

## THERAPIE

### RUBRIQUE : Pharmacologie clinique

Epub ahead of print

## Certification ISO 9001 d'un système de management qualité dans un centre d'investigation clinique

*ISO 9001 certification of a quality management system in a clinical investigation center*

Certification ISO 9001 d'un CIC

**Jimmy Chesnais, Claire Fougerou-Leurent, Claire Laforest, Alain Renault, Eric Bellissant, Bruno Laviolle\***

*Inserm CIC 1414, 35033 Rennes, France ; CHU Rennes et université de Rennes 1, service de pharmacologie clinique, 35033 Rennes, France*

Texte reçu le 18 septembre 2017 ; accepté le 22 mars 2018

**\*Auteur correspondant.** Service de pharmacologie clinique, hôpital de Pontchaillou, 2, rue Henri Le Guilloux, 35033, Rennes Cedex 9, France.

Adresse e-mail : [bruno.laviolle@chu-rennes.fr](mailto:bruno.laviolle@chu-rennes.fr) (B. Laviolle)

### Summary

Beyond the application of legal requirements, clinical trials must have a permanent approach of quality control. The clinical investigation centers (CICs) are academic structures of clinical research certified by the French National institute of health and medical research (Inserm) and whose functioning relies on recommendations of good practice. It is important to accompany this standardization of practices by the implementation of a quality management system. This article presents the process that enabled the CIC of Rennes to become certified ISO 9001 by French

standards association (AFNOR) certification in May, 2016. The application of the fundamental principles of the standard ISO 9001 in the domain of clinical research is approached. The problem of the perimeter for the certification and the related process mapping are exposed. The activities of methodology, management and analysis of clinical studies were chosen for the initial certification of the CIC of Rennes. The perspectives for the extension of the perimeter of certification are also approached at the end of article.

## **KEYWORDS**

Clinical investigation center; Clinical research; Quality management system; ISO 9001; certification

## **Résumé**

Au-delà de l'application des exigences réglementaires, la recherche clinique nécessite une démarche permanente de contrôle qualité. Les centres d'investigation clinique (CICs) sont des structures de recherche clinique académiques labellisées par l'Institut National de la santé et de la recherche médicale (Inserm) dont le fonctionnement s'appuie sur des recommandations de bonnes pratiques. Il est important d'accompagner cette standardisation des pratiques par la mise en place d'un système de management de la qualité. Cet article présente la démarche qui a permis au CIC de Rennes d'être certifié ISO 9001 par l'association française de normalisation (AFNOR certification) en mai 2016. L'application des principes fondamentaux de la norme ISO 9001 au domaine de la recherche clinique est abordée. Les problématiques du choix du périmètre de la certification et de la cartographie des processus qui en découle sont exposées. Les activités de méthodologie, gestion et analyse d'études cliniques ont été choisies pour la certification initiale du CIC de Rennes. Les perspectives d'extension du périmètre de certification sont abordées en fin d'article.

## **MOTS CLÉS**

Centre d'investigation clinique ; Recherche clinique ; Système de management qualité ; ISO 9001 ; Certification

## **Abréviations**

AFNOR : Association française de normalisation

BPC : bonnes pratiques cliniques

CIC : centre d'investigation clinique

INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale

ISO : organisation internationale de normalisation

SMQ : système de management de la qualité

Accepted Manuscript

## Introduction

Les centres d'investigation clinique (CIC) sont des infrastructures académiques de recherche clinique labellisées par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) et mises à la disposition des investigateurs pour y réaliser leurs projets de recherche en santé. Ils peuvent se décliner en différents modules (pluri-thématique, innovations technologiques, épidémiologie clinique et intégré en biothérapies). En 2018, il y a en France 54 modules de CIC répartis sur 36 sites hospitalo-universitaires [1-2]. Le CIC de Rennes a été labellisé par l'Inserm en 2002 et comporte un module pluri-thématique et un module innovations technologiques. Il est constitué d'équipes thématiques développant chacune une recherche clinique et translationnelle sur des sujets de recherche ciblés et d'unités support chargées d'aider les équipes thématiques à concevoir, réaliser et valoriser leurs projets. Ces unités support mettent à disposition des praticiens des compétences en méthodologie, gestion de données, biostatistiques et investigation clinique ainsi qu'un laboratoire capable de développer des dosages biologiques spécifiques aux projets de recherche. L'activité du CIC s'est considérablement accrue depuis sa création et l'effectif est passé d'une quinzaine en 2002 à plus de 190 personnes en 2018. Cette croissance s'est accompagnée d'une diversification des activités avec la nécessité d'harmoniser les pratiques entre les différents intervenants. C'est dans ce contexte qu'un responsable qualité a été recruté en septembre 2013 avec pour mission de mener un projet de certification ISO 9001.

La conduite d'une recherche clinique exige une démarche permanente de contrôle qualité. Un encadrement réglementaire de plus en plus contraint, la professionnalisation des acteurs et des faits médiatiques marquants ont contribué à standardiser les pratiques en recherche clinique et à imposer une vérification des activités. La mise en œuvre d'une démarche qualité dans le domaine de la recherche clinique est prévue dans les textes réglementaires et dans les bonnes pratiques cliniques (BPC) [3-4]. Le système qualité doit garantir que la recherche est réalisée et que les données sont générées et rapportées conformément au protocole, aux BPC et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur [5-7]. Il implique le respect de procédures opératoires standardisées et contribue à garantir l'éthique de la recherche, la protection des personnes participant à la recherche et la qualité scientifique des résultats.

Le fonctionnement des CIC s'appuie sur des recommandations régulièrement mises à jour et publiées dans le manuel des bonnes pratiques professionnelles des CIC [8-10]. Il est cependant important d'accompagner cette standardisation des pratiques par la mise en place d'un système de management de la qualité (SMQ). La norme ISO 9001 [11-12] propose une approche où la qualité

des services et produits résulte du bon fonctionnement d'une structure. Une telle approche a pour objectif de décloisonner les secteurs et de gérer les activités comme des processus interagissant entre eux pour former un système cohérent. La mise en place d'un SMQ impose également d'instaurer une dynamique qui va permettre de faire progresser la structure. Cette dynamique repose sur la notion d'amélioration continue, un des principes fondateurs de la norme ISO 9001. Elle encourage un pilotage global par le suivi d'indicateurs et améliore le suivi des actions en cas de défaillance. Cependant, pour des scientifiques, les mots management et surveillance sous-tendent souvent des démarches administratives complexes et chronophages. La mise en place d'un SMQ qui s'inspire de la norme ISO 9001 doit à l'inverse aboutir à une meilleure perception de la démarche qualité par les personnels. Cette démarche doit s'efforcer d'associer « formalisation » avec « optimisation des activités de recherche » et « rigueur imposée » avec « résultats maîtrisés ».

Cet article présente les phases clés de la mise en place d'un SMQ conforme à la norme ISO 9001 au CIC de Rennes jusqu'à l'obtention de la certification. Sont ainsi abordées, la définition du périmètre de la certification, la description des processus, l'identification des clients et des produits, l'élaboration d'une politique et d'indicateurs qualité, la mise en place d'un programme d'audits, l'évaluation de la satisfaction des clients, la planification des actions d'amélioration continue et l'organisation d'un système de gestion documentaire.

### **Périmètre de la certification**

Avant de se lancer dans une démarche de certification, il est nécessaire de définir le périmètre d'activités qu'il est envisagé de certifier dans la structure. Dans le cas du CIC de Rennes, le périmètre choisi pour initier la démarche de certification concernait les activités de méthodologie, gestion et analyse d'études cliniques. Ce choix correspondait à une activité du CIC ayant une antériorité importante et bénéficiant d'un système qualité déjà opérationnel (procédures existantes).

Nous avons volontairement choisi d'exclure du champ de la certification le chapitre *Conception et développement* de la norme ISO 9001 [11]. Il est en effet possible d'exclure d'emblée certains chapitres de la norme et nous avons considéré notre activité comme faisant partie d'un processus plus global de conception d'une étude. En d'autres termes, le CIC ne conçoit pas une étude, il participe à sa conception et sa réalisation. Dans le périmètre choisi, nous intervenons dans la rédaction du protocole, dans la mise en place et le suivi de l'étude et dans la gestion des données (base de données, contrôles, analyse). Le mot conception est ici utilisé dans le sens des BPC et correspond à la gestion du projet en passant par l'élaboration du protocole [3-4]. De même, le

chapitre *Équipements de surveillance et de mesure* de la norme ISO 9001 [11] n'était pas applicable car, pour le périmètre choisi, aucun équipement ou logiciel n'était utilisé pour la surveillance ou la mesure des activités.

## **Description des processus**

Selon la norme ISO 9001, un processus est défini par un ensemble d'activités corrélées ou en interaction qui utilise des éléments d'entrée pour produire un résultat escompté [13]. L'adoption d'une approche par processus a permis de structurer les activités et d'y intégrer les interactions avec l'environnement (tutelles, prestataires, partenaires). Des pilotes ont été désignés pour analyser le fonctionnement et planifier la démarche qualité (rédaction de documents et actions d'amélioration continue) de chaque processus.

Sur le périmètre choisi, 5 processus ont été définis : 1 processus concernant la politique et l'amélioration de la qualité, 3 processus métiers et 1 processus pour l'organisation et gestion des ressources. Ils sont schématisés sous forme de cartographie (Fig. 1)

### **Politique et amélioration de la qualité**

Ce processus détaille les activités de management de la structure. Il a été divisé en deux sous-processus, l'un permettant de définir la politique qualité et les objectifs de la structure et l'autre abordant le processus d'amélioration continue et la maîtrise du circuit des documents qualité.

### **Processus métier**

Trois processus ont été définis pour décrire les activités de la recherche.

Conception et coordination de l'étude

Ce processus prend en compte la conception du protocole et la rédaction de ses annexes, la constitution des dossiers administratifs et réglementaires (demandes d'autorisation ou d'avis, enregistrement de l'étude, assurance, conventions...), la coordination interne de l'initialisation (équipe projet, planification des activités) à la fin du projet (rédaction du rapport final, constitution du dossier de la recherche et archivage...) et la coordination des intervenants extérieurs (centres investigateurs, prestataires pharmaceutiques, bibliothèques...).

#### Suivi de l'étude et monitoring

Ce processus intègre la conception du cahier d'observation et la préparation des autres documents de l'étude (classeur investigateur, dossier pharmacie, dossier laboratoire...), les activités de surveillance (ou monitoring) du déroulement de la recherche dans les centres investigateurs depuis la mise en place de l'étude jusqu'aux visites de clôture en passant par le suivi des volontaires (consentement, inclusion, déviations, sortie d'étude, gestion des déclarations des événements indésirables).

#### Data-management, analyse et publication

Il inclut la construction de la base de données, les activités de saisie, d'import ou de codage des données dans la base, la gestion et le contrôle des données recueillies au cours de la recherche (élaboration et mise en œuvre des programmes de contrôles de cohérence), la revue finale de la qualité des données, la programmation de l'analyse statistique, la présentation des résultats sous forme de rapport statistique et l'aide à la publication scientifique.

#### **Organisation et gestion des ressources**

Ce processus est divisé en trois sous-processus qui permettent de décrire la gestion des ressources financières des projets (demandes de financements, suivi des budgets des études), la gestion des ressources humaines (organigramme, recrutement, accueil, formation et suivi du personnel) et la

gestion des ressources matérielles et des systèmes d'information. Dans le cas du CIC de Rennes, certaines activités liées à la gestion financière de la structure ou encore à la gestion des ressources humaines sont déléguées aux services administratifs du centre hospitalier universitaire de Rennes et notamment à la direction de la recherche et de l'innovation. Dans le cadre de la certification ISO 9001, il a donc fallu analyser les interfaces entre le CIC et le centre hospitalier universitaire et décrire la manière dont le CIC collabore avec ces services.

### **Identification du client et du produit**

Si les notions de produit et de client ne sont pas très usitées en recherche clinique, leur utilisation dans l'esprit de la norme ISO 9001 n'est pas contradictoire avec les aspects de découverte et d'innovation propres à la recherche scientifique. Le produit peut être apparenté à la publication des résultats scientifiques, au rapport final d'une étude ou à un brevet. Le client peut correspondre à un investigateur, une agence de recherche, ou un promoteur institutionnel ou industriel. Les parties intéressées, dont le concept s'étend au-delà du seul client, correspondent aux différents acteurs qui peuvent avoir une influence sur ou être influencées par le CIC et dont il faut prendre en compte et satisfaire tous les besoins et attentes (clients, partenaires, prestataires, financeurs, investisseurs...). Pour garantir la conformité du produit, il convient d'établir l'ensemble des exigences auxquelles le CIC doit satisfaire : exigences réglementaires [5-7], BPC [3-4], manuel des bonnes pratiques professionnelles des CIC [9-10], mais également les exigences techniques éventuellement formulées par le client et les partenaires (formalisées sous forme d'un cahier des charges ou d'une délégation de tâches).

Au vu du périmètre choisi pour la certification, nous avons désigné le promoteur (entité qui assume la responsabilité, la gestion et le financement d'un projet de recherche clinique) comme client unique du CIC (Fig. 2). Il sollicite le CIC pour la prise en charge d'un projet de recherche. Les obligations du CIC sont alors de fournir au client des produits conformes à ses exigences. Les produits, pour le périmètre défini au CIC de Rennes, ont été identifiés aux 5 étapes-clés de la gestion d'une étude (Tableau 1). Dans notre organisation, même si les investigateurs coordonnateurs (médecins à l'initiative d'un projet de recherche) participent, en amont, à l'élaboration du protocole et peuvent, en aval, utiliser les résultats de la recherche, ils n'ont pas été considérés comme nos clients mais plutôt comme nos partenaires et se positionnent comme les clients de nos promoteurs (clients de notre client).



## Politique et indicateurs qualite

Un système de management commence par l'élaboration d'une politique. La politique définie par le CIC précise les attentes de la direction et les orientations stratégiques du CIC. Elle est communiquée à l'ensemble du personnel. Une revue de direction annuelle est organisée pour valider cette politique, faire le bilan de chaque processus et évaluer l'efficacité globale de la démarche qualité. La politique qualité est déclinée en objectifs (plus précis, mesurables et définis par processus), puis en indicateurs (afin de surveiller l'atteinte ou non de ces objectifs et donc d'évaluer la performance du système qualité) pour lesquels des cibles sont définies *a priori* (résultats souhaités pour les indicateurs). Pour chaque processus, trois à neuf indicateurs ont été définis. Des exemples d'indicateurs sont donnés dans le tableau 2. Les indicateurs sont mesurés de façon trimestrielle, semestrielle ou annuelle par les pilotes des processus, sont analysés lors des revues de processus (conjointement organisées avec le responsable qualité) et discutés lors des revues de direction.

## Audits

Pour accompagner l'amélioration continue, des audits doivent être programmés. Nous avons fait appel à des auditeurs extérieurs, formés spécifiquement à la norme ISO 9001 pour évaluer la conformité du système de management (audits du système qualité global ou audits de processus) ou à des personnels du CIC formés à l'audit pour évaluer la conformité aux BPC, à la réglementation, au protocole ou encore aux bonnes pratiques professionnelles des CIC (audits métiers ou audits étude). Le nombre d'audits et les champs d'audit ne sont pas imposés par la norme. Dans notre cas, sur les 18 mois précédant la certification, 7 audits ont été réalisés : 4 audits ciblés sur des études (audit sur les activités de rédaction de protocole, de monitoring, de data-management et d'analyse statistique), 2 audits ciblés sur des processus ou sous-processus (*Suivi de l'étude et monitoring* pour le premier, *Ressources humaines* et *Amélioration de la qualité et maîtrise documentaire* pour le second) et 1 audit portant sur l'ensemble de notre système (audit blanc réalisé 3 mois avant l'audit de certification par un auditeur du réseau Inserm qualité).

## Évaluation de la satisfaction client

Deux campagnes d'évaluation de la satisfaction de nos clients et partenaires ont été menées en 2015 et 2016. Un premier questionnaire a été utilisé pour évaluer les processus *conception et coordination de l'étude* et *suivi de l'étude et monitoring* et un second pour le processus *data management, analyse et publication*. Les items concernaient la qualité de notre service, des documents produits et des réponses fournies et étaient cotés selon une échelle de Likert à 4 modalités (de insatisfaisant à excellent). Les questionnaires retournés montraient 100 % de satisfaits avec un niveau bon ou excellent pour les items évalués. Paradoxalement, le résultat de ces enquêtes a mis en évidence les limites de nos questionnaires de satisfaction. Dans une démarche d'amélioration continue, l'objectif de ces questionnaires est en effet de pouvoir identifier nos points de faiblesse, ce qui devenait difficile avec des résultats d'emblée très bons. Nous avons par conséquent prévu de modifier et d'affiner les questionnaires pour les enquêtes de satisfaction ultérieures.

## Plan d'actions d'amélioration continue



Un SMQ impose d'instaurer une dynamique d'amélioration continue qui va permettre de faire progresser la structure. L'amélioration continue est classiquement schématisée par un cycle en 4 étapes communément appelé roue de Deming ou PDCA (*Plan, Do, Check, Act*) [11]. La première étape (planification) consiste à identifier les dysfonctionnements réels ou potentiels du système qualité et à les traduire sous la forme d'un plan d'actions qui sera mis en œuvre dans la deuxième étape par l'intermédiaire de mesures curatives, correctives ou préventives. Les dysfonctionnements peuvent être identifiés grâce à des outils proposés par la norme comme la mise en place d'indicateurs de performance, d'audits ou l'évaluation de la satisfaction. La version la plus récente (2015) de la norme ISO 9001 [12] apporte un outil supplémentaire, l'analyse des risques, qui permet d'identifier des dysfonctionnements potentiels sur lesquels il sera nécessaire d'évaluer notre niveau de maîtrise. Des exemples de risque identifié pour chaque processus métier sont donnés dans le tableau 3. La notification spontanée des dysfonctionnements dans les activités et/ou l'organisation et la suggestion d'amélioration par les personnels doivent également être prises en compte. Les actions doivent être planifiées et priorisées et faire l'objet d'un suivi par le responsable qualité. La troisième étape consiste à analyser les actions mises en œuvre et à vérifier leur efficacité.

Dans le cas où les actions sont insuffisantes (ou inefficaces), la quatrième étape consiste à soulever de nouvelles problématiques et à planifier de nouvelles actions qui seront à nouveau évaluées (retour à la première étape).

### **Systeme documentaire**

Produire de la documentation est nécessaire pour le bon déroulement des activités, la cohérence et l'harmonisation des pratiques, la pérennisation et la transmission des savoirs ainsi que la garantie d'une bonne traçabilité. Nous avons donc défini les règles d'identification, de mise en forme et le circuit de rédaction/validation des documents. Ce circuit a permis de faciliter la rédaction simultanée de nombreux documents et de garantir une documentation non figée dans le temps. Le responsable qualité a également développé un outil facilitant le suivi documentaire sous forme d'un tableur permettant de lister l'ensemble des documents et les informations les concernant. De plus, le responsable qualité, avec sa vision globale, apportait une cohérence entre tous les documents, évitait les redondances voire les contradictions et s'attachait à repérer tout défaut d'interaction entre les intervenants.

En parallèle de cette gestion documentaire centrale et transversale, une gestion documentaire est développée pour chaque étude. Un tableau spécifique liste tous les documents et toutes leurs versions pour un même projet. Il permet d'assurer une conformité aux exigences réglementaires (notamment aux BPC) et de mieux organiser la diffusion des documents aux centres investigateurs, pharmacies ou laboratoires participant à l'étude.

### **Discussion**

Dans cet article, nous avons choisi d'exposer la manière dont nous avons appréhendé la mise en place d'un SMQ selon la norme ISO 9001 pour l'adapter aux spécificités de la recherche clinique. Nous avons choisi de certifier le CIC dans un premier temps sur la version 2008 de la norme ISO 9001 [11] et non pas sur la version 2015 [12]. En effet, l'échéance souhaitée pour la certification (début 2016) était trop rapprochée de la date de parution de la nouvelle version de la norme (parue en octobre 2015). La démarche de certification a débuté fin 2013 et l'évaluation initiale (premier audit du cycle de certification) du CIC a eu lieu en avril 2016, soit près de 30 mois après le démarrage de la démarche. L'audit n'a soulevé aucune non-conformité et aucun point sensible. La

certification du CIC Inserm 1414 a donc été immédiate et sans réserve pour les activités de méthodologie, de gestion et d'analyse des études cliniques. Le CIC de Rennes est ainsi devenu le premier CIC certifié ISO 9001 en France.

En l'absence de modèle existant nous avons choisi de concevoir et mettre en œuvre nos outils de management de la qualité (politique, plan d'action, programme d'audits, enquêtes de satisfactions, gestion documentaire...) sur un périmètre restreint dans la perspective de les réutiliser pour élargir secondairement le périmètre de la certification aux autres missions du CIC. L'avantage de cette approche était d'aboutir plus rapidement à l'obtention du certificat en focalisant les ressources (en particulier le qualitatif) sur le périmètre choisi. En revanche, ce choix ne nous a pas permis de certifier d'emblée toutes les activités du CIC et en particulier l'investigation clinique.

Les bénéfices apportés par la démarche de certification nous sont apparus de deux ordres : les bénéfices internes (pour la structure certifiée) et externes (vis-à-vis de l'extérieur). En interne, ce processus a permis la consolidation du système qualité pré existant. Des outils ou supports ont été développés ou optimisés comme par exemple une meilleure planification des différentes étapes des projets, la gestion des non-conformités des consentements des volontaires, le nommage des fichiers informatiques, la standardisation des noms de variables dans les bases de données ou encore la constitution et l'archivage du dossier de la recherche (*trial master file*). La démarche qualité a également permis d'atteindre une maturité dans le pilotage et la gestion de la structure (le suivi des activités ou encore la gestion des compétences). Un bénéfice en termes de management a également été observé dans la mesure où la démarche de certification ISO 9001 a contribué à fédérer les personnels autour d'un projet commun tout en développant les échanges et la communication au sein et entre les équipes du CIC. Pour le public, le promoteur, les investigateurs coordonnateurs, mais aussi pour les tutelles, une certification ISO 9001 représente un engagement moral à respecter les cahiers des charges et à fournir un produit conforme. Elle assure donc à la structure certifiée une crédibilité et permet d'instaurer des relations de confiance. Malgré la limite évoquée plus haut liée aux retours très positifs des enquêtes de satisfaction de nos clients, ces résultats illustrent les bénéfices apportés par la démarche de certification. Il reste cependant à évaluer les bénéfices en termes d'efficience. En effet, si les bénéfices managériaux semblent incontestables, il serait important de mesurer l'impact de la démarche de certification sur le rapport coût-efficacité.

L'expérience du CIC de Rennes montre que l'obtention d'une certification ISO permet d'optimiser le fonctionnement de la structure et de fédérer les équipes. En revanche, la certification n'est pas une fin en soi, elle s'inscrit dans une stratégie de développement. Après l'obtention du certificat, il faut maintenir le dynamisme instauré au sein des équipes et des unités certifiées et envisager les futures orientations du projet qualité. Dans notre cas, un passage à la version 2015 a

été obtenu lors de notre audit de surveillance en avril 2017 et un élargissement du périmètre de la certification à d'autres activités telles que l'investigation clinique ou la pharmacovigilance des essais a été planifié en 2018.

## **Conclusion**

La certification ISO 9001 d'un CIC est une démarche innovante et professionnalisante pour l'équipe qui la met en place. Si la démarche peut paraître longue et coûteuse, elle est cependant bénéfique pour la cohésion d'une équipe, améliore les pratiques et développe la communication. Cette démarche qualité est incontestablement positive pour les clients (promoteurs) et partenaires, leurs exigences étant prises en compte et respectées.

## **Déclaration de liens d'intérêts**

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt.

## **Références**

- [1] Inserm. Centres d'investigation clinique (CIC) ; 2016, <https://www.inserm.fr/qu-est-ce-que-l-inserm/forces-de-la-recherche/centres-d-investigation-clinique-cic> [Consulté le 26 avril 2018 (1 pp.)].
- [2] Corvol P, Libersa C. A meeting of clinical investigation centers. *Thérapie* 2004;59:143.
- [3] République française. Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain. Novembre 2016. <http://www.legifrance.gouv.fr> [Consulté le 26 avril 2018 (34 pp.)].
- [4] International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use. Guideline for good clinical practice E6, R2 du 09/11/2016. Décembre 2016. <http://www.ich.org> [Consulté le 26 avril 2018 (65 pp.)].
- [5] République française. Code de la Santé publique, Partie législative, Première partie : Protection générale de la santé, Livre Ier : Protection des personnes en matière de santé, Titre II : Recherches impliquant la personne humaine. 2018. <http://www.legifrance.gouv.fr> [Consulté le 26 avril 2018].

- [6] Union européenne. Règlement UE n°536/2014 du parlement européen et du conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE. 2014. <http://eur-lex.europa.eu> [Consulté le 26 avril 2018 (76 pp)].
- [7] République française. Décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine. 2016. <http://www.legifrance.gouv.fr> [Consulté le 26 avril 2018 (14 pp)].
- [8] Cunisse C, Ferrari N. Proceedings of a workshop entitled “Procedures used in clinical investigation centers”. *Thérapie* 2004;59:149-50.
- [9] Cornu C, Camberlein C, Binquet C, Robert C, Vigouroux C, Bouyssou C, et al. A manual of good professional practices for the Clinical Investigation Centres. *Thérapie* 2012;67:11-42.
- [10] Chevassus H, Duchesne C, Saily A, Vigouroux C, Foulon C, Kubiak C, et al. Good professional practices of French CICs - version # 2. *Thérapie* 2017 2017 Oct;72(5):525-38.
- [11] Association française de normalisation. Norme NF EN ISO 9001:2008, systèmes de management de la qualité, exigences. X50-131. 2008. <http://www.afnor.org> [Consulté le 26 avril 2018].
- [12] Association française de normalisation. Norme NF EN ISO 9001:2015, systèmes de management de la qualité, exigences. X50-131. 2015. <http://www.afnor.org> [Consulté le 26 avril 2018].
- [13] Association française de normalisation. Norme NF EN ISO 9000:2015, Systèmes de management de la qualité, principes essentiels et vocabulaire. X 50-130. 2015. <http://www.afnor.org> [Consulté le 26 avril 2018].

**Tableau 1.** Produits fournis pour chaque étape clé de la gestion d’une étude

Étapes clé	Produits
Conception (processus « Conception et coordination de l'étude »)	Protocole
Visite de monitoring (processus « Suivi de l'étude et monitoring »)	Rapports de visite
Gestion des données (processus « Data-management, analyse et publication »)	Base de données gelée
Analyses statistiques (processus « Data-management, analyse et publication »)	Rapport final de l'étude
Classement et archivage (processus « Conception et coordination de l'étude »)	Dossier de la recherche (ou <i>trial master file</i> )

**Tableau 2.** Exemples d'indicateurs choisis pour chaque processus

Processus	Indicateur
Politique et amélioration de la qualité	Taux de non conformités traitées et/ou clôturées (non-conformités concernant la réglementation, les bonnes pratiques ou nos produits)
Conception et coordination de l'étude	Délai entre la prise en charge de la rédaction du protocole et la première version soumise au Promoteur
Suivi de l'étude et monitoring	Délai entre la dernière visite du dernier patient et la dernière visite de monitoring
Data-management, analyse et publication	Délai entre la dernière visite du dernier patient et le premier gel de la base de données
Organisation et gestion des ressources	Nombre d'agents du CIC ayant suivi une formation à la recherche clinique

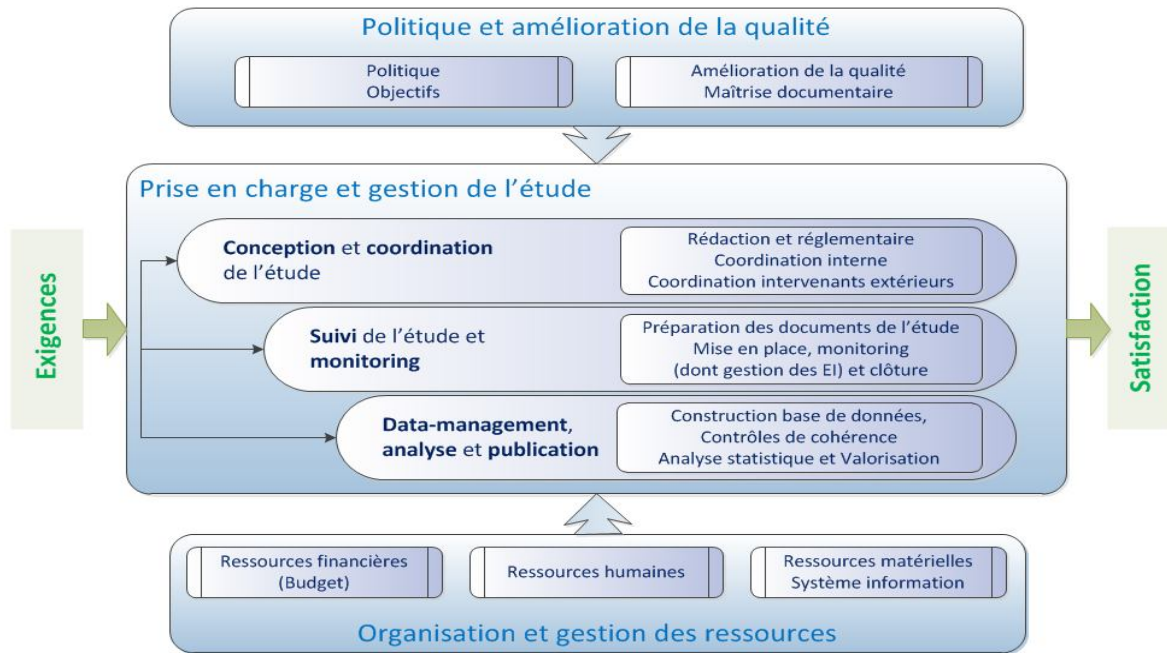
CIC : centre d'investigation clinique



**Tableau 3.** Exemples de risque identifié pour chaque processus métier

Processus	Risque
Conception et coordination de l'étude	Documents manquants dans le dossier de la recherche (en référence aux bonnes pratiques cliniques)
Suivi de l'étude et monitoring	Visite de monitoring non conforme aux instructions du chef de projet (instructions définies dans le guide de monitoring)
Data-management, analyse et publication	Résultat du critère principal non conforme (erreurs dans le programme d'analyse statistique)

**Figure 1.** Cartographie des processus



EI : effets indésirables

Accepted Manuscript

**Figure 2.** Traduction pour le centre d'investigation clinique (CIC) de la notion de « client » selon ISO 9001



Accepted Manuscript