO	REUP RETOURS ONCO	REUP RETOURS ONCO
9h-10h	RETOURS RANGEMENT FICHES RETOURS *	RETOURS RANGEMENT FICHES RETOURS *	RETOURS RANGEMENT FICHES RETOURS *	RETOURS RANGEMENT FICHES RETOURS *	RETOURS RANGEMENT FICHES RETOURS *
10h-11h	DOUBLE CONTRÔLE PNEP RETOURS *	DOUBLE CONTRÔLE PNEP RETOURS *	DOUBLE CONTRÔLE PNEP RETOURS *	DOUBLE CONTRÔLE PNEP RETOURS *	DOUBLE CONTRÔLE PNEP RETOURS *
11h-12h	RETOURS *	RETOURS *	RETOURS *	Préparer planning CAVE / nombre futures RETOURS *	RETOURS *
12h-13h	PAUSE DEJEUNER	PAUSE DEJEUNER	PAUSE DEJEUNER	PAUSE DEJEUNER	PAUSE DEJEUNER
13h-14h				POUBELLES	CONTROLE MONITORING SEMAINE SUIVANTE
14h-15h	PLANNING OPDET DOUBLE CONTRÔLE PNEP			CAVE	CONTROLE MONITORING SEMAINE SUIVANTE
15h-16h	POUBELLES FICHES de FAB CONTROLE REAPPRI NA CHAUD *	FICHES de FAB CONTROLE REAPPRI NA CHAUD *	FICHES de FAB CONTROLE REAPPRI NA CHAUD *	CAVE *	FICHES de FAB CONTROLE REAPPRI NA CHAUD *
16h-17h	PRESSION REASSORT SAS	PRESSION	PRESSION REASSORT SAS	CONTROLE REAPPRI NA CHAUD PRESSION	PRESSION REASSORT SAS

* = listes RANGEMENT DOSSIERS STOCKEUR

Document 8 : Agenda Standard des Externes en Pharmacie

➤ *Détenir un médicament expérimental*

La Pharmacie est détentrice de l'ensemble des médicaments expérimentaux à de rares exceptions près (médicaments expérimentaux en dotation). Elle se doit d'en assurer le stockage conformément aux BPC et au protocole de l'essai clinique. Pour cela, elle dispose de zones de stockage sous contrôle température et clairement identifiées. Le personnel doit veiller à disposer en permanence de stock pour chacune des études et mettre en place un système de gestion des périmés. Comme chaque étape du processus métier, un mode opératoire relatif à la détention est disponible. Après relecture par l'ensemble du personnel, il n'a pas fait l'objet de modifications. Il s'agit d'une procédure transversale qui recoupe un certain nombre d'items abordés précédemment dans les réunions « Lean ». Une vingtaine de non conformités ont été relevées sur cette étape. La plus récurrente est la date de péremption non barrée à la suite d'un ré étiquetage par le promoteur avant l'envoi des traitements.

Des NC ont été rapportées au sujet de la thermométrie. En effet le logiciel Thermocontrol® ne fonctionne pas toujours de manière optimale, avec de temps en temps une « perte » des points de mesures au niveau des différentes zones de stockage. Dans la majorité des cas, la récupération est possible après intervention des services du biomédical.

Les ARC promoteur ont été interrogés au sujet des conditions de stockage des médicaments expérimentaux (Questions 12 à 14). Ils ont pu exprimer leur grande satisfaction à l'égard du travail réalisé par la pharmacie : les stocks sont renouvelés correctement (note de 4,5/5), le stockage est satisfaisant avec des traitements bien différenciés pour chaque étude (note de 4,8/5) et le suivi des températures est optimal (note de 4,8/5) (Annexe 2).

De même les investigateurs et les ARC service ont pu donner leur avis au sujet de la détention des médicaments expérimentaux (Questions 6 à 9). Le fait que la pharmacie soit le lieu de référence pour le stockage des UT fait l'unanimité auprès de l'ensemble des personnes interrogées. Concernant le délai d'information sur la gestion du stock de produits, on note une divergence entre les investigateurs et les ARC du centre (note de 3,65/5 pour les médecins et 4,5/5 pour les ARC) (Annexe 4). Les TEC venant régulièrement à la pharmacie, ils sont informés par l'équipe pharmaceutique en cas de difficulté d'approvisionnement, de quarantaine ou d'approvisionnement initial à l'inverse des médecins investigateurs. Il y a donc clairement un manque de communication à ce sujet entre l'ARC du service et l'équipe investigatrice d'une part mais également au niveau de la pharmacie. Dorénavant, l'investigateur principal sera informé par mail par le pharmacien responsable des problèmes d'approvisionnement ou de détention au même titre que l'ARC du service.

La gestion des périmés est confiée aux externes en pharmacie. Ils réalisent un inventaire complet des stocks détenus à la pharmacie au moment de leur prise de fonction en début de semestre puis assurent la sortie régulière et le retour des périmés à chaque début de mois. Toutefois, il arrive d'en retrouver : la vigilance et la rigueur sont donc de mise. Les traitements périmés ne sont sortis de leur zone de stockage qu'une fois la date de péremption effective. Cela laisse la possibilité au sponsor de pouvoir étendre la péremption jusqu'au dernier moment.

7. Réunion « Lean » N°5

Cette dernière réunion va s'intéresser au suivi et au monitoring des EC, dernières étapes du processus métier non abordées depuis le début des réunions Lean.

Une fois les premiers patients inclus dans une étude, les ARC moniteurs viennent régulièrement contrôler et suivre le déroulement de l'essai clinique au niveau du centre investigateur. Ils prennent rendez-vous auprès de la pharmacie pour réaliser une visite de monitoring au cours de laquelle ils s'assurent de la mise à jour des documents réglementaires de l'étude, vérifient la comptabilité des médicaments expérimentaux retournés par les patients et autorisent la destruction des UT selon les modalités définies lors de la MEP (soit destruction sur site ou soit un retour des médicaments au promoteur qui se charge alors de leur destruction). Une fois l'essai clinique terminé, les ARC moniteur viennent réaliser une dernière visite à la pharmacie appelée visite de clôture pendant laquelle ils vérifient les derniers retours de traitement, effectuent la réconciliation la finale avec le pharmacien et s'assurent que l'ensemble des documents réglementaires sont présents dans le classeur. Lorsque la totalité des centres investigateurs sont clôturés, le promoteur envoie une lettre officielle de clôture de l'essai à la Pharmacie. Le pharmacien facture alors les derniers surcoûts de l'étude. Le dossier de l'étude peut ensuite être archivé pour une durée variable selon la nature du médicament expérimental à l'étude (la plupart du temps pour une durée de 15 ans).

Au niveau de la pharmacie, le suivi de l'EC impose entre autre la mise en place d'une gestion des retours des médicaments expérimentaux ramenés par le patient sur le centre ainsi que la gestion des stocks en particulier des périmés.

➤ *Gestion des retours des médicaments expérimentaux*

Cette étape débute au moment où l'ARC du service ramène les traitements retournés par le patient à la pharmacie. Les externes en pharmacie réalisent ensuite une fiche de retour de comptabilité pour chaque retour, s'assurent de leur traçabilité et calculent lorsque cela est possible l'observance des patients. Leur travail est double contrôlé par l'un des membres de l'équipe pharmaceutique puis tous les retours sont stockés dans un lieu fermé, spécifique et dédié en attendant la prochaine visite de monitoring de l'ARC moniteur. La procédure a été revue par l'ensemble des intervenants et complétée notamment en ce qui concerne le calcul de l'observance. L'organisation de l'espace dédié à la gestion des retours a été modifiée suite au réagencement des locaux. Désormais, cette activité se déroule autour de l'îlot Réception - Gestion des retours permettant de limiter les déplacements et d'optimiser le processus.

L'analyse de cette étape n'a pas révélé de dérives majeures :

- Les externes sont seulement limités par la capacité de stockage des retours en attente d'être double contrôlés.
- L'accès au stockeur contenant les dossiers des études peut être limité lors des périodes de dispensation surtout observées en fin de matinée.
- La priorisation des retours les plus anciens ainsi que des retours concernés par des visites de monitoring dans la semaine est essentielle. L'identification de la date de retour des traitements à la pharmacie et la tenue à jour d'un calendrier des visites de monitoring sont donc impératives.

L'organisation du secteur EC et le circuit pharmaceutique actuels ne permettent pas de pouvoir réaliser la traçabilité du retour et le calcul de l'observance associée avant la dispensation suivante à de rares exceptions (retour des kits de secours attribués).






Cela s'explique par plusieurs raisons :

- La gestion du retour retarderait la nouvelle dispensation.
- Les patients oublient parfois de ramener leurs traitements utilisés à la visite suivante.
- Les TEC ramènent à la pharmacie les retours de traitements de manière différée afin qu'ils puissent réaliser la comptabilité par eux même et recueillir les données relatives à l'observance, en confrontant les quantités restantes au remplissage du carnet patient.

La place occupée par les traitements retournés en attente de monitoring dans la salle de stockage dédiée est importante et tend à s'accroître. Plusieurs facteurs y concourent : le nombre d'études ouvertes sur le centre, la persistance de bacs de stockage pour d'anciennes études proches d'être clôturées ou encore l'absence de régularité dans les visites de monitoring.

Pour y remédier, un certain nombre de mesures ont été entreprises à l'aide d'un support A3 (Document 9) :

- Lister les numéros des études ayant des bacs de stockage vides afin de vérifier si ces essais ne sont pas clôturés sur la base Hygie.
- Réalisation d'un état des lieux sur les retours de traitements entreposés afin d'identifier ceux dont la date est antérieure à Juin 2016 (plus d'un an de stockage) et ceux qui monopolisent plus d'un bac de stockage. Le pharmacien responsable se chargera de solliciter les ARC moniteur pour une visite de monitoring.

 PUI Timone – Secteur EC <i>Gestion des retours</i>	Date	Participants		Approbateur	Date de clôture prévue																																																				
	18/07/17	SG, VW, TD, GM, JF, BSL		Bu 																																																					
5- Propositions																																																									
L'ordinateur de @ par le externes. Zone de stockage à organiser pr retours à faire et retours faits																																																									
6- Plan d'actions																																																									
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;">Quoi</th> <th style="width: 10%;">Qui</th> <th style="width: 15%;">Quand</th> <th style="width: 25%;">Où</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>① Privilégier anciens retours en 1er. (< 18em)</td> <td>EXT</td> <td>TLJ</td> <td></td> </tr> <tr> <td>② Informer le interne qd retour pr moins de la tem.</td> <td>EXT</td> <td>TLJ</td> <td></td> </tr> <tr> <td>③ Faire périmés à l'usage de la bureau, à la place de caisses d'archives à détruire.</td> <td>BUL/EXT</td> <td>A faire ASAP</td> <td></td> </tr> <tr> <td>④ Définition de règles de confidentialité : EN Mailer avec INT, trace par email - max 1 sem à non utilisé par eux, les de réponses sur la fiche de retour.</td> <td>EXT</td> <td>SB.</td> <td></td> </tr> <tr> <td>⑤ Regrouper les caisses à la cave, de manière à reculer les études les plus anciennes. Supprimer la caisse lors de la clôture.</td> <td>EXT</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>⑥ Faire linking étude n° d'origine de retour / retour par INT asf/le</td> <td>EXT</td> <td>avant fin août</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="6" style="text-align: center;">7- Suivi</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Validation</td> </tr> <tr> <td colspan="6" style="text-align: center;">  </td> </tr> <tr> <td colspan="6">Signature</td> </tr> </tbody></table>						Quoi	Qui	Quand	Où	① Privilégier anciens retours en 1er. (< 18em)	EXT	TLJ		② Informer le interne qd retour pr moins de la tem.	EXT	TLJ		③ Faire périmés à l'usage de la bureau, à la place de caisses d'archives à détruire.	BUL/EXT	A faire ASAP		④ Définition de règles de confidentialité : EN Mailer avec INT, trace par email - max 1 sem à non utilisé par eux, les de réponses sur la fiche de retour.	EXT	SB.		⑤ Regrouper les caisses à la cave, de manière à reculer les études les plus anciennes. Supprimer la caisse lors de la clôture.	EXT			⑥ Faire linking étude n° d'origine de retour / retour par INT asf/le	EXT	avant fin août		7- Suivi						Validation												Signature					
Quoi	Qui	Quand	Où																																																						
① Privilégier anciens retours en 1er. (< 18em)	EXT	TLJ																																																							
② Informer le interne qd retour pr moins de la tem.	EXT	TLJ																																																							
③ Faire périmés à l'usage de la bureau, à la place de caisses d'archives à détruire.	BUL/EXT	A faire ASAP																																																							
④ Définition de règles de confidentialité : EN Mailer avec INT, trace par email - max 1 sem à non utilisé par eux, les de réponses sur la fiche de retour.	EXT	SB.																																																							
⑤ Regrouper les caisses à la cave, de manière à reculer les études les plus anciennes. Supprimer la caisse lors de la clôture.	EXT																																																								
⑥ Faire linking étude n° d'origine de retour / retour par INT asf/le	EXT	avant fin août																																																							
7- Suivi																																																									
Validation																																																									
																																																									
Signature																																																									
1- Contexte	mise à jour de la procédure RETOURS																																																								
2- Situation actuelle	RIS V.A. (2015)																																																								
3- Cibles / Objectifs	Amélioration du proces																																																								
4- Analyse / Conséquences	Environnement amélioré depuis déménagement secteur.																																																								

Document 9 : Outil A3 processus Gestion des retours

➤ *Visites de monitoring et de clôture*

La réorganisation des locaux a permis la création d'une zone dédiée à l'accueil des ARC promoteur. Situé un peu à l'écart, il permet de maintenir une certaine confidentialité.

L'enquête de satisfaction proposée aux sponsors a révélé une baisse de la satisfaction concernant l'accueil de la pharmacie lors des visites de monitoring (Question 4) comparée aux années précédentes. Le résultat est inversé concernant les visites de clôture (Question 7). La qualité de l'accueil va dépendre principalement de l'activité du secteur EC au moment de leur passage. Il est ainsi plus difficile de répondre à leurs sollicitations lorsque le rythme des dispensations s'accélère. La différence de satisfaction observée sur le questionnaire peut s'expliquer par la présence du pharmacien responsable sur une quinzaine de minutes lors des visites de clôtures (Annexe 2). Il a donc été décidé, lors de la prise de rendez-vous de toutes les visites, de demander s'ils requièrent une entrevue avec le pharmacien. Cela permet de filtrer les demandes pour le pharmacien afin qu'il ne soit pas interrompu inutilement lors de chaque visite. La prise en charge des ARC moniteur a été standardisée mais non formalisée. Elle consiste à préparer le bureau dédié aux visiteurs avant leur arrivée avec le dossier de l'étude, le stock de traitements si stockage à température ambiante, les retours des traitements des patients, les classeurs de suivi de température. Les consignes propres au secteur sont également adressées oralement au moment de leur arrivée. Confrontés à un certain nombre de questions et de demandes de corrections de la part des ARC moniteurs lors de leurs visites de monitoring ou de clôtures, il a été convenu de vérifier en amont les dossiers des EC monitorés la semaine suivante. Les objectifs affichés sont de fluidifier le déroulement des visites et de limiter les sollicitations des ARC et les interruptions de tâches associées. Cet exercice est réalisé par un binôme interne-externe le vendredi après-midi. Il consiste à vérifier depuis la dernière date de monitoring de l'étude, la présence de l'ensemble des accusés de réception des livraisons associés si besoin à leur confirmation, la présence des fiches de fabrication (préparations, chimiothérapies), l'exhaustivité des dispensations tracées sur le formulaire de comptabilité de l'étude, l'absence de traitements périmés, etc. Cette mission a été incorporée à l'agenda standard des externes. Afin de pouvoir améliorer la prestation et l'accueil à la pharmacie, le secteur EC met à disposition des ARC moniteur une fiche de réclamations / avis positifs anonyme et disponible au niveau de leur bureau puis à glisser dans une urne. Ils ont donc la possibilité d'exprimer leur avis en dehors des enquêtes de satisfaction réalisées tous les trois ans. Force est de constater qu'ils ne le font pas, puisqu'aucun questionnaire n'a été rempli en 18 mois.

➤ *Destruction des médicaments expérimentaux*

Les traitements retournés et monitorés ont vocation à être détruits par le promoteur lui-même ou bien directement sur le centre investigateur selon les modalités définies à la MEP. L'ARC moniteur adresse par mail à la pharmacie une autorisation de destruction sous forme d'un listing détaillé des UT concernées. Lorsque les produits sont détruits par le promoteur, il joint alors une demande d'enlèvement auprès d'un transporteur et définit avec le service une date d'enlèvement. Toutes les destructions sont double contrôlées par un membre du personnel après le passage de l'ARC moniteur. Les erreurs commises sont signalées au sponsor et une correction est alors apportée à l'autorisation de destruction initiale. Sur cette étape, il y a très peu de non conformités relevées : 5 NC concernent des retours promoteur et 16 NC des destructions sur site pour l'année 2016. Face à cette sous-déclaration, une sensibilisation de l'équipe pharmaceutique a été effectuée afin de pouvoir obtenir des chiffres fiables à présenter aux sponsors et estimer la perte de temps engendrée par ces rectifications. Lors de la revue de l'organisation du secteur EC, un espace de stockage des traitements monitorés en attente de destruction a été créé dans le stockeur. Les autorisations de destruction sont souvent longues à obtenir pour une destruction organisée sur site comparées à celles prises en charge par le promoteur dont les traitements sont enlevés au maximum une semaine après la visite de monitoring. Une série d'actions d'amélioration a donc été mise en place :

- Formalisation des relances pour les destructions à l'image de ce qui est déjà réalisé sur les demandes de CLL le vendredi matin.
- Création d'un tableau de suivi des relances des destructions dans le classeur contenant les demandes de CLL afin de ne pas multiplier les supports.
- Ecriture de la date de relance de destruction sur les traitements concernés pour ne pas effectuer des relances inutiles.

Une fois, l'autorisation de destruction conforme obtenue, la pharmacie fait appel à un prestataire de services pour incinérer ces traitements. Lorsque l'opération est terminée, ce dernier adresse une confirmation de destruction au secteur EC. Le pharmacien responsable envoie alors un certificat de destruction à l'ensemble des ARC moniteur concernés. Dans l'enquête de satisfaction, le délai d'envoi des certificats de destruction est jugé insatisfaisant par les sponsors (question 18 avec une note moyenne de 3,7/5). Cette remarque s'explique par plusieurs paramètres :

- Il existe un délai incompressible de deux mois minimum entre le moment où a lieu la visite de monitoring et le moment où l'incinération est réalisée. Il dépend du temps

d'obtention de l'autorisation de destruction, de la fréquence des ramassages des tonnelets et du temps de réalisation de l'incinération. L'ensemble des sponsors est cependant informé lors de la MEP des modalités d'une destruction sur site.

- Un nombre considérable d'autorisations de destruction sont erronées et occasionnent des pertes de temps indépendantes de la volonté du secteur EC. Malheureusement, il est impossible de pouvoir quantifier correctement ces erreurs sans une déclaration systématique en non-conformité.
- La pharmacie ne réalise pas de certificat de mise en destruction comme le souhaiterait une grande majorité des ARC moniteur mais des certificats de destruction garantissant une prestation supplémentaire aux sponsors.

➤ *Gestion des médicaments expérimentaux périmés*

La gestion des médicaments périmés est confiée aux externes en pharmacie qui, à chaque début de mois, sortent du stock les produits périmés. Plusieurs outils sont utilisés pour y parvenir :

- un inventaire complet du stock en début de mois
- la mise à jour mensuelle du tableau des périmés à l'aide du registre de réception

Une réflexion a été engagée pour trouver un nouveau système de gestion des périmés. Le constat est simple. Le système actuel est d'une bonne efficacité pour les produits stockés ayant une date de péremption en fin de mois. A l'inverse, il est défaillant pour des dates de péremption en cours de mois. En effet, selon la procédure actuelle, ces traitements ne seront sortis du stock qu'au début du mois suivant. Il n'est donc pas rare qu'un ARC moniteur trouve des traitements périmés dans le stock de l'étude pour des dates de péremption intermédiaires. Deux mesures ont été adoptées pour contrôler cette dérive :

- Au niveau du tableau des périmés, inscription des UT périmant en cours de mois et de l'étude concernée.
- Inscription sur le planning du secteur des traitements des études périmant avant la fin du mois.

Ces mesures ne sont pas rétroactives au vu de l'ampleur de la tâche.

➤ *Ré-étiquetage des médicaments expérimentaux*

Lorsque les UT arrivent proche de leur date de péremption, les promoteurs ont la possibilité d'étendre la date de péremption en fonction d'études de stabilité réalisées sur le médicament. Pour cela, le promoteur rédige une procédure de ré-étiquetage dont la réalisation incombe à la pharmacie des différents centres investigateurs. De nouvelles étiquettes sont alors apposées sur le conditionnement secondaire des UT et l'ancienne date de péremption est rayée proprement et paraphée. Ce travail doit impérativement être double contrôlé par un pharmacien. Le nombre de ré-étiquetages réalisé chaque année est faible et n'a fait l'objet d'aucune NC lorsqu'il a été réalisé par le personnel du secteur EC. En revanche, des NC ont pu être identifiées lorsque cette tâche a été réalisée par le sponsor lui-même (ancienne date de péremption non rayée, mauvais positionnement de la nouvelle étiquette, etc.), le pharmacien devant alors y remédier avant de stocker les produits ou de les dispenser au patient.

8. Synthèse de la démarche LEAN initiée à la pharmacie de la Timone

Au-delà des aspects visuels de la réorganisation des locaux du secteur EC, l'instauration du Lean management a permis d'aboutir à la définition puis à la mise en place d'une cinquantaine de mesures d'amélioration sur l'ensemble du processus métier et des processus support associés. Leur pertinence doit être évaluée dans les prochains mois afin d'apporter, si besoin, de nouvelles corrections ou solutions. L'implication de l'ensemble des membres du secteur EC a permis en l'espace de six mois de faire évoluer la prise en charge du médicament expérimental, fluidifier le processus métier et améliorer la gestion du temps .

Afin que la démarche soit profitable à tous, un retour des enquêtes de satisfaction est prévu auprès des différents interlocuteurs locaux impliqués dans les essais cliniques afin de leur communiquer les résultats et les mesures d'amélioration mises en place.

L'application d'une démarche LEAN au sein des essais cliniques a eu pour conséquence d'éveiller la curiosité du reste du personnel de la pharmacie, pharmaciens comme PPH. Bien que les avis sur le Lean management divergent, cela eu le mérite de permettre à chacun de s'interroger sur la politique qualité menée au sein de son propre secteur ainsi que sur les attentes des cliniciens et des patients envers la pharmacie.

Tableau 3 : Bilan de la démarche Lean au secteur EC de l'Hôpital de la Timone

PROCESSUS		RÉUNION LEAN	INDICATEURS OU DOCUMENTS UTILISÉS	OUTILS LEAN UTILISÉS	MESURES D'AMÉLIORATION DÉFINIES ET MISES EN PLACE
Initier un Essai Clinique	MO Surcoûts	1			
	MO Mise en Place	1	MO "Mise en Place" en vigueur Indicateurs quantitatifs Enquête satisfaction promoteurs (QU 1 à 3) Enquête satisfaction investigateurs / TEC (QU 1 à 4) Non-conformités processus "Initier" types de NC "documents" et "informations" Audit dossiers EC	Kaizen Méthode des 5P Leçon en 1 point	- Ajout de 2 nouveaux indicateurs processus: MEP avec / sans préparation et Chimio / Préparation - Création d'une fiche "Documents manquants lors des MEP" + déclaration NC pour permettre un suivi - MEP réalisée par binome Pharmacien + autre membre du secteur EC : vérification post MEP des infos fournies par ARC moniteur dans le protocole notamment - information du personnel : Restitution MEP lors de la réunion hebdomadaire service EC sous forme "leçon en un point" par binome ayant assisté à la MEP + CR pour les absents - Envoi par le pharmacien d'un email au PI et au TEC suite à la MEP avec infos importantes, documents de l'étude et/ou protocoles chimio à valider - Ré-organisation du bureau du pharmacien
S'approvisionner - Réceptionner - Détenir - Mise en quarantaine d'un EC	MO S'approvisionner	2	MO "S'approvisionner" en vigueur Enquête satisfaction promoteurs (QU 12) Enquête satisfaction investigateurs / TEC (QU 7 et 8) Non-conformités processus "Commander Receptionner Detenir" type de NC "Commande" Tableau des Essais Sensibles	Kaizen Standard Méthode des 5P A3	- MO remis à jour par un interne et validé par l'équipe pharmaceutique - Création d'un classeur "Approvisionnement" regroupant les commandes en cours et les demandes de CLL - Fusion des tableaux de suivi et de commande des EC non auto mis dans le classeur "Approvisionnement" + Pense bête Smiley dans l'ordonnancier de dispensation - Revue de la fiche externe des chimio avec ajout de cases relatives au suivi de l'approvisionnement en UT pour les EC chimio non auto
	MO Réceptionner	2	MO "Réceptionner" en vigueur Indicateurs quantitatifs Enquête satisfaction promoteurs (QU 8 à 11) Enquête satisfaction investigateurs / TEC (QU 6) Non-conformités processus "Commander Receptionner Detenir" type de NC "Reception" Audit du processus Réception	Kaizen Standard Méthode des 5P	- MO "Réceptionner" remis à jour et ré-ordonné selon le fil de déroulement d'une réception - Remise à jour de la liste des études "blacklistées" pour les réceptions (refus fourniture CLL) - Vérification de la présence de l'autorisation d'importation de l'ANSM lorsque le promoteur l'a fourni et la placer dans le dossier réception avec les CLL - Utilisation du tableau <u>Veleda</u> pour la transmission d'informations concernant les réceptions
	MO Détenir	4	MO "Détenir" en vigueur Indicateurs quantitatifs Enquête satisfaction promoteurs (QU 13 à 16) Enquête satisfaction investigateurs / TEC (QU 5) Non-conformités "Commander Receptionner Detenir" type de NC "detention"	Kaizen	- Envoi d'un mail au PI et TEC de l'étude dès que l'approvisionnement initial est disponible - Mise en place d'un bac permanent dans la chambre froide pour la gestion des périmés - Rangement et libération du bac de quarantaine dans le congélateur -20°C
	MO Mise en quarantaine	2	MO "Mettre en quarantaine" en vigueur Enquête satisfaction investigateurs / TEC (QU 8) Retour d'expérience quarantaine Septembre 2016	Kaizen Standard	- MO "Mettre en quarantaine" réactualisé par le pharmacien (suite à quarantaine Septembre 2016) - Création d'une mailing list Investigateur et TEC - Utilisation d'un étiquetage de couleur fluo pour la mise en quarantaine - Différenciation claire des zones de quarantaine - Utilisation du tableau <u>Veleda</u> pour informer l'ensemble du personnel des études concernées par une quarantaine - Définition d'un responsable du suivi de la quarantaine (générale)

PROCESSUS		RÉUNION LEAN	INDICATEURS OU DOCUMENTS UTILISÉS	OUTILS LEAN UTILISÉS	MESURES D'AMÉLIORATION DÉFINIES ET MISES EN PLACE
Préparer un EC	MO Préparer	3	MO "Préparer" en vigueur Indicateurs quantitatifs Enquête satisfaction promoteurs (QU 24 à 30) Enquête satisfaction investigateurs / TEC (QU 12 à 16) Non-conformités "Preparer" Plan Gestion de Risques de 2016	Kaizen Standard A3 "Points forts et faiblesses" A3	<ul style="list-style-type: none"> - Remise à jour de la procédure Préparer en binôme interne et PPH - Ajouter au mail d'information réalisé après la MEP et adressé par le PH au PI et TEC les notions de délai incompressible et de temps de réalisation de la préparation. - Prioriser les préparations par rapport aux autres dispensations (hors chimiothérapie) au moment de la réception de l'ordonnance et lors de la libération de la préparation. - Exercices de simulation et d'entraînement au niveau des fiches de fabrication pour les préparations compliquées. - Réalisation d'audits sur le processus préparer pour le personnel. - Mise en place et utilisation systématique d'une grille de libération pour les préparations
	MO Dispenser	3	MO "Dispenser" en vigueur Indicateurs quantitatifs Enquête satisfaction promoteurs (QU 20 à 23) Enquête satisfaction investigateurs / TEC (QU 9 à 11) Non-conformités processus "Dispenser" type de NC "dispensation", "prescription", "validation"	Kaizen Standard Méthode des 5P	<ul style="list-style-type: none"> - Education des services cliniques à envoyer au fil de l'eau les ordonnances plutôt que groupées - Encourager des que possible l'envoi en avance des ordonnances (la veille) - Réfléchir à la possibilité de détacher un interne sur les tâches courantes du service (répondre au téléphone, traiter les mails, accusé réception des livraisons) afin de dégager du temps pour les autres membres du personnel pour dispenser
Gérer les retours et les traitements sortis du stock	MO Gestion des TTT retournés	5	MO "Gestion des retours" en vigueur Enquête satisfaction promoteurs (QU 16 et 17) Enquête satisfaction investigateurs / TEC	Kaizen Méthode des 5P A3	<ul style="list-style-type: none"> - Mise à jour de la fiche de traçabilité des retours - Priorisation des retours: retours les plus anciens et les retours concernés par une visite de l'ARC moniteur la semaine suivante sont réalisés en premier. - Réorganisation des étagères de stockage dans la pièce de stockage des retours - Etat des lieux des retours présents dans cette pièce + Relever des EC nécessitant la visite de l'ARC moniteur (EC avec <u>beaucoup de retours</u> ou bien de plus d'un an).
	MO gestion des produits sortis du stock	5	MO "Gestion des produits sortis du stock" Tableau des périmés	Kaizen Méthode des 5P	<ul style="list-style-type: none"> - Gestion des dates de péremption intermédiaires (milieu de mois): inscription sur le tableau des périmés des études concernées avec leurs dates de péremption + Inscription également sur le planning du secteur EC comme pense-bête. - Mise en place d'un bac "traitements périmés" dans la chambre froide pour y placer les dates de péremption intermédiaires, retours réalisés qu'en début de mois suivant
	MO Destruction des TTT ou retour promoteur	5	MO "Détruire" et "Retourner au promoteur" Indicateurs quantitatifs Non-conformités processus "Détruire", types de NC "destruction" et "retour promoteur"	Kaizen Méthode des 5P	<ul style="list-style-type: none"> - Formalisation des relances d'autorisation pour les traitements <u>monitorés</u> en attente de destruction, le vendredi matin comme pour les CLL + Création d'un tableau des relances des destruction - Inscriptions de la date de relance sur les destructions en attente d'autorisation stockées sur un plateau dédié du stockeur - Déclarer toutes les NC de destruction pour pouvoir quantifier les erreurs des ARC promoteur
	MO ré-étiqueter les TTT	5			

PROCESSUS	RÉUNION LEAN	INDICATEURS OU DOCUMENTS UTILISÉS	OUTILS LEAN UTILISÉS	MESURES D'AMÉLIORATION DÉFINIES ET MISES EN PLACE
Suivi et Monitoring	Visite Monitoring	5 Indicateurs quantitatifs Enquête <u>satisfaction</u> promoteurs (QU 4 à 7)	Kaizen	- Préparation des visites de monitoring de la semaine suivante le vendredi en fin d'après midi par binome interne-externe - Amélioration de la prise de RDV pour les ARC : demander systématiquement s'ils souhaitent une entrevue avec le pharmacien
Cloturer un EC	MO Cloturer	1 et 5 MO "Clôturer" en vigueur Indicateurs quantitatifs Enquête satisfaction promoteurs (QU 4 à 7)	Kaizen Méthode des 5P Management visuel	- Demande de plus d'informations lors de la prise de RDV / Filtrer les sollicitations pour le pharmacien - Préparation des visites de cloture par binome interne - externe comme pour les monitos le vendredi de la semaine d'avant - Remettre les fiches de réclamations ou avis positifs avec urne et affichage visuel
Gestion des espaces de travail	Locaux	2 Plan simplifié du secteur EC Photos de l'organisation du secteur	Méthode des 5S Diagramme spaghetti	- Réarrangement complet du secteur EC en pensant l'organisation par zone d'activités ainsi qu'en limitation des déplacements - Création de deux îlots centraux dédiés à des tâches spécifiques - Déplacement du 3ème ordinateur pour créer un grand bureau informatique - Déplacement du fax : à proximité immédiate de l'îlot de dispensation
	Poste de travail	4	Méthode des 5S Effet "cockpit" 3T	- Mise en place de l'effet cockpit au niveau de l'ensemble des postes de travail / documents et outils importants situés à portée de main. - Mise à disposition de <u>banettes</u> de rangement étiquetées - Déplacement des téléphones pour les répartir entre les différents postes de travail
	Supports d'affichage	3	Méthode des 5S Management visuel	- Adoption d'un code couleur, chaque couleur correspondant soit à des mémos d'informations ou soit à une des phases du processus métier - Réalisation d'une frise murale ordonnée selon le processus métier après suppression ou ré-actualisation des supports déjà en place - Mise en place d'un tableau Veleda de grande taille pour condenser les informations nécessaires à tout le personnel sur un seul support (suppression des post-it)
Outils informatiques	dossier commun partagé	4	Méthode des 5S Office	- Harmonisation des bureaux des sessions des trois ordinateurs, suppression des documents et programmes inutiles - Modification de l'arborescence du dossier partagé commun. Documents importants ou utilisés fréquemment mis à seulement 2 à 3 clics
	Messagerie	4	Kaizen A3 "Chasse aux MUDA"	- Accès à la boîte mail commune depuis l'ensemble des ordinateurs - Nouvelle gestion des mails : application du concept de tri des mails c'est à dire répondre ou entreprendre la tâche à faire si elle nécessite moins de deux minutes à être réalisée, consulter les boîtes mails à heures fixes pour gérer des pools de mails
Supports	Fiches Hygie	1 Fiche "Hygie" version en vigueur	Kaizen Méthode des 5P	- Plastification des fiches Hygie dans les dossiers - Modification de la trame de la fiche Hygie : ajout d'informations - Remise à jour des fiches Hygie des dossiers EC + réimpression
	Sondes Thermocontrol	1 Procédure d'utilisation du logiciel Thermocontrol et des sondes de température	Kaizen Standard Méthode des 5P	- Mise à jour de la procédure Thermocontrol par le pharmacien - Affiche d'alerte avant ouverture des congélateurs + vérification de la prise du point de mesure des sondes avant ouverture
	Stockeur Kardex	1 Procédure d'utilisation du stockeur et logiciel Kardex Manuel d'utilisation du stockeur	Kaizen Standard	- Mise à jour de la procédure d'utilisation du stockeur et du logiciel Kardex par binome interne et PPH - Revue de l'ergonomie du rangement du stockeur: mise sur le devant des dossiers lourds
Externes en pharmacie	Personnel	4 Fiche de poste Secteur EC des externes en pharmacie	Agenda standardisé	- Optimisation des tâches et activités des externes en pharmacie par la création d'un agenda standardisé affiché à leur poste

CONCLUSION

Il n'est pas toujours facile de percevoir le lien entre le Lean et le milieu hospitalier, d'appréhender une méthode de management conçue à l'origine pour s'appliquer à l'univers industriel. L'idée est pourtant simple : elle consiste à tirer profit de l'expérience acquise par l'entreprise Toyota qui, a su développer sa propre méthode de production et de management afin de répondre aux défis auxquels elle faisait face. Dans un contexte de difficultés financières et d'accroissement des exigences de qualité des soins, l'Hôpital se doit de trouver de nouvelles réponses aux enjeux actuels et futurs et donc de s'en inspirer.

Souvent réduit à des considérations économiques par ses détracteurs, le Lean a pour intérêt de pouvoir optimiser les processus, réduire les gaspillages en tout genre et engager une politique d'amélioration de la qualité au niveau des activités hospitalières. Bien plus que l'utilisation d'« outils », il faut retenir la philosophie du LEAN basée sur la recherche de la satisfaction des clients (professionnels de santé et patients), la participation active du personnel aux choix et orientations de l'entreprise (hôpital) et la recherche continue des multiples gaspillages désorganisant les processus établis. A l'heure actuelle, les exemples d'expérimentation du Lean en milieu hospitalier ne manquent pas et se résument à de petits « chantiers » ou projets locaux s'appliquant le plus souvent, à optimiser des processus support comme la logistique par exemple. En raison de l'absence de convergence, ils sont ainsi dénués de toute vision globale ciblant l'excellence hospitalière⁽²⁵⁾.

De par la nature de ses activités et sa culture qualité déjà ancrée, la pharmacie bénéficie d'un espace propice au développement d'une démarche Lean. Disposant de l'autorité technique sur le personnel, le pharmacien n'oublie pas qu'il est avant tout un « manager ». Il doit savoir tirer le meilleur de son équipe pharmaceutique pour assurer l'ensemble des missions qui lui sont confiées. La pratique du Lean management est l'occasion d'exercer son métier au plus proche des acteurs et des réalités du terrain, d'apprendre et écouter les autres pour s'effacer au profit de l'intelligence collective. Appliquée aux essais cliniques, l'approche Lean pourrait être envisagée au niveau d'autres secteurs de la pharmacie. En effet, il n'y a pas une seule façon d'appliquer le Lean management mais d'innombrables possibilités : tout dépend de ce que l'on veut en faire. Chacun est à même de pouvoir s'approprier les outils du Lean. En tant que pharmacien, on a tout à gagner à tenter l'expérience du Lean pour être demain, acteur des changements de la profession et du milieu de la pharmacie hospitalière.

ANNEXE 1

Service rendu du secteur Essais Cliniques de la PUI Timone dans la gestion des protocoles de Recherche Biomédicale

Merci de prendre quelques minutes pour remplir ce questionnaire

Cocher la case correspondante :

1 : pas du tout

2 : peu

3 : moyennement

4 : très

5 : totalement

SO : sans objet

Accueil de la pharmacie de la Timone

Q1	Jugez vous utile de nous rencontrer pour la mise en place des essais?	OUI	NON		SO	Commentaires		
Q2	Une rencontre commune investigateur-pharmacien pour la mise en place des essais vous semble-t-elle judicieuse?	OUI	NON		SO	Commentaires		
Q3	Les visites de mise en place sont-elles satisfaisantes?	1	2	3	4	5	SO	Commentaires
Q4	Les visites de monitoring sont-elles satisfaisantes?	1	2	3	4	5	SO	Commentaires
Q5	Les réunions de clôture sont-elles satisfaisantes?	1	2	3	4	5	SO	Commentaires
Q6	Les dossiers pharmaciens sont-ils complets?	1	2	3	4	5	SO	Commentaires
Q7	Le service pharmaceutique est-il suffisamment disponible pour les réunions et visites de l'essai?	1	2	3	4	5	SO	Commentaires

Gestion du stock par la pharmacie, détention, retours

Les accusés de réception des produits :

Q8	▪ sont-ils correctement complétés?	1	2	3	4	5	SO	Commentaires
Q9	▪ sont-ils renvoyés de façon systématique?	1	2	3	4	5	SO	Commentaires
Q10	▪ sont-ils renvoyés dans un délai acceptable?	1	2	3	4	5	SO	Commentaires
Q11	Les appels IVRS sont ils effectués correctement par l'équipe pharmaceutique?	1	2	3	4	5	SO	Commentaires
Q12	L'intervention du service pharmaceutique dans le renouvellement des stocks vous laisse t-elle un temps suffisant pour l'approvisionnement?	1	2	3	4	5	SO	Commentaires
Q13	Les produits sont-ils stockés convenablement et différenciés selon les études?	1	2	3	4	5	SO	Commentaires
Q14	Les températures sont-elles enregistrées correctement?	1	2	3	4	5	SO	Commentaires

Q15	Une balance des traitements est-elle réalisée de façon satisfaisante?	1	2	3	4	5	SO	Commentaires
Q16	Les formulaires de comptabilité fournis par la pharmacie sont-ils satisfaisants?	1	2	3	4	5	SO	Commentaires
Q17	La comptabilité des retours par le service pharmaceutique de la Timone est-elle réalisée de façon satisfaisante?	1	2	3	4	5	SO	Commentaires
Q18	Les certificats de destruction vous sont-ils renvoyés dans un délai acceptable?	1	2	3	4	5	SO	Commentaires
Q19	Les locaux vous semblent ils suffisamment sécurisés?	1	2	3	4	5	SO	Commentaires

La dispensation nominative

Q20	La dispensation nominative par la pharmacie facilite t-elle le suivi et le déroulement de l'essai clinique?	1	2	3	4	5	SO	Commentaires
Q21	A votre connaissance notre intervention a-t-elle permis d'éviter une erreur et/ou un oubli de la part de l'investigateur?	OUI		NON			SO	Commentaires
Q22	A votre connaissance notre intervention a-t-elle été à l'origine d'erreurs?	OUI		NON			SO	Commentaires
Q23	L'ordonnance fournie par la pharmacie est-elle satisfaisante?	1	2	3	4	5	SO	Commentaires

La réalisation des préparations nécessaires à l'essai

Q24	Les préparations nécessaires à l'essai sont elles réalisées par la pharmacie?	OUI		NON			SO	Commentaires
Q25	Si non, souhaiteriez vous que les préparations soient réalisées à la pharmacie?	OUI		NON			SO	Commentaires
Q26	Les locaux de préparation vous semblent-ils adaptés?	1	2	3	4	5	SO	Commentaires
Q27	La qualité de ces préparations vous paraît-elle convenable?	1	2	3	4	5	SO	Commentaires
Q28	Le contrôle de ces préparations vous paraît-il satisfaisant?	1	2	3	4	5	SO	Commentaires
Q29	Un protocole de fabrication est il rédigé de façon systématique par la pharmacie?	OUI		NON			SO	Commentaires
Q30	Pensez vous que l'équipe pharmaceutique respecte les Bonnes Pratiques de Préparation?	1	2	3	4	5	SO	Commentaires

Informations sur les médicaments, bon usage, évaluation

Q31	Pensez vous que le service pharmaceutique contribue au bon usage des produits en essai?	1	2	3	4	5	SO	Commentaires
Q32	A votre connaissance, l'intervention pharmaceutique participe-t-elle à la qualité et sécurité des traitements?	1	2	3	4	5	SO	Commentaires
Q33	Pensez vous que l'équipe pharmaceutique de la Timone respecte les Bonnes Pratiques Cliniques?	1	2	3	4	5	SO	Commentaires

Combien d'essais avez-vous en charge à la Timone ? _____

Travaillez vous pour une CRO? Oui Non

Le promoteur de(s) l'essai(s) dont vous avez la charge est il institutionnel ou industriel ? Industriel Institutionnel

Avez-vous déjà répondu à ce questionnaire en 2014? Oui Non

Commentaires libres

ANNEXE 2

	QU1	QU2	QU3	QU4	QU5	QU6	QU7	QU8	QU9	QU10	QU11	QU12	QU13	QU14	QU15	QU16
2011 60 QR																
Oui	60	56														
Non	0	4														
nombre de 1			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
nombre de 2			0	0	0	0	2	0	1	1	0	0	0	0	0	1
nombre de 3			3	4	3	7	7	3	4	4	1	4	2	2	5	8
nombre de 4			23	25	10	30	22	25	22	21	15	20	22	25	29	18
nombre de 5			14	27	5	19	24	29	25	24	20	11	30	26	12	24
nombre réponses	60	60	40	56	18	56	55	57	52	50	36	35	54	53	46	51
nombre so/NR	0	0	17	1	39	1	2	0	5	7	21	22	3	4	11	6
moyenne			4,27	4,41	4,11	4,21	4,24	4,46	4,37	4,36	4,53	4,2	4,52	4,45	4,17	4,27
2014 64 QR																
Oui	62	50														
Non	1	10														
nombre de 1			0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
nombre de 2			0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1
nombre de 3			1	2	0	2	2	1	1	1	1	2	1	0	2	4
nombre de 4			23	23	11	22	26	22	15	15	13	15	19	19	19	22
nombre de 5			23	38	10	38	35	41	31	32	32	16	43	43	35	35
nombre réponses	63	60	47	63	21	62	63	64	49	49	46	34	63	62	56	62
nombre so/NR	1	4	17	1	43	2	1	0	15	15	18	30	1	2	8	2
moyenne			4,2	4,6	4	4,5	4,52	4,62	4,31	4,41	4,15	4,06	4,67	4,69	4,59	4,03
2017 97 QR																
Oui	91	81														
Non	2	12														
nombre de 1			1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
nombre de 2			1	1	0	1	2	0	1	1	1	0	0	0	0	0
nombre de 3			4	5	6	4	12	1	4	1	0	2	3	0	2	9
nombre de 4			26	31	12	33	34	25	19	19	19	21	15	18	28	37
nombre de 5			17	53	11	52	41	69	53	53	47	27	72	72	47	48
nombre réponses	93	93	49	90	29	90	89	95	77	74	67	50	90	90	77	94
nombre so/NR	4	4	48	7	68	7	8	2	20	23	30	47	7	7	20	3
moyenne			4,16	4,51	4,17	4,51	4,28	4,71	4,61	4,67	4,67	4,5	4,77	4,8	4,58	4,41

Comparaison Année 2014 et 2017:

baisse

stable

en hausse

	QU17	QU 18	QU 19	QU 20	QU 21	QU 22	QU 23	QU 24	QU 25	QU 26	QU 27	QU 28	QU 29	QU 30	QU 31	QU 32	QU 33
2011																	
60 QR																	
Oui					23	1		23	4				16				
Non					12	39		12	5				6				
nombre de 1	0		0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
nombre de 2	0		2	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
nombre de 3	8		14	3	0	0		0	0	8	2	4	0	3	3	1	2
nombre de 4	28		27	20	0	0		0	0	29	19	16	0	15	29	25	28
nombre de 5	19		12	30	0	0		0	0	9	9	10	0	12	24	30	26
nombre réponses	55		55	53	35	40		35	9	46	30	30	22	30	56	56	56
nombre so/NR	2		2	4	22	17		22	48	11	27	27	35	27	1	1	1
moyenne	4,2		3,89	4,51						4,02	4,23	4,2		4,3	4,37	4,52	4,43
2014																	
64 QR																	
Oui					21	0		23	2				16				
Non					6	45		11	4				0				
nombre de 1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
nombre de 2	2	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
nombre de 3	1	9	9	1	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
nombre de 4	20	7	20	21	0	0	20	0	0	5	7	6	0	17	15	16	21
nombre de 5	35	13	34	36	0	0	30	0	0	17	13	13	0	16	48	46	42
nombre réponses	58	38	63	58	27	45	51	34	6	22	21	20	16	33	63	62	63
nombre so/NR	6	26	1	6	37	19	13	25	38	42	43	44	39	31	1	2	1
moyenne	4,03	3,03	4,4	4,14			4,2			4,14	3,71	3,95		3,82	4,76	4,74	4,67
2017																	
97 QR																	
Oui					33	1		44	4				29				
Non					18	67		20	10				2				
nombre de 1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
nombre de 2	0	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
nombre de 3	5	13	8	4	0	0	3	0	0	2	2	1	0	1	1	1	1
nombre de 4	30	18	33	34	0	0	41	0	0	11	12	11	0	17	34	26	32
nombre de 5	53	16	54	47	0	0	42	0	0	16	16	18	0	30	56	64	61
nombre réponses	88	56	95	85	51	68	86	64	14	29	30	31	31	48	91	91	94
nombre so/NR	9	41	2	12	46	29	11	33	83	68	67	66	66	49	6	6	3
moyenne	4,55	3,7	4,48	4,51			4,45			4,48	4,47	4,48		4,6	4,6	4,69	4,64

Comparaison Année 2014 et 2017:

baisse

stable

en hausse

ANNEXE 3



Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille

PUI Timone - Secteur Essais Cliniques

Evaluation de la qualité du service proposé par le secteur Essais Cliniques de la PUI Timone

Merci de bien vouloir prendre quelques minutes pour remplir ce questionnaire.

Cocher la case correspondante:

- 1: Très insatisfaisant
- 2: Peu satisfaisant
- 3: Moyennement satisfaisant
- 4: Satisfaisant
- 5: Très satisfaisant

Toutes les questions doivent être obligatoirement saisies.

En quelle qualité remplissez-vous ce questionnaire?

Médecin Investigateur ARC

Mise en place de l'essai

Vous paraît-il intéressant de nous rencontrer en même temps que le promoteur lors de la mise en place de l'essai?

Oui Non

Comment jugez-vous:

	1	2	3	4	5
- la disponibilité du pharmacien pour les visites de mise en place	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
- le délai de mise à disposition des documents de l'étude	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
- le délai de saisie des protocoles sur le logiciel CHIMIO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Gestion du stock par la pharmacie, approvisionnement, détention

Trouvez-vous utile que les produits soient stockés à la pharmacie?

Oui Non

Quelle est votre satisfaction concernant:

	1	2	3	4	5
- le délai d'information de réception des produits à la pharmacie dans le cas d'une nouvelle étude	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
- les réapprovisionnements effectués par la pharmacie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Y a-t-il déjà eu des ruptures de stock vous obligeant à décaler les patients?

Oui Non

La dispensation nominative

Avez-vous eu connaissance d'une intervention de la pharmacie ayant permis d'éviter une erreur dans un protocole?

Oui Non

A votre connaissance, notre intervention a-t-elle été source d'erreurs?

Oui Non

Comment jugez-vous le délai de dispensation et de mise à disposition des produits?

1 2 3 4 5

La réalisation des préparations et/ou reconstitutions nécessaires à l'essai

Les préparations nécessaires sont-elles réalisées par la pharmacie?

Oui Non

Divers

L'intervention du service pharmaceutique représente-t-elle une aide pour vous en ce qui concerne:

	Oui	Non
- l'initiation du traitement	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
- la sécurité de dispensation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
- le renouvellement du traitement	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
- la comptabilité des produits en retour	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Pensez-vous que le service pharmaceutique participe au bon usage des produits en essai?

Oui Non

Pensez-vous que nos horaires d'ouverture (9h-17h) sont suffisamment larges?

Oui Non

Souhaiteriez-vous qu'un membre du secteur EC de la pharmacie participe au staff de votre service?

Oui Non

Avez-vous des remarques ou des suggestions à faire pour améliorer le fonctionnement du service pharmaceutique et la qualité de la prestation fournie?


Envoyer

ANNEXE 4


Questionnaires répondus :
Investigateur INV : 34 ARC : 41

	Nbre de OUI		Nbre de NON		% de OUI		% de NON		Note moyenne		Nbre de 1		Nbre de 2		Nbre de 3		Nbre de 4		Nbre de 5		Non répondu ou sans objet	
	INV	ARC	INV	ARC	INV	ARC	INV	ARC	INV	ARC	INV	ARC	INV	ARC	INV	ARC	INV	ARC	INV	ARC	INV	ARC
Rencontre concomitante pharmacie-promoteur	23	30	11	11	67,4	73,2	32,6	26,8														
Disponibilité du pharmacien									3,82	3,78	2	1	4	2	1	11	18	18	9	9	0	0
Délai mise à disposition documents étude									3,71	4,41	3	1	2	1	3	1	20	15	6	23	0	0
Délai de saisie des protocoles sur CHIMIO									3,41	4,27	5	1	3	1	5	3	15	17	6	19	0	0
Utilité du stockage à la pharmacie	33	41	1	0	97,1	100	2,9	0														
Délai d'information réception produit d'une nouvelle étude									3,65	4	3	2	2	1	6	6	18	18	7	14	0	0
Réapprovisionnements par la pharmacie									3,62	4,2	4	1	1	0	5	3	18	23	6	14	0	0
Ruptures de stock	8	11	26	30	23,5	26,8	76,5	73,2														
Intervention pharmaceutique et évitement erreur de protocole	11	19	23	22	32,4	46,3	67,6	53,7														
Intervention pharmaceutique source d'erreur	0	3	34	38	0	7,3	100	92,7														
Délai dispensation et mise à disposition des produits									3,5	3,58	4	1	4	3	6	15	11	16	9	6	0	0
Réalisation préparations par la pharmacie	20	27	14	14	58,8	65,8	41,2	34,2														
Souhait réalisation préparation à la pharmacie (SI NON question précédente)	5	4	9	10																		
Précision sur le type de préparations préparées (si OUI question précédente)	5	11																				
- Non cytotoxique	6	8																				
- Chimio	9	8																				
- Chimio + Non cytotoxique																						
Délai de mise à disposition des préparations									2,95	3,44	3	1	5	1	6	14	2	7	4	4	14	14
Qualité des préparations									3,8	4,37	4	0	1	0	0	1	5	15	10	11	14	14
Intervention pharmacie aide à l'initiation du traitement	25	33	9	8	73,5	80,5	26,5	19,5														
Intervention pharmacie aide à la sécurité de dispensation	34	40	0	1	100	97,6	0	2,4														
Intervention pharmacie aide au renouvellement du traitement	32	36	2	5	94,1	87,8	5,9	12,2														
Intervention pharmacie aide à la comptabilité des produits en retour	30	39	4	2	88,2	95,1	11,8	4,9														
Participation au bon usage des produits de l'essai	33	41	1	0	97,1	100	2,9	0														
Horaires d'ouverture suffisants	18	30	16	11	52,9	73,2	47,1	26,8														
Participation membre EC aux staffs	12	9	22	32	35,3	22	64,7	78														

ANNEXE 5

 PUI TIMONE Secteur Essais Cliniques	PHAT/EC/PO/FICHE NC Date d'application version 5 : 21/10/2014	
Fiche de Déclaration d'une Non Conformité		
PROCESSUS <input type="checkbox"/> INITIER <input type="checkbox"/> C/R/D <input type="checkbox"/> PREPARER <input type="checkbox"/> DISPENSER <input type="checkbox"/> RETOURS <input type="checkbox"/> SUIVRE l'ACT <input type="checkbox"/> CLOTURER <input type="checkbox"/> AUTRES	NC : <input type="checkbox"/> DOC <input type="checkbox"/> INFO NC : <input type="checkbox"/> COM <input type="checkbox"/> RCP <input type="checkbox"/> PDT NC : <input type="checkbox"/> PRESC <input type="checkbox"/> VALID <input type="checkbox"/> DISP NC : <input type="checkbox"/> RET <input type="checkbox"/> DEST <input type="checkbox"/> RP NC : <input type="checkbox"/> LOG NC : <input type="checkbox"/> ARCH NC : _____	
__ __ (Année) / __ __ (mois) / __ __ (n° de la NC depuis le début de l'année dans le secteur) <i>(à remplir par le référent de secteur)</i>		
Nom de la personne constatant la non-conformité :		
Fonction :	Date :	Heure :
Etude : Description de l'anomalie :		
Action curative (=Traitement immédiat effectué pour corriger une NC)		
Transmission au référent de secteur concerné : Nom :		
le :		
CRITIQUE : <input type="checkbox"/> REDONDANTE : <input type="checkbox"/>		
Analyse des causes :		
Action corrective mise en place (= action entreprise pour éliminer la ou les causes de la NC)		
Durée du suivi de l'action d'amélioration :		
Date de clôture :		

ANNEXE 6

 AN HESCI Association Nationale des Hospices Civils de Belgique	PUI TIMONE Secteur Essais Cliniques	A CODIFIER Date d'application 22/03/2016		
Fiche de recueil d'une réclamation ou avis positif				
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> PROCESSUS <input type="checkbox"/> INITIER <input type="checkbox"/> C/R/D <input type="checkbox"/> PREPARER <input type="checkbox"/> DISPENSER <input type="checkbox"/> RETOURS <input type="checkbox"/> SUIVRE L'ACT <input type="checkbox"/> CLOTURER <input type="checkbox"/> AUTRES </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> NC : <input type="checkbox"/> DOC <input type="checkbox"/> INFO <input type="checkbox"/> COM <input type="checkbox"/> RCP <input type="checkbox"/> PDT NC : <input type="checkbox"/> PRESC <input type="checkbox"/> VALID <input type="checkbox"/> DISP <input type="checkbox"/> RET <input type="checkbox"/> DEST <input type="checkbox"/> RP NC : <input type="checkbox"/> LOG NC : <input type="checkbox"/> ARCH NC : _____ </td> </tr> </table>			PROCESSUS <input type="checkbox"/> INITIER <input type="checkbox"/> C/R/D <input type="checkbox"/> PREPARER <input type="checkbox"/> DISPENSER <input type="checkbox"/> RETOURS <input type="checkbox"/> SUIVRE L'ACT <input type="checkbox"/> CLOTURER <input type="checkbox"/> AUTRES	NC : <input type="checkbox"/> DOC <input type="checkbox"/> INFO <input type="checkbox"/> COM <input type="checkbox"/> RCP <input type="checkbox"/> PDT NC : <input type="checkbox"/> PRESC <input type="checkbox"/> VALID <input type="checkbox"/> DISP <input type="checkbox"/> RET <input type="checkbox"/> DEST <input type="checkbox"/> RP NC : <input type="checkbox"/> LOG NC : <input type="checkbox"/> ARCH NC : _____
PROCESSUS <input type="checkbox"/> INITIER <input type="checkbox"/> C/R/D <input type="checkbox"/> PREPARER <input type="checkbox"/> DISPENSER <input type="checkbox"/> RETOURS <input type="checkbox"/> SUIVRE L'ACT <input type="checkbox"/> CLOTURER <input type="checkbox"/> AUTRES	NC : <input type="checkbox"/> DOC <input type="checkbox"/> INFO <input type="checkbox"/> COM <input type="checkbox"/> RCP <input type="checkbox"/> PDT NC : <input type="checkbox"/> PRESC <input type="checkbox"/> VALID <input type="checkbox"/> DISP <input type="checkbox"/> RET <input type="checkbox"/> DEST <input type="checkbox"/> RP NC : <input type="checkbox"/> LOG NC : <input type="checkbox"/> ARCH NC : _____			
__ __ (Année) / __ __ (mois) / __ __ (n° de la réclamation depuis le début de l'année dans le secteur) <i>(à remplir par le référent de secteur)</i>				
RECLAMATION : <input type="checkbox"/> AVIS POSITIF : <input type="checkbox"/> Nom de la personne signalant la réclamation ou l'avis positif : Fonction : Date : Heure : Déclaration par : <input type="checkbox"/> Formulaire rempli sur place <input type="checkbox"/> Email <input type="checkbox"/> Courrier <input type="checkbox"/> Oralement Le cas échéant, nom de la personne retranscrivant la réclamation :				
Etude : Description de la réclamation ou l'avis positif : 				
Action curative (=Traitement immédiat) 				
Transmission au référent de secteur concerné : Nom : le : CRITIQUE : <input type="checkbox"/> REDONDANTE : <input type="checkbox"/>				
Analyse des causes : 				
Action corrective mise en place (= action entreprise pour éliminer la ou les causes de la réclamation) 				
Durée du suivi de l'action d'amélioration : Date de clôture :				

ANNEXE 7

FICHE ESSAIS

Nom de l'auditeur : _____ Date : __ / __ / _____ N° de fiche : ____

Protocole audité : _____ N° pharmacie : _____

DOCUMENTATION : (dossier administratif)

- | | | | |
|---|-----------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|
| 1. Brochure investigateur | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | |
| 2. Protocole | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | |
| 3. Avis du CPP | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | |
| 4. Autorisation de l'AFSSAPS/ANSM | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | |
| 5. Attestation d'assurance | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | |
| 6. Autorisation de démarrage (DRC) | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | |
| 7. Liste des personnes autorisées à dispenser | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | |
| 8. Identités des investigateurs autorisés | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | |
| 9. Description des produits | <input type="checkbox"/> conforme | <input type="checkbox"/> non conforme | |
| 10. Stockage identifié | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> NA |
| 11. Modalités de dispensation | <input type="checkbox"/> conforme | <input type="checkbox"/> non conforme | |
| 12. Modalités de réapprovisionnement | <input type="checkbox"/> conforme | <input type="checkbox"/> non conforme | |
| 13. Coordonnées des contacts | <input type="checkbox"/> conforme | <input type="checkbox"/> non-conforme | |
| 14. Modèle d'ordonnance | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> NA |

RECEPTIONS

- | | | | |
|---|------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| 15. Accusés de réception | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> NA |
| 16. Certificats de libération de lot ou d'analyse | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> NA |
| 17. Attestation d'importation ANSM | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> NA |
| 18. Confirmation de la réception (IVRS/fax) | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> NA |

STOCKAGE

- | | | | |
|---|-----------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|
| 19. Identification de l'essai (nom protocole) | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> NA |
| 20. Emplacement | <input type="checkbox"/> conforme | <input type="checkbox"/> non-conforme | <input type="checkbox"/> NA |
| 21. Classement des UT | <input type="checkbox"/> conforme | <input type="checkbox"/> non-conforme | <input type="checkbox"/> NA |
| 22. Retours séparés des UT | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> NA |
| 23. Péremptions suivies | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> NA |
| 24. Comptabilité globale | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> NA |
| 25. Comptabilité des produits retournés | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> NA |

PREPARATION

- | | | | |
|--------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| 26. Fiche de fabrication | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> NA |
|--------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------|


DESTRUCTION

- | | | | |
|---------------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| 27. Autorisation de destruction | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> NA |
| 28. Certificat de destruction | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> NA |

DISPENSATION

- | | | | |
|--|------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| 29. Adéquation fiche de dispensation / ordonnances | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> NA |
| 30. Traçabilité de la dispensation (ordonnancier, log) | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non | <input type="checkbox"/> NA |

ANNEXE 8

 <p>PUI Timone Secteur Essais Cliniques</p>	Date d'application version 1 : 26/05/2017
Fiche d'Audit Interne du Processus de Réceptions des Produits EC	

Date/...../.....	Personne Auditée : Nom :
Heure :	Prénom :
N° Essai Clinique.....	Grade :

Informations générales sur l'Essai Clinique :	<input type="checkbox"/> conforme	<input type="checkbox"/> non conforme	
Ouvert	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> NA
Non ouvert	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> NA
Dotation	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> NA
Vérification de modalités de réception (dossier)	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> NA

Réception du colis :			
Vérification adresse	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> NA
Destinataire	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> NA
Signature bordereau transporteur	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> NA
Date et heure d'arrivée du colis notés sur le carton	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> NA
Arrêt du traceur température	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> NA
Stockage en zone appropriée	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> NA
Renvoi du colis consigné	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> NA

Contrôle de la livraison			
Impression de la courbe de température	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> NA
Contrôle de la courbe de température	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> NA
Conformité et exhaustivité du Bon(s) de livraison(s) (BL)	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> NA
Produit(s) : Contrôle qualitatif et quantitatif :			
Intégrité de l'emballage	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> NA
Etiquetage	<input type="checkbox"/> conforme	<input type="checkbox"/> non conforme	
Nom(s) du(des) produit(s)	<input type="checkbox"/> conforme	<input type="checkbox"/> non conforme	
Dosage(s)	<input type="checkbox"/> conforme	<input type="checkbox"/> non conforme	
Conditionnement(s)	<input type="checkbox"/> conforme	<input type="checkbox"/> non conforme	
N° du(des) traitement(s)	<input type="checkbox"/> conforme	<input type="checkbox"/> non conforme	<input type="checkbox"/> NA
N° du(des) lot(s)	<input type="checkbox"/> conforme	<input type="checkbox"/> non conforme	
Date(s) de péremption(s)	<input type="checkbox"/> conforme	<input type="checkbox"/> non conforme	
Quantité(s) de chaque entité(s)	<input type="checkbox"/> conforme	<input type="checkbox"/> non conforme	
Autorisation d'importation ANSM	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> NA
Certificat(s) de libération du(des) lot(s) présent	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> NA
Certificat(s) de libération du(des) lot(s) conforme	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> NA
Si CLL non présent ou non conforme			
Déclaration NC	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> NA
Email ARC	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> NA
Tableau de suivi	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> NA

Bon(s) de livraison(s) (BL) :

Nom	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> NA
Date	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> NA
Signature	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> NA

Accusés de réception :			
Signature documents Promoteur	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> NA
AR fax	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> NA
Archivage AR envoi par fax	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> NA
AR courrier	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> NA
AR IVRS	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> NA
AR IWRS	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> NA
Archivage confirmation AR IWRS/IVRS	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> NA
Registre réception	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	

Gestion entrée de stock :			
Formulaire de comptabilité globale (document conforme)	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> NA
Formulaire de comptabilité globale (remplissage)	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> NA
Stockage	<input type="checkbox"/> temporaire	<input type="checkbox"/> permanent	
Mise en stockage du(des) produit(s) :			
Chambre froide	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> NA
Congélateur -20°C	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> NA
Congélateur -80°C	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> NA
Stocqueur	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> NA
Zone de quarantaine conforme	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> NA
Produits correctement séparés dans leur zone de stockage	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> NA
Archivage dossier	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> NA

Commentaires :

BIBLIOGRAPHIE

- 1) LOI N°2016-1917 du 29 Décembre 2016 de Finances pour 2017 (JORF du 30 Décembre 2016). Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/> (Consulté le 05 Août 2017).
- 2) LOI N° 2014-1653 du 29 Décembre 2014 de Programmation des Finances Publiques pour les années 2014 à 2019 (JORF du 30 Décembre 2014). Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/> (Consulté le 05 Août 2017).
- 3) LOI N° 2016-1827 du 23 Décembre 2016 de Financement de la Sécurité Sociale pour 2017 (JORF du 24 Décembre 2016). Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/> (Consulté le 05 Août 2017).
- 4) LOI N° 2004-810 du 19 Août 2014 relative à l'Assurance Maladie, nommée aussi Loi Douste Blazy (JORF du 17 Août 2014). Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/> (Consulté le 05 Août 2017).
- 5) LOI N° 2009-879 du 21 Juillet 2009 relative à la réforme de l'Hôpital et relative aux Patients, à la Santé et aux Territoires (JORF du 22 Juillet 2009). Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/> (Consulté le 05 Août 2017).
- 6) AP-HM. *Présentation de l'AP-HM*. Disponible sur : <http://fr.ap-hm.fr/nous-connaître> (Consulté le 05 Août 2017).
- 7) AP-HM. *Présentation projet 2016 AP-HM*. Disponible sur : http://fr.ap-hm.fr/sites/default/files/files/aphm_trajectoire_2016.pdf (Consulté le 05 Août 2017).
- 8) Strategosinc.com. *Toyota Survives War and Aftermath*. Disponible sur : http://www.strategosinc.com/toyota_crises.htm (Consulté le 06 Août 2017)
- 9) KRAFCIK John F., *Triumph of the Lean Production System*, Sloan Management Review, 1988, 30 (1) : 41-52
- 10) WOMACK James P., JONES Daniel T., ROOS Daniel, *Machine that Changed the World*, Simon & Schuster, 1990, 323 p
- 11) WOMACK James P., JONES Daniel T., *Lean Thinking: Banish Waste and Create Wealth in Your Corporation*, Simon & Schuster, 1996, 397 p
- 12) BESSER Terry L., *Team Toyota*, New York: State University of New York Press, 1996, 208 p

- 13) LIKER Jeffrey K., *The Toyota Way: 14 Management Principles from the World's Greatest Manufacturer*, McGraw-Hill, 2004, 352 p
- 14) BALLE M., BEAUVALLET G., *Le Management Lean*, Pearson, 2^{ème} édition, 2016, 248 p
- 15) DEMING W.E., *Out of the Crisis*, MIT Center for Advanced Engineering Study, 1986, 528 p
- 16) DEMETRESCOUX R., *La boîte à outils du Lean*, Dunod, 2016, 192 p
- 17) IMAI M., *Kaizen : La clé de la compétitivité japonaise*, Eyrolles, 1992, 272 p
- 18) IMAI M., *Gemba Kaizen. L'art de manager avec bon sens*, Editions JV&DS, 1997, 319p
- 19) OHNO T., *Toyota Production System: Beyond Large-Scale Production*, Productivity Press, 1988
- 20) HOHMANN C., *Lean management : outils, méthodes, retours d'expériences, questions-réponses*, Eyrolles, 2012, 424 p.
- 21) Lysippe.com « *Muri, Mura, Muda* » Disponible sur : http://www.lysippe.com/IMG/pdf/Muri_mura_muda.pdf (Consulté le 08 Aout 2017)
- 22) POKSINSKA B., *The current state of lean implementation in health care: literature review*, *Quality Management in Healthcare*, vol. 19(4), pp. 319-329, 2010
- 23) MARGAIN P., *Engager une démarche de Lean management à l'hôpital – un cas pratique : le transport externe des patients*, EHESP, mémoire soutenu en Décembre 2014.
- 24) RADNOR Z., HOLWEG M., WARING J., *Lean in healthcare: The unfilled promise?*, *Social science and Medecine*, vol. 74, pp. 364-371, 2012
- 25) FORTINEAU V., LAMOURI S., ECKERLEIN G., *Analyse des potentialités et des limites du LEAN à l'Hôpital : vers une démarche d'excellence hospitalière*, Qualita 2015, Mars 2015, Nancy, France
- 26) FINE B.A., GOLDEN B., MORRA D., *Leading Lean: a canadian healthcare leader's guide*, *Healthcare Quarterly*, vol. 12(3), pp. 32-41, 2009.
- 27) Qualiblog, « *La méthode des 5 pourquoi pour éradiquer vos problèmes* » Disponible sur : <http://www.qualiblog.fr/outils-et-methodes/la-methode-des-5-pourquoi-pour-eradiquer-vos-problemes/> (Consulté le 10 Août 2017).

- 28) CODE DE LA SANTE PUBLIQUE, *Article R1121-1* modifié par décret n°2017-884 du 09 Mai 2017 – art. 2 Disponible sur <https://www.legifrance.gouv.fr/> (Consulté le 19 Août 2017).
- 29) CODE DE LA SANTE PUBLIQUE, *Article R1121-1-1* modifié par décret n°2017-884 du 09 Mai 2017 – art. 2 Disponible sur <https://www.legifrance.gouv.fr/> (Consulté le 19 Août 2017).
- 30) LOI n°88-1138 dite Loi Huriet-Sérusclat, relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, du 20 Décembre 1988 (JORF du 22 Décembre 1988). Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/> (Consulté le 19 Août 2017)
- 31) LOI n°2004-806 relative à la politique de Santé Publique du 09 Août 2004 (JORF du 11 Août 2004). Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/> (Consulté le 19 Août 2017).
- 32) LOI n° 2012-300 dite Loi Jardé, relative aux recherches impliquant la personne humaine, du 05 Mars 2012 (JORF du 06 Mars 2012). Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/> (Consulté le 19 Août 2017).
- 33) CODE DE LA SANTE PUBLIQUE, *Articles R1121-1 à R1121-16* modifié par décret n°2017-884 du 09 Mai 2017. Disponible sur <https://www.legifrance.gouv.fr/> (Consulté le 19 Août 2017).
- 34) CODE DE LA SANTE PUBLIQUE, *Articles R1123-1 à R1123-16* modifié par décret n°2016-1537 du 16 Décembre 2016. Disponible sur <https://www.legifrance.gouv.fr/> (Consulté le 20 Août 2017).
- 35) Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé, *Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain* (JORF du 30 Novembre 2006). Disponible sur <https://www.legifrance.gouv.fr/> (Consulté le 20 Août 2017).
- 36) LOI n°2002-303 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, du 04 Mars 2002 (JORF du 05 Mars 2002). Disponible sur <https://www.legifrance.gouv.fr/> (Consulté le 20 Août 2017).
- 37) Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé, *Arrêté du 06 Avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé* (JORF n°0090 du 16 Avril 2011). Disponible sur <https://www.legifrance.gouv.fr/> (Consulté le 21 Août 2017).

- 38) AP-HM, *Recherche clinique et innovation – Structures : DRCI*. Disponible sur : <http://fr.ap-hm.fr/recherche-clinique-et-innovation/structures/drci-delegation-recherche-clinique-innovation> (Consulté le 22 Août 2017).
- 39) APHM, *Recherche clinique et innovation – Structures : CIC*. Disponible sur : <http://fr.ap-hm.fr/site/centre-investigation-clinique-marseille/presentation> (Consulté le 22 Août 2017).
- 40) APHM, *L'Equipe Mobile d'Aide à l'Investigation*. Disponible sur : <http://fr.ap-hm.fr/recherche-clinique-et-innovation/structures/emai-equipe-mobile-d-aide-a-l-investigation> (Consulté le 22 Août 2017).
- 41) ISO, *A propos de l'ISO*. Disponible sur <https://www.iso.org/fr/home.html> (Consulté le 25 Août 2017).
- 42) PARE M., *Mise en place d'une démarche qualité dans le cadre du projet de certification ISO 9001 (version 2008) de l'activité essais cliniques des hôpitaux de l'interrégion Sud Méditerranée*. Thèse d'exercice de Pharmacie. Aix-Marseille, 2013, 87 p.
- 43) DELUCA-BOSC B., HONORE S., Evaluation du service rendu des équipes pharmaceutiques dans les essais cliniques : enquêtes de satisfaction auprès des promoteurs, *Le pharmacien Hospitalier et Clinicien* 49, n°2, pp 102-109, Juin 2014
- 44) JABAUD G., TRINQUART L, *et al*, Service pharmaceutique rendu dans les essais cliniques 2^{ème} partie : enquête de satisfaction auprès des investigateurs et des promoteurs, *J Pharm Clin* 2007 ; 26(1), pp. 61-7
- 45) LE ROY C., *Analyse des risques a priori du processus métier pharmaceutique de l'activité Essais Cliniques de l'AP-HM*. Thèse d'exercice de Pharmacie. Aix-Marseille, 2016, 71 p.
- 46) Ministère de l'Education Nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, *Arrêté du 20 février 2015 fixant un taux d'inadéquation pour les choix de postes semestriels des internes de médecine, d'odontologie et de pharmacie* (JORF n°0045 du 22 Février 2015, page 3302). Disponible sur <https://www.legifrance.gouv.fr/> (Consulté le 03 Septembre 2017).

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

