

## **Ministère des solidarités, de la santé et de la famille**

Arrêté du 28 janvier 2005 relatif aux bonnes pratiques de laboratoire pour les médicaments vétérinaires et à leurs modalités d'inspection et de vérification ainsi qu'à la délivrance de documents attestant de leur respect

Le ministre des solidarités, de la santé et de la famille et le ministre de l'agriculture, de l'alimentation, de la pêche et de la ruralité,

Vu la directive n° 86/609/CEE du Conseil du 24 novembre 1986 modifiée concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques, notamment son article 22 ;

Vu la directive 2004/9/CE du Parlement européen et du Conseil du 11 février 2004 concernant l'inspection et la vérification des bonnes pratiques de laboratoire (BPL) (version codifiée) ;

Vu la directive 2004/10/CE du Parlement européen et du Conseil du 11 février 2004 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à l'application des principes de bonnes pratiques de laboratoire et au contrôle de leur application pour les essais sur les substances chimiques (version codifiée) ;

Vu le code de la santé publique, et notamment les articles L. 5141-1, L. 5141-2, L. 5141-4, L. 5146-1, R. 5141-2, R. 5146-1 et R. 5146-2 ;

Vu le code rural, notamment ses articles L. 214-3, R. 214-87 et suivants ;

Vu l'arrêté du 5 septembre 1994 modifié fixant les normes et protocoles applicables aux essais analytiques, toxicologiques, pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de médicaments vétérinaires ;

Sur la proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments en date du 4 janvier 2005,

Arrêtent :

### Article 1

Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL) prévues à l'article L. 5141-4 du code de la santé publique auxquelles se conforment les établissements ou organismes qui pratiquent des essais de sécurité non cliniques sur des médicaments vétérinaires mentionnés à l'article L. 5141-1 du code de la santé publique ou des constituants de médicaments vétérinaires à des fins d'autorisation de mise sur le marché sont décrites en annexe du présent arrêté.

### Article 2

Le contrôle de la conformité aux bonnes pratiques de laboratoire définies à l'article 1er et la certification du respect de ces bonnes pratiques sont assurés par l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments, qui fait appel pour la conduite des inspections ou vérifications aux agents mentionnés à l'article L. 5146-1 du code de la santé publique, dans les conditions prévues à l'article R. 5146-1 du même code selon les modalités décrites à l'annexe du présent arrêté.

### Article 3

L'arrêté du 20 juin 2001 relatif aux bonnes pratiques de laboratoire pour les médicaments vétérinaires est abrogé.

### Article 4

Le directeur général de la santé, la directrice générale de l'alimentation et le directeur général de l'Agence

française de sécurité sanitaire des aliments sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

Fait à Paris, le 28 janvier 2005.

Le ministre des solidarités,

de la santé et de la famille,

Pour le ministre et par délégation :

Par empêchement du directeur général

de la santé :

Le chef du service,

D. Eyssartier

Le ministre de l'agriculture, de l'alimentation,

de la pêche et de la ruralité,

Pour le ministre et par délégation :

La directrice générale de l'alimentation,

S. Villers

## A N N E X E

### Préambule

Les bonnes pratiques de laboratoire mentionnées aux articles L. 5141-4 et R. 5141-2 du code de la santé publique et à l'arrêté du 5 septembre 1994 modifié ont pour but de garantir la qualité et l'intégrité des résultats obtenus lors des essais non cliniques effectués sur les médicaments vétérinaires définis à l'article L. 5141-1 du même code ou leurs constituants, en vue de l'autorisation de mise sur le marché mentionnée à l'article L. 5141-5 du même code.

Les dispositions de ces bonnes pratiques sont établies par la directive du Parlement et du Conseil 2004/10/CE du 11 février 2004. Leur vérification est définie dans la directive du Parlement européen et du Conseil 2004/9/CE du 11 février 2004.

Les dispositions relatives à la protection des animaux de laboratoire utilisés à des fins expérimentales établies par la directive du Conseil n° 86/609/CEE du 24 novembre 1986 modifiée ont été prises en compte.

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments est l'autorité compétente chargée de l'évaluation du degré de conformité aux recommandations des bonnes pratiques de laboratoire et de la certification.

La vérification de la conformité aux bonnes pratiques de laboratoire des essais ci-dessus mentionnés et l'inspection des établissements ou organismes où ils sont réalisés sont assurées par les agents mentionnés à l'article L. 5146-1 du code de la santé publique, en l'occurrence les pharmaciens inspecteurs de santé publique et les vétérinaires inspecteurs de santé publique.

A la demande de ces établissements ou organismes ou après inspection, un certificat d'évaluation de la conformité aux bonnes pratiques de laboratoire peut être délivré par le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments. Ce certificat indique la date de l'inspection ainsi que le statut de conformité de l'installation d'essai au regard des observations effectuées et retenues lors de l'inspection.

Trois appréciations sont utilisées pour rendre compte du statut de conformité :

A = conformité de l'installation d'essai aux bonnes pratiques de laboratoire ;

B = conformité partielle de l'installation d'essai aux bonnes pratiques de laboratoire, les déviations mineures relevées ne remettent pas en cause la fiabilité des études effectuées ;

C = absence de conformité de l'installation d'essai aux bonnes pratiques de laboratoire.

Les bonnes pratiques de laboratoire ne concernent pas l'interprétation et l'évaluation des résultats des études.

## Section I

### Terminologie

#### 1. Bonnes pratiques de laboratoire

##### 1.1. Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL).

Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL) forment un système de garantie de qualité portant sur le mode d'organisation des études de sécurité non cliniques ayant trait à la santé et à l'environnement (cf. 3-1) et sur les conditions dans lesquelles ces études sont planifiées, réalisées, contrôlées, enregistrées, archivées et diffusées.

##### 1.2. Principes de bonnes pratiques de laboratoire.

Principes de bonnes pratiques de laboratoire compatibles avec les principes de l'Organisation de coopération et développement économique (OCDE) de bonnes pratiques de laboratoire, tels qu'ils sont adoptés par l'article 1er de la directive 2004/10/CE du Parlement et du Conseil du 11 février 2004.

#### 2. Termes relatifs à l'organisation d'une installation d'essai

##### 2.1. Installation d'essai.

L'installation d'essai comprend les personnes, les locaux et les équipements qui sont nécessaires à la réalisation de l'étude de sécurité non clinique ayant trait à la santé et à l'environnement. Pour les études multisites, réalisées sur plusieurs sites, l'installation d'essai comprend le site où se trouve le directeur de l'étude et tous les autres sites d'essai, qui peuvent être considérés individuellement ou collectivement comme des installations d'essai.

##### 2.2. Site d'essai.

Le site d'essai comprend le ou les emplacements sur lesquels une ou des phases d'une étude donnée sont réalisées.

##### 2.3. Direction de l'installation d'essai.

La direction de l'installation d'essai comprend la ou les personnes investies de l'autorité et de la responsabilité officielle de l'organisation et du fonctionnement de l'installation d'essai, conformément aux présents principes de bonnes pratiques de laboratoire.

##### 2.4. Direction du site d'essai.

La direction du site d'essai comprend la ou les personnes (si on en a désigné) chargées d'assurer que la ou les phases de l'étude, dont elles sont responsables, se déroulent conformément aux présents principes de bonnes pratiques de laboratoire.

## 2.5. Donneur d'ordre.

Le donneur d'ordre est la personne physique ou morale qui commande, parraine ou soumet une étude.

## 2.6. Directeur de l'étude.

Le directeur de l'étude est la personne responsable de la conduite générale de l'étude de sécurité non clinique.

Le directeur de l'étude est l'expérimentateur au sens de l'article R. 5141-3 du code de la santé publique.

## 2.7. Responsable principal des essais.

Le responsable principal des essais est la personne qui, dans le cas d'une étude multisites, exerce, au nom du directeur de l'étude, des responsabilités bien définies pour les phases de l'étude qui lui sont déléguées. Le directeur de l'étude ne peut déléguer au ou aux responsables principaux des essais sa responsabilité de la conduite générale de l'étude, s'agissant notamment d'approuver le plan de l'étude, avec ses amendements et le rapport final et de veiller au respect de tous les principes pertinents de bonnes pratiques de laboratoire.

## 2.8. L'assurance qualité.

L'assurance qualité est un large concept qui couvre tout ce qui, individuellement ou collectivement, influence la qualité ; c'est l'ensemble des activités préétablies et systématiques mises en oeuvre pour permettre le déroulement de l'étude en conformité avec les principes des bonnes pratiques de laboratoire.

## 2.9. Programme d'assurance qualité.

Le programme d'assurance qualité est un système précis, englobant le personnel correspondant, qui est indépendant de la conduite de l'étude et vise à donner à la direction de l'installation d'essai l'assurance que les présents principes de bonnes pratiques de laboratoire sont bien respectés.

## 2.10. Modes opératoires normalisés.

Les modes opératoires normalisés sont des modes opératoires étayés par des documents qui décrivent la façon de réaliser des essais ou travaux courants de l'installation d'essai dont le détail ne figure pas normalement dans le plan de l'étude ou dans les lignes directrices pour les essais.

## 2.11. Plan chronologique des études.

Le plan chronologique des études est la liste des études comportant notamment, pour chacune d'entre elles, le numéro de l'étude, le numéro de code du produit étudié, le système d'essai, le calendrier de l'étude et le nom du directeur de l'étude.

C'est un schéma directeur devant aider à l'évaluation de la charge de travail et au suivi des études réalisées dans une installation d'essai.

# 3. Termes relatifs à l'étude non clinique

ayant trait à la santé et à l'environnement

## 3.1. Etude de sécurité non clinique.

Une étude de sécurité non clinique ayant trait à la santé et à l'environnement, appelée simplement « étude » ci-après, consiste en une expérience ou un ensemble d'expériences au cours desquelles on examine un élément d'essai, en laboratoire ou dans l'environnement, en vue d'obtenir sur ses propriétés et/ou sur sa sécurité des données destinées à être soumises aux autorités réglementaires compétentes.

## 3.2. Etude à court terme.

Une étude à court terme est une étude de courte durée réalisée avec des techniques courantes, largement utilisées.

## 3.3. Plan de l'étude.

Le plan de l'étude est un document qui définit les objectifs de l'étude et les dispositifs expérimentaux nécessaires

à son déroulement, avec tout amendement éventuel.

#### 3.4. Amendement au plan de l'étude.

Un amendement au plan de l'étude est une modification apportée délibérément à ce plan après la date du début de l'étude.

#### 3.5. Déviation au plan de l'étude.

Une déviation au plan de l'étude est un écart non délibéré à ce plan, survenant après la date du début de l'étude.

#### 3.6. Lignes directrices pour les essais.

Les lignes directrices sont établies par l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments ou l'Agence européenne des médicaments sur la base des lignes directrices ou documents consensus établis par l'OCDE.

#### 3.7. Système d'essai.

Le système d'essai désigne tout système biologique, chimique ou physique, ou toute combinaison de ceux-ci, qui est utilisé dans une étude.

#### 3.8. Données brutes.

Les données brutes représentent l'ensemble des comptes rendus et des documents originaux de l'installation d'essai, ou des copies conformes de ceux-ci, qui résultent des observations et des travaux originaux réalisés dans le cadre d'une étude.

Les données brutes peuvent aussi comporter, par exemple, des photographies, des copies sur microfilm ou sur microfiche, des données sur support informatique, des relevés d'observations sur cassette, des enregistrements automatiques de données ou tout autre moyen de conservation de données réputé capable d'assurer un stockage des informations en toute sécurité pour une certaine durée, comme indiqué au paragraphe 10 de la section II ci-dessous.

#### 3.9. Enregistrement.

L'enregistrement est un document écrit par une personne, un document produit par un appareil (bandes magnétiques, disques, négatifs photographiques, etc.), un document imprimé provenant d'un appareil (impressions sur papier, tracés, etc.). Les enregistrements sont authentifiés et datés.

#### 3.10. Spécimen.

Un spécimen désigne tout matériau prélevé dans un système d'essai pour examen, analyse ou conservation.

#### 3.11. Date du commencement des expériences.

La date du commencement des expériences est la date à laquelle les premières données particulières à l'étude sont obtenues.

#### 3.12. Date de la fin des expériences.

La date de la fin des expériences est la dernière date à laquelle des données provenant de l'étude sont obtenues.

#### 3.13. Date du début de l'étude.

La date du début de l'étude est la date à laquelle le directeur de l'étude signe le plan de l'étude.

#### 3.14. Date de la fin de l'étude.

La date de la fin de l'étude est la date à laquelle le directeur de l'étude signe le rapport final.

### 4. Termes relatifs à l'élément d'essai

#### 4.1. Élément d'essai.

Un élément d'essai est une substance qui fait l'objet d'une étude.

#### 4.2. Elément de référence.

Un élément de référence (« élément de contrôle ») représente toute substance utilisée en vue de fournir une base de comparaison avec l'élément d'essai.

#### 4.3. Lot.

Un lot représente une quantité déterminée d'un élément d'essai ou de référence qui est produite au cours d'un cycle de fabrication bien défini de façon qu'elle présente normalement un caractère uniforme et qui est désignée comme telle.

#### 4.4. Véhicule.

Un véhicule représente tout agent dont on se sert comme milieu porteur pour mélanger, disperser ou solubiliser l'élément d'essai ou de référence en vue de faciliter son administration ou son application au système d'essai.

### 5. Termes relatifs à l'activité administrative

#### 5.1. Vérification du respect des BPL.

La vérification du respect des bonnes pratiques de laboratoire consiste en l'inspection périodique d'installations d'essai et/ou la vérification d'études réalisées afin de s'assurer du respect des principes de bonnes pratiques de laboratoire.

#### 5.2. Programme de respect des BPL.

Le programme de respect des bonnes pratiques de laboratoire est établi par l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments pour vérifier le respect des bonnes pratiques de laboratoire par les installations d'essai situées en France et intervenant dans le domaine du médicament vétérinaire.

#### 5.3. Autorité de vérification en matière de BPL.

L'autorité de vérification en matière de bonnes pratiques de laboratoire pour le médicament vétérinaire est l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA).

#### 5.4. Inspection d'installation d'essai.

L'inspection d'installation d'essai consiste en l'examen sur place des procédures et des méthodes appliquées dans l'installation d'essai afin d'évaluer le degré de conformité aux principes de bonnes pratiques de laboratoire. Au cours des inspections, la structure administrative et les modes opératoires normalisés de l'installation d'essai sont examinés, le personnel technique est interrogé, la qualité ainsi que l'intégrité des données obtenues par l'installation sont évaluées et il en est rendu compte dans un rapport.

#### 5.5. Vérification d'étude.

La vérification d'étude consiste en la comparaison des données brutes et des rapports qui y sont associés avec le rapport provisoire ou final, en vue de déterminer si les données brutes ont été notifiées avec exactitude, de vérifier si les essais ont été menés conformément au plan d'étude et aux modes opératoires normalisés, d'obtenir des informations complémentaires ne figurant pas dans le rapport, et d'établir si les méthodes utilisées pour obtenir les données ne risquaient pas d'entacher leur validité.

#### 5.6. Inspecteur.

Les inspecteurs sont les personnes qui réalisent l'inspection des installations d'essai ou la vérification d'études pour le compte de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments. Ce sont les agents mentionnés à l'article L. 5146-1 du code de la santé publique.

#### 5.7. Degré de conformité aux BPL.

Le degré de conformité aux BPL est le degré d'adhésion aux principes de bonnes pratiques de laboratoire d'une installation d'essai, qui est évalué par l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments.

## Section II

### Principes de bonnes pratiques de laboratoire

Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL) forment un système de garantie de qualité portant sur le mode d'organisation des études de sécurité non cliniques ayant trait à la santé humaine et animale et à l'environnement et sur les conditions dans lesquelles ces études sont planifiées, réalisées, contrôlées, enregistrées, rapportées, archivées et diffusées.

#### 1. Organisation et personnel de l'installation d'essai

##### 1.1. Responsabilités de la direction de l'installation d'essai.

1.1.1. La direction de toute installation d'essai veille au respect des présents principes relatifs aux bonnes pratiques de laboratoire dans l'installation.

##### 1.1.2. Elle s'assure à tout le moins :

a) De l'existence d'une déclaration qui désigne la ou les personnes exerçant, dans une installation d'essai, les responsabilités de gestion telles qu'elles sont définies par les présents principes de bonnes pratiques de laboratoire ;

b) Qu'un nombre suffisant de personnes qualifiées, ainsi que d'installations, d'équipements et de matériaux appropriés, sont disponibles pour que l'étude se déroule en temps voulu et de façon adéquate ;

c) Qu'une personne soit désignée comme responsable de la gestion des archives ;

##### 1.1.3. Elle veille :

a) A la tenue d'un dossier contenant les qualifications, la formation, l'expérience et la description des tâches de l'ensemble du personnel ;

b) A ce que le personnel comprenne clairement les tâches qu'il remplit et, lorsqu'il y a lieu, le forme à ces tâches ;

c) A ce que des modes opératoires normalisés pertinents et techniquement valides soient définis et suivis et approuve tout mode opératoire normalisé nouveau ou révisé ;

d) A l'existence d'un programme d'assurance qualité doté d'un personnel spécifiquement affecté et vérifie que la responsabilité de l'assurance qualité soit assumée conformément aux présents principes de bonnes pratiques de laboratoire ;

e) A ce que le directeur de l'étude approuve le plan de l'étude en toute connaissance de cause ;

f) Au maintien d'un fichier chronologique de tous les modes opératoires normalisés ;

g) Au maintien d'un schéma directeur ;

h) A ce que les fournitures reçues par l'installation d'essai remplissent les conditions nécessaires à leur utilisation dans une étude ;

##### 1.1.4. Elle vérifie :

a) Que, pour chaque étude, une personne possédant les qualifications, la formation et l'expérience requises soit nommée directeur de l'étude par la direction, avant le début de l'étude. Le remplacement du directeur de l'étude se fait conformément à des procédures établies et est étayé par des documents ;

b) Que le directeur de l'étude ait mis le plan de l'étude approuvé à la disposition du personnel chargé de

l'assurance qualité ;

c) Que les éléments d'essai et les éléments de référence soient correctement caractérisés ;

d) Dans le cas d'une étude multisites, qu'un responsable principal des essais possédant la formation, les qualifications et l'expérience requises soit désigné, s'il y a lieu, pour superviser la ou les phases de l'étude qui lui sont déléguées. Le remplacement d'un responsable principal des essais se fait conformément à des procédures établies et est étayé par des documents ;

e) Dans le cas d'une étude multisites, qu'il existe un système transparent de communication entre le directeur de l'étude, le ou les responsables principaux des essais, les responsables du ou des programmes d'assurance qualité et le personnel de l'étude ;

1.1.5. Elle instaure des procédures garantissant que les systèmes informatiques conviennent à l'objectif recherché et qu'ils sont validés, utilisés et entretenus conformément aux présents principes de bonnes pratiques de laboratoire.

1.1.6. Lorsqu'une ou plusieurs phases d'une étude se déroulent sur un site d'essai, la direction du site (si on en a désigné une) assume les responsabilités décrites précédemment, à l'exception de celles qui figurent aux points 1.1.3 e, 1.1.4 a, b et e.

1.2. Responsabilités du directeur de l'étude.

1.2.1. Le directeur de l'étude est seul en charge du contrôle de l'étude et assume la responsabilité de la conduite générale de l'étude et de l'établissement du rapport final.

1.2.2. Le directeur de l'étude est notamment investi des responsabilités suivantes, dont la liste n'est pas limitative :

a) Il approuve, par une signature datée, le plan de l'étude et tout amendement qui lui serait apporté ;

b) Il veille à ce que le personnel chargé de l'assurance qualité dispose en temps utile d'une copie du plan de l'étude et de tout amendement éventuel et communique de façon efficace avec le personnel chargé de l'assurance qualité en fonction des besoins du déroulement de l'étude ;

c) Il s'assure que le personnel qui réalise l'étude dispose bien des plans de l'étude, avec leurs amendements et les modes opératoires normalisés ;

d) Il vérifie que le plan de l'étude et le rapport final dans le cas d'une étude multisites décrivent et définissent le rôle de chaque responsable principal des essais et de chaque site ou installation d'essai intervenant dans le déroulement de l'étude ;

e) Il veille au respect des procédures décrites dans le plan de l'étude, évalue et répertorie l'incidence de toute déviation du plan sur la qualité et l'intégrité de l'étude et prend des mesures correctives appropriées, le cas échéant ; constate les déviations par rapport aux modes opératoires normalisés au cours de la réalisation de l'étude ;

f) Il veille à ce que toutes les données brutes obtenues soient pleinement étayées par des documents et enregistrées ;

g) Il vérifie que les systèmes informatiques utilisés dans l'étude ont été validés ;

h) Il signe et date le rapport final afin d'indiquer qu'il accepte la responsabilité de la validité des données et précise dans quelle mesure l'étude respecte les présents principes de bonnes pratiques de laboratoire ;

i) Il veille à ce que le plan de l'étude, le rapport final, les données brutes et les pièces justificatives soient transférés aux archives après achèvement (conclusion comprise) de l'étude.

1.3. Responsabilités du responsable principal des essais.

Le responsable principal des essais s'assure que les phases de l'étude qui lui sont déléguées se déroulent conformément aux principes applicables de bonnes pratiques de laboratoire.

1.4. Responsabilités du personnel de l'étude.

1.4.1. Tout le personnel participant à la réalisation de l'étude est bien informé des parties des principes de bonnes pratiques de laboratoire applicables à sa participation à l'étude.



1.4.2. Le personnel de l'étude a accès au plan de l'étude et aux modes opératoires normalisés qui s'appliquent à sa participation à l'étude. Il lui incombe de respecter les instructions données dans ces documents. Toute déviation par rapport à ces instructions est étayée par des documents et signalée directement au directeur de l'étude ou, le cas échéant, au ou aux responsables principaux des essais.

1.4.3. Il incombe à tout le personnel de l'étude d'enregistrer les données brutes de manière rapide et précise, conformément aux présents principes de bonnes pratiques de laboratoire, et d'assumer la responsabilité de la qualité de ces données.

1.4.4. Le personnel de l'étude prend les précautions d'hygiène nécessaires pour réduire au minimum le risque auquel il est exposé et pour assurer l'intégrité de l'étude. Il avertit les personnes compétentes de tout état de santé ou affection dont il a connaissance et qui peut influencer sur l'étude, de façon que les membres du personnel concernés puissent être exclus des opérations où leur intervention pourrait nuire à l'étude.

## 2. Programme d'assurance qualité

### 2.1. Généralités.

2.1.1. L'installation d'essai a un programme d'assurance qualité faisant appel à tout document utile, qui permet de vérifier que les études sont réalisées conformément aux présents principes de bonnes pratiques de laboratoire.

2.1.2. Le programme d'assurance qualité est confié à une ou à des personnes, désignées par la direction et directement responsables devant celle-ci, qui ont l'expérience des méthodes d'essai.

2.1.3. Ces personnes ne participent pas à la réalisation de l'étude visée par le programme.

### 2.2. Responsabilités du personnel chargé de l'assurance qualité.

Le personnel chargé de l'assurance qualité est responsable des tâches suivantes, dont la liste n'est pas limitative :

a) Conserver des copies de tous les plans d'étude et modes opératoires normalisés approuvés qui sont utilisés dans l'installation d'essai et avoir accès à un exemplaire à jour du schéma directeur ;

b) Vérifier que le plan de l'étude contient les informations nécessaires au respect des présents principes de bonnes pratiques de laboratoire ; cette vérification est étayée par des documents ;

c) Procéder à des audits pour établir si toutes les études se déroulent conformément aux présents principes de bonnes pratiques de laboratoire. Des audits établissent également si des plans d'étude et des modes opératoires normalisés ont été mis à la disposition du personnel d'étude et sont respectés.

Ces audits peuvent être de trois types, comme le précisent les modes opératoires normalisés du programme d'assurance qualité :

- audits portant sur l'étude ;

- audits portant sur l'installation ;

- audits portant sur le procédé.

Les comptes rendus de ces audits sont conservés ;

d) Examiner les rapports finals afin de confirmer que les méthodes, les modes opératoires et les observations sont fidèlement et entièrement décrits et que les résultats consignés reflètent de façon exacte et complète les données brutes des études ;

e) Rendre compte promptement par écrit de tout résultat d'audit à la direction et au directeur de l'étude, ainsi qu'au ou aux responsables principaux des essais et aux directions respectives, le cas échéant ;

f) Rédiger et signer une déclaration, qui est insérée dans le rapport final, et préciser la nature des audits et les dates auxquelles ils ont eu lieu, y compris la ou les phases de l'étude auditées, ainsi que les dates auxquelles les résultats des audits ont été communiqués à la direction et au directeur de l'étude, ainsi qu'au ou aux responsables principaux des essais, le cas échéant. Cette déclaration sert, en outre, à confirmer que le rapport final reflète les données brutes.

### 3. Installations

#### 3.1. Généralités.

3.1.1. Par ses dimensions, sa construction et sa localisation, l'installation d'essai répond aux exigences de l'étude et permet de réduire au minimum les perturbations qui pourraient altérer la validité de l'étude.

3.1.2. L'agencement de l'installation d'essai permet une séparation suffisante des différentes activités, de manière à assurer une exécution correcte de chaque étude.

#### 3.2. Installations relatives au système d'essai.

3.2.1. L'installation d'essai comporte un nombre suffisant de salles ou de locaux pour assurer la séparation des systèmes d'essai et le confinement des projets utilisant des substances ou des organismes connus pour être, ou suspectés d'être, biologiquement dangereux.

3.2.2. L'installation d'essai dispose de salles ou de locaux appropriés pour le diagnostic, le traitement et le contrôle des maladies, de sorte que les systèmes d'essai ne subissent pas un degré inacceptable de détérioration. Ces installations permettent d'isoler effectivement des autres systèmes d'essai ceux atteints ou soupçonnés d'être atteints de maladie contagieuse.

3.2.3. L'installation d'essai dispose de salles ou d'aires de stockage en suffisance pour les fournitures et pour les équipements. Les salles ou aires de stockage sont séparées des salles ou locaux accueillant les systèmes d'essai et suffisamment protégées contre l'infestation, la contamination ou la détérioration.

#### 3.3. Installations de manutention des éléments d'essai et de référence.

3.3.1. Pour éviter une contamination ou des mélanges, il existe des salles ou des locaux distincts pour la réception et le stockage des éléments d'essai et de référence, ainsi que pour le mélange des éléments d'essai avec un véhicule.

3.3.2. Les salles ou aires de stockage des éléments d'essai et, s'il y a lieu, des éléments de référence sont séparés des salles ou locaux abritant les systèmes d'essai. Elles permettent le maintien de l'identité, de la concentration, de la pureté et de la stabilité et assurent un stockage sûr des substances dangereuses.

#### 3.4. Salles d'archives.

Des salles d'archives sont prévues pour le stockage et la consultation en toute sécurité des plans d'étude, des données brutes, des rapports finals, des échantillons, des éléments d'essai et de référence et des spécimens. La conception technique et les conditions de l'archivage protègent le contenu contre toute détérioration induite.

#### 3.5. Evacuation des déchets.

La manutention et l'évacuation des déchets s'effectuent de manière à ne pas mettre en péril l'intégrité des études. La structure dispose pour cela d'installations permettant de collecter, de stocker et d'évacuer les déchets de façon appropriée, et définit des procédures de décontamination et de transport.

### 4. Appareils, matériaux et réactifs

4.1. Les appareils, notamment les systèmes informatiques validés, utilisés pour l'obtention, le stockage et la consultation des données et pour la régulation des facteurs d'environnement qui interviennent dans l'étude occupent un emplacement correct, sont de conception appropriée et ont une capacité suffisante.

4.2. Les appareils utilisés dans une étude sont périodiquement vérifiés, nettoyés, entretenus et étalonnés conformément aux modes opératoires normalisés. On conservera des relevés de ces activités. L'étalonnage peut, s'il y a lieu, être rapporté à des normes de métrologie nationales ou internationales.

4.3. Le matériel défectueux est retiré ou au moins clairement étiqueté en tant que tel.

4.4. Les appareils et matériaux utilisés dans une étude n'interfèrent pas de façon préjudiciable avec les systèmes d'essai.

4.5. Les produits chimiques, réactifs et solutions, sont étiquetés dès lors qu'ils ne le sont pas a priori. La nature (avec la concentration, le cas échéant), la date d'expiration et les instructions particulières pour le stockage telles que les conditions de température, de lumière ou d'humidité sont mentionnées, si nécessaire. La structure s'organise pour disposer d'informations sur l'origine, la date de préparation et la stabilité. La date d'expiration peut être prorogée sur la base d'une évaluation ou d'une analyse étayée par des documents.

## 5. Systèmes d'essai

### 5.1. Physiques et chimiques.

5.1.1. Les appareils utilisés pour l'obtention de données chimiques et physiques occupent un emplacement correct, sont de conception appropriée et ont une capacité suffisante.

5.1.2. L'intégrité des systèmes d'essai physiques et chimiques est vérifiée.

### 5.2. Biologiques.

5.2.1. Des conditions convenables pour le stockage, le logement, la manipulation et l'entretien des systèmes d'essai biologiques sont créés et maintenus, afin de s'assurer de la qualité des données.

5.2.2. Les systèmes d'essai animaux et végétaux récemment reçus sont isolés jusqu'à ce que leur état sanitaire ait été évalué. Si l'on observe une mortalité ou une morbidité anormale, le lot considéré n'est pas utilisé dans les études et, s'il y a lieu, est détruit dans le respect des règles d'humanité. Au commencement de la phase expérimentale d'une étude, les systèmes d'essai sont exempts de toute maladie ou symptôme qui pourrait interférer avec l'objectif ou le déroulement de l'étude. Des sujets d'essai qui tombent malades ou sont blessés au cours d'une étude sont isolés et soignés, si besoin est, pour préserver l'intégrité de l'étude. Tout diagnostic et tout traitement de toute maladie, avant ou pendant une étude, sont consignés.

5.2.3. Des registres mentionnant l'origine, la date d'arrivée et l'état à l'arrivée des systèmes d'essai sont tenus.

5.2.4. Les systèmes d'essai biologiques sont acclimatés à l'environnement d'essai pendant une période suffisante avant la première administration ou application de l'élément d'essai ou de référence.

5.2.5. Tous les renseignements nécessaires à une identification correcte des systèmes d'essai figurent sur leur logement ou leur récipient. Chaque système d'essai susceptible d'être extrait de son logement ou de son récipient pendant le déroulement de l'étude porte dans la mesure du possible des marques d'identification appropriées.

5.2.6. Pendant leur utilisation, les logements ou récipients des systèmes d'essai sont nettoyés et désinfectés à intervalles appropriés. Toute matière venant au contact d'un système d'essai ne contient pas de contaminants à des concentrations qui interféreraient avec l'étude. La litière des animaux est changée selon les impératifs de bonnes pratiques d'élevage. L'utilisation d'agents biocides est explicitée.

5.2.7. Les systèmes d'essai utilisés dans des études sur le terrain sont disposés de façon à éviter que la dispersion de produits épandus et l'utilisation antérieure de pesticides ne viennent interférer avec l'étude.

## 6. Éléments d'essai et de référence

### 6.1. Réception, manutention, échantillonnage et stockage.

6.1.1. Des registres mentionnant la caractérisation des éléments d'essai et de référence, la date de réception, la date d'expiration et les quantités reçues et utilisées dans les études sont tenus.

6.1.2. Des méthodes de manipulation, d'échantillonnage et de stockage qui assurent le maintien de l'homogénéité et de la stabilité sont définis dans toute la mesure du possible pour éviter une contamination ou un mélange.

6.1.3. Les récipients de stockage portent des renseignements d'identification, la date d'expiration (éventuellement avec prorogation) ou de recontrôle et les instructions particulières de stockage.

### 6.2. Caractérisation.

6.2.1. Tout élément d'essai et de référence est identifié de façon appropriée (code, numéro d'immatriculation du Chemical Abstracts Service [numéro CAS], nom, paramètres biologiques, par exemple).

6.2.2. Pour chaque étude, il faut connaître la nature exacte des éléments d'essai ou de référence, notamment le numéro du lot, la pureté, la composition, les concentrations ou d'autres caractéristiques qui permettent de définir chaque lot de façon appropriée.

6.2.3. Lorsque l'élément d'essai est fourni par le donneur d'ordre, il existe un mécanisme, défini en coopération par le donneur d'ordre et l'installation d'essai, qui permet de vérifier l'identité de l'élément d'essai soumis à l'étude.

6.2.4. Pour toutes les études, la stabilité des éléments d'essai et de référence dans les conditions de stockage et d'essai est connue.

6.2.5. Si l'élément d'essai est administré ou appliqué dans un véhicule, l'homogénéité, la concentration et la stabilité de l'élément d'essai dans ce véhicule sont déterminées. Pour les éléments d'essai utilisés dans les études sur le terrain (mélanges en réservoir, par exemple), ces informations peuvent être obtenues grâce à des expériences distinctes en laboratoire.

6.2.6. Un échantillon de chaque lot de l'élément d'essai est conservé à des fins d'analyse pour toutes les études, à l'exception des études à court terme.

## 7. Modes opératoires normalisés

7.1. Une installation d'essai possède des modes opératoires normalisés écrits, approuvés par la direction de l'installation, qui assurent la qualité et l'intégrité des données obtenues par cette installation. Les révisions des modes opératoires normalisés sont approuvées par la direction de l'installation d'essai.

7.2. Chaque section ou zone distincte de l'installation d'essai a un accès immédiat aux modes opératoires normalisés correspondant aux travaux qui s'y effectuent. Des ouvrages, méthodes d'analyse, articles et manuels publiés peuvent servir de compléments à des modes opératoires normalisés.

7.3. Les déviations par rapport aux modes opératoires normalisés relatifs à l'étude sont étayées par des documents et reconnues comme applicables par le directeur de l'étude, ainsi que par le ou les responsables principaux des essais, le cas échéant.

7.4. On dispose de modes opératoires normalisés pour les catégories suivantes d'activités de l'installation d'essai, dont la liste n'est pas limitative. Les tâches précises mentionnées sous chaque rubrique ci-après sont considérées comme des exemples.

7.4.1. Eléments d'essai et de référence.

Réception, identification, étiquetage, manutention, échantillonnage et stockage.

7.4.2. Appareils, matériaux et réactifs.

a) Appareils :

Utilisation, entretien, nettoyage et étalonnage ;

b) Systèmes informatiques :

Validation, exploitation, entretien, sécurité, maîtrise des modifications et sauvegarde ;

c) Matériaux, réactifs et solutions :

Préparation et étiquetage.

7.4.3. Enregistrement des données, établissement des rapports, stockage et consultation des données.

Codage des études, collecte des données, établissement des rapports, systèmes d'indexation, exploitation des données, y compris l'emploi de systèmes informatiques.

7.4.4. Système d'essai (lorsqu'il y a lieu) :

a) Préparation du local et conditions d'ambiance pour le système d'essai ;

- b) Méthodes de réception, de transfert, de mise en place correcte, de caractérisation, d'identification et d'entretien du système d'essai ;
- c) Préparation du système d'essai, observations et examens avant, pendant et à la conclusion de l'étude ;
- d) Manipulation des individus appartenant au système d'essai qui sont trouvés mourants ou morts au cours de l'étude ;
- e) Collecte, identification et manipulation de spécimens, y compris l'autopsie et l'histopathologie ;
- f) Méthodes d'élimination des déchets ;
- g) Installation et disposition de systèmes d'essai sur des parcelles expérimentales.

#### 7.4.5. Mécanismes d'assurance qualité.

Affectation du personnel chargé de l'assurance qualité à la planification, l'établissement du calendrier, la réalisation, l'explication et la notification des audits.

## 8. Réalisation de l'étude

### 8.1. Plan de l'étude.

8.1.1. Pour chaque étude, il convient d'établir un plan écrit avant le début des travaux. Le plan de l'étude est approuvé par le directeur de l'étude, qui le date et le signe et sa conformité aux BPL est vérifiée par le personnel d'assurance qualité comme indiqué au point 2.2. b) ci-dessus. Ce plan est également approuvé par la direction de l'installation d'essai et le donneur d'ordre.

#### 8.1.2. Amendements et déviations :

a) Les amendements apportés au plan de l'étude sont justifiés et approuvés par le directeur de l'étude, qui les date et les signe, puis conservés avec le plan de l'étude ;

b) Les déviations du plan de l'étude sont décrites, expliquées, déclarées et datées en temps utile par le directeur de l'étude et par le ou les responsables principaux des essais, puis conservées avec les données brutes de l'étude.

8.1.3. Pour les études à court terme, on peut utiliser un plan général d'étude accompagné d'un complément spécifique de l'étude considérée.

### 8.2. Contenu du plan de l'étude.

Le plan de l'étude comporte les renseignements suivants, dont la liste n'est pas limitative :

#### 8.2.1. Identification de l'étude, de l'élément d'essai et de l'élément de référence :

a) Un titre descriptif ;

b) Un exposé précisant la nature et l'objet de l'étude ;

c) L'identification de l'élément d'essai par un code ou par un nom (IUPAC, numéro CAS, paramètres biologiques, etc.) ;

d) L'élément de référence à utiliser.

#### 8.2.2. Renseignements relatifs au donneur d'ordre et à l'installation d'essai :

a) Le nom et l'adresse du donneur d'ordre ;

b) Le nom et l'adresse de toute installation d'essai et de tout site d'essai concernés ;

c) Le nom et l'adresse du directeur de l'étude ;

d) Le nom et l'adresse du ou des responsables principaux des essais, et la ou les phases de l'étude déléguées

par le directeur de l'étude au ou aux responsables principaux des essais.

#### 8.2.3. Dates :

a) La date de l'approbation du plan de l'étude par apposition de la signature du directeur de l'étude, la date de l'approbation du plan de l'étude par apposition de la signature de la direction de l'installation d'essai et du donneur d'ordre ;

b) Les dates proposées pour le début et la fin de l'expérimentation.

#### 8.2.4. Méthodes d'essai.

L'indication de la ligne directrice de l'OCDE pour les essais ou d'une autre ligne directrice ou méthode à utiliser.

#### 8.2.5. Points particuliers (lorsqu'il y a lieu) :

a) La justification du choix du système d'essai ;

b) La caractérisation du système d'essai, c'est-à-dire l'espèce, la race, la variété, l'origine, le nombre d'individus, la gamme de masse, le sexe, l'âge et autres informations pertinentes ;

c) La méthode d'administration et les raisons de son choix ;

d) Les doses ou les concentrations, ainsi que la fréquence et la durée de l'administration ou de l'application ;

e) Des renseignements détaillés sur la conception de l'expérience, qui comprennent une description du déroulement chronologique de l'étude, de tous les matériaux, méthodes et conditions, de la nature et de la fréquence des analyses, des mesures, des observations et des examens à réaliser, ainsi que des méthodes statistiques à utiliser (le cas échéant).

#### 8.2.6. Enregistrements et comptes rendus.

La liste des enregistrements et des comptes rendus est conservée.

### 8.3. Réalisation de l'étude.

8.3.1. Chaque étude reçoit une identification qui lui est propre. Tous les éléments relatifs à une étude donnée portent cette identification. Les spécimens de l'étude sont identifiés de façon à confirmer leur origine. Cette identification permet la traçabilité, en tant que de besoin, du spécimen et de l'étude.

8.3.2. L'étude se déroule conformément au plan arrêté.

8.3.3. Toutes les données obtenues au cours de la réalisation de l'étude sont enregistrées de manière directe, rapide, précise et lisible par la personne qui les relève. Les relevés de données sont signés ou paraphés et datés.

8.3.4. Toute modification des données brutes est consignée de façon à ne pas cacher la mention précédente ; il faut indiquer la raison du changement avec la date, la signature ou le paraphe de la personne qui y procède.

8.3.5. Les données obtenues directement sous forme d'entrée informatique sont identifiées comme telles lors de l'introduction des données par la ou les personnes responsables de la saisie directe. La conception du système informatique permet toujours la rétention de l'intégralité des vérifications à rebours de façon à montrer toutes les modifications apportées aux données sans cacher la mention initiale. Il est possible d'associer toutes les modifications apportées aux données avec les personnes y ayant procédé grâce, par exemple, à des signatures électroniques mentionnant la date et l'heure. Les raisons des modifications sont mentionnées.

## 9. Etablissement du rapport sur les résultats de l'étude

### 9.1. Généralités.

9.1.1. Un rapport final est établi pour chaque étude. Pour les études à court terme, un rapport final normalisé peut être préparé et peut s'accompagner d'un complément particulier à l'étude.

9.1.2. Les responsables principaux des essais ou les scientifiques participant à l'étude signent et datent leurs rapports.

9.1.3. Le directeur de l'étude date et signe le rapport final afin d'indiquer qu'il assume la responsabilité de la validité des données. Le degré de conformité avec les présents principes de bonnes pratiques de laboratoire est indiqué.

9.1.4. Les corrections et additions apportées à un rapport final se présentent sous forme d'amendements. Ces amendements précisent clairement la raison des corrections ou des additions et sont signés et datés par le directeur de l'étude.

9.1.5. La remise en forme du rapport final pour se conformer aux conditions de soumission imposées par une autorité nationale réglementaire ou chargée de l'homologation ne constitue pas une correction, une addition ou un amendement à ce rapport final.

## 9.2. Contenu du rapport final.

Le rapport final donne les renseignements suivants, sans se limiter à ceux-ci :

### 9.2.1. Identification de l'étude et des éléments d'essai et de référence :

- a) Un titre descriptif ;
- b) L'identification de l'élément d'essai par un code ou par un nom (IUPAC, numéro CAS, paramètres biologiques, etc.) ;
- c) L'identification de l'élément de référence par un nom ;
- d) La caractérisation de l'élément d'essai, notamment sa pureté, sa stabilité et son homogénéité.

### 9.2.2. Renseignements relatifs au donneur d'ordre et à l'installation d'essai :

- a) Le nom et l'adresse du donneur d'ordre ;
- b) Le nom et l'adresse de chaque installation et site d'essai concernés ;
- c) Le nom et l'adresse du directeur de l'étude ;
- d) Le nom et l'adresse du ou des responsables principaux des essais et les phases de l'étude qui leur sont déléguées, le cas échéant ;
- e) Le nom et l'adresse des scientifiques ayant fourni des comptes rendus pour le rapport final.

### 9.2.3. Dates.

Les dates de début et d'achèvement de l'expérimentation.

### 9.2.4. Déclaration.

Une déclaration sur le programme d'assurance qualité énumérant les types d'audits réalisés et leurs dates, y compris la ou les phases auditées, ainsi que les dates auxquelles chacun des résultats des audits a été communiqué à la direction et au directeur de l'étude, ainsi qu'au ou aux responsables principaux des essais, le cas échéant. Cette déclaration sert, en outre, à confirmer que le rapport final reflète les données brutes.

### 9.2.5. Description des matériaux et des méthodes d'essai :

- a) Une description des méthodes et des matériaux utilisés avec, notamment, la caractérisation du système d'essai (espèce, race ou souche, variété, origine, nombre, masse, sexe, âge et autre information pertinente si nécessaire) ; indication des doses, description de la voie, de la durée et de la fréquence d'administration de la substance d'essai ou de référence ;
- b) L'indication de la ligne directrice de l'OCDE pour les essais, ou d'une autre ligne directrice ou méthode ;
- c) La description de toutes les circonstances qui ont pu affecter la qualité et l'intégrité des données.

### 9.2.6. Résultats :

- a) Un résumé des résultats ;

- b) Toutes les informations et les données demandées par le plan de l'étude ;
- c) Un exposé des résultats, comprenant les calculs et les déterminations d'intérêt statistique ;
- d) Une évaluation et un examen des résultats et, s'il y a lieu, des conclusions.

#### 9.2.7. Stockage.

Le lieu où le plan de l'étude, les échantillons des éléments d'essai et de référence, les spécimens, les données brutes, ainsi que le rapport final sont conservés.

### 10. Stockage et conservation des archives et des matériaux

10.1. Sont conservés dans les archives pendant au moins 10 ans après l'obtention ou le refus de l'autorisation de mise sur le marché :

- a) Le plan de l'étude, les données brutes, les échantillons des éléments d'essai et de référence, les spécimens et le rapport final de chaque étude ;
- b) Des rapports sur tous les audits réalisés conformément au programme d'assurance qualité, ainsi que les schémas directeurs ;
- c) Les relevés des qualifications, de la formation, de l'expérience et des descriptions des tâches du personnel ;
- d) Les comptes rendus et les rapports relatifs à l'entretien et à l'étalonnage de l'équipement ;
- e) Les documents relatifs à la validation des systèmes informatiques ;
- f) Le dossier chronologique de tous les modes opératoires normalisés ;
- g) Des comptes rendus de surveillance de l'environnement.

En l'absence d'une période de conservation requise, notamment pour les documents non listés, l'élimination définitive de tout matériel d'étude est étayée par des documents. Lorsque des échantillons des éléments d'essai et de référence et des spécimens sont éliminés avant l'expiration de la période de conservation requise pour quelque raison que ce soit, cette élimination est justifiée et étayée par des documents. Des échantillons des éléments d'essai et de référence et des spécimens sont conservés aussi longtemps que la qualité de la préparation en permet l'évaluation.

10.2. Le matériel conservé dans des archives est indexé de façon à en faciliter le stockage et la consultation méthodiques.

10.3. Seul le personnel autorisé par la direction a accès aux archives. Toute entrée et sortie de matériel archivé sont correctement consignées.

10.4. Si une installation d'essai ou un dépôt d'archives cesse ses activités et n'a pas de successeur légal, les archives sont remises au ou aux donneurs d'ordre de la ou des études.

## Section III

### Vérification du respect

#### des bonnes pratiques de laboratoire

### 1. Composantes des systèmes de vérification du respect des BPL



## 1.1. Programme de respect des bonnes pratiques de laboratoire.

La vérification du respect des BPL vise à établir si les installations d'essai ont appliqué, pour la conduite de leurs études, les principes de bonnes pratiques de laboratoire et s'ils sont en mesure de garantir une qualité suffisante pour les données obtenues.

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments publie des informations détaillées sur son activité dans le domaine des bonnes pratiques de laboratoire sous forme d'un programme de respect des bonnes pratiques de laboratoire.

Le programme de respect des bonnes pratiques de laboratoire de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments pour le médicament vétérinaire comprend :

a) Le rappel des dispositions législatives et réglementaires applicables, en matière d'inspection, quant à l'accès aux installations d'essai et aux données détenues par celles-ci (y compris aux spécimens, aux modes opératoires normalisés, à toute autre documentation, etc.) ;

b) La description de la procédure que suivent les installations d'essai pour figurer dans le programme annuel de contrôle ;

c) Des indications relatives aux inspections d'installations d'essai qui peuvent être :

- soit des inspections générales de l'installation d'essai, soit des inspections de sites et/ou des vérifications d'une ou de plusieurs études en cours ou déjà achevées ;

- soit des inspections d'installations d'essai et vérifications d'études spéciales faites à la demande d'une autre autorité réglementaire - par exemple les inspections et les vérifications déclenchées par une demande d'autorisation de mise sur le marché formulée auprès de cette autorité réglementaire ;

d) Des indications relatives à la périodicité des inspections de l'année à venir et au bilan des inspections de l'année précédente ;

e) Les mesures susceptibles d'être prises dans le cadre du suivi des inspections d'installations d'essai et vérifications d'études.

## 1.2. Suivi des inspections d'installations d'essai et des vérifications d'études.

Lorsqu'une inspection d'installation d'essai ou une vérification d'étude a été achevée, l'inspecteur établit un rapport écrit sur ses conclusions.

Le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments est destinataire de ces rapports en vue d'établir la certification mentionnée à l'article L. 5141-4 du code de la santé publique ou de prendre les mesures nécessaires à la mise en conformité de l'installation :

a) Si n'est constaté aucun écart ou seulement un écart mineur, le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments délivre un certificat mentionnant que l'installation d'essai a été inspectée et que son fonctionnement a été estimé conforme aux principes de BPL ; la date de l'inspection y figure et, le cas échéant, les catégories d'essais inspectées dans l'installation d'essai à ce moment-là ; ces certificats peuvent être utilisés pour fournir des informations aux autorités nationales de vérification en matière de bonnes pratiques de laboratoire dans d'autres Etats membres de la Communauté européenne ou de l'Organisation pour la coopération et le développement économique ;

b) Si une inspection d'installation d'essai ou une vérification d'étude ne révèle que des écarts mineurs par rapport aux principes de bonnes pratiques de laboratoire, l'installation est tenue de rectifier de tels écarts mineurs ;

c) Quand de graves écarts sont constatés, le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments peut :

- refuser la certification, la décision étant motivée par les défaillances ou les anomalies constatées et susceptibles d'altérer la validité des études conduites dans l'installation d'essai.

Lorsque l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments estime que les anomalies constatées dans une installation d'essai sont susceptibles de compromettre l'intégrité ou l'authenticité des études que celle-ci effectue, elle refuse la certification et en informe immédiatement la Commission européenne ;

- exclure l'installation d'essai du programme annuel de respect des bonnes pratiques de laboratoire et informer la

Commission et les autorités compétentes des Etats membres des écarts constatés.

Ces décisions ne peuvent être prononcées qu'après que la direction de l'installation d'essai a été invitée à fournir toute explication.

Le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments adresse, à la demande d'un Etat membre, des informations sur le degré de conformité aux bonnes pratiques de laboratoire d'une installation d'essai ou d'une étude.

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments tient dûment compte des résultats des inspections d'installations d'essai et des vérifications d'études faites dans un Etat membre de la Communauté européenne, afin d'éviter, dans la mesure du possible tout risque de double emploi selon le principe de protection des animaux de laboratoire.

## 2. Directives pour la conduite d'inspections d'installations d'essai et de vérifications d'études

L'objet de cette partie de l'annexe est d'énoncer des directives mutuellement acceptables par les Etats membres de la Communauté européenne et de l'OCDE, pour la conduite d'inspections d'installations d'essai et de vérifications d'études. Elle traite principalement des inspections d'installations d'essai, auxquelles se consacrent en grande partie les inspecteurs chargés de vérifier la conformité aux BPL. Les inspections d'installations d'essai comportent le plus souvent une vérification d'étude ou « examen » ; ces vérifications d'études devront aussi être menées de temps à autre, à la demande, par exemple, d'une autorité réglementaire. On trouvera à la fin de ce paragraphe des indications d'ordre général sur la conduite de vérifications d'études détaillées.

Les inspections d'installations d'essai visent à déterminer le degré de conformité des installations d'essai et des études aux principes de bonnes pratiques de laboratoire et à vérifier l'intégrité des données pour s'assurer que les résultats obtenus sont d'une qualité suffisante pour que les autorités nationales réglementaires puissent procéder à une évaluation et prendre des décisions.

Les inspections donnent lieu à l'établissement de rapports qui décrivent le degré de conformité des installations d'essai aux principes de bonnes pratiques de laboratoire. Les installations d'essai sont inspectées de façon régulière, en principe tous les deux ans, afin que puissent être constitués et tenus à jour par l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments et les inspecteurs concernés des dossiers sur le respect des bonnes pratiques de laboratoire par ces installations d'essai.

Des vérifications d'études sont également menées, à la demande de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments, de manière détaillée.

De plus amples précisions sur la plupart des points soulevés dans la présente partie de l'annexe peuvent être obtenues en se référant aux documents consensus sur les BPL de l'OCDE (par exemple sur le rôle et les responsabilités du directeur d'étude).

### 2.1. Inspections d'installation d'essai.

Des inspections visant à vérifier le respect des principes de bonnes pratiques de laboratoire peuvent être effectuées dans toute installation d'essai où sont obtenues, à des fins de réglementation, des données sur l'innocuité des médicaments vétérinaires pour la santé et l'environnement. Les inspecteurs peuvent être tenus de vérifier les données relatives aux propriétés physiques, chimiques, toxicologiques ou écotoxicologiques d'une substance ou d'une préparation. Dans certains cas, les inspecteurs peuvent avoir besoin de l'aide de spécialistes de disciplines particulières.

Compte tenu de la grande diversité des installations (s'agissant tant de l'agencement des locaux que de la structure administrative) et des différents types d'études rencontrés lors des inspections, le jugement des inspecteurs chargés d'évaluer le degré et l'ampleur de la conformité aux principes de bonnes pratiques de laboratoire est essentiel. Il n'en reste pas moins que les inspecteurs s'efforcent d'adopter une démarche uniforme pour évaluer si, dans le cas d'une installation d'essai précise ou d'une étude particulière, un degré de conformité adéquat est atteint pour chaque principe de bonnes pratiques de laboratoire.

Dans les paragraphes suivants, des recommandations sont données sur les divers aspects de l'installation d'essai, y compris son personnel et les procédures qui sont susceptibles d'être examinées par les inspecteurs. Dans chacun des paragraphes, l'objet visé est indiqué et les points précis qui pourraient faire l'objet d'un examen lors d'une inspection d'installation d'essai sont énumérés à titre d'exemple. Ces listes ne se veulent pas

exhaustives et ne sont pas considérées comme telles.

Les inspecteurs ne se préoccupent pas du plan scientifique de l'étude, ni de l'interprétation des résultats obtenus dans les études portant sur les risques pour la santé humaine et l'environnement. Ces questions sont du ressort des autorités réglementaires auxquelles les données sont soumises à des fins de réglementation.

Les inspections d'installations d'essai et les vérifications d'études perturbent inévitablement les activités normales des installations d'essai. Les inspecteurs effectuent donc leur travail de façon méthodique et selon un plan soigneusement établi, et dans la mesure du possible, tiennent compte des souhaits de la direction de l'installation d'essai quant aux heures auxquelles ils peuvent se rendre dans certaines parties de l'installation.

Lors des inspections d'installations d'essai et vérifications d'études, les inspecteurs ont accès à des données confidentielles ayant une valeur commerciale. Il est indispensable qu'ils veillent à ce que ces informations ne soient vues que par le personnel autorisé.

## 2.2. Procédures d'inspection.

### 2.2.1. Préinspection.

Objet : faire connaître à l'inspecteur l'installation soumise à inspection, notamment sa structure administrative, l'agencement de ses locaux et l'éventail des études qui y sont effectuées.

Avant d'effectuer une inspection d'installation d'essai ou une vérification d'étude, les inspecteurs se familiarisent avec l'installation qu'ils vont visiter. Ils passent en revue toutes les informations existantes sur l'installation. Ces informations peuvent comprendre des rapports d'inspection antérieurs, un plan des locaux, des organigrammes, des rapports d'étude, des protocoles d'essai, ainsi qu'un curriculum vitae (CV) du personnel. Ces documents apporteront des renseignements sur :

- la nature, les dimensions et l'agencement de l'installation ;
- l'éventail des études susceptibles d'être rencontrées au cours de l'inspection ;
- la structure administrative de l'installation.

Ces renseignements sont également donnés dans le dossier « état des lieux » établi par chaque installation d'essai suivant un format communiqué par l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments ; il est recommandé de transmettre aux inspecteurs ce dossier complété au moins deux semaines avant le début de l'inspection.

Les inspecteurs notent en particulier les carences éventuelles des inspections d'installations d'essai précédentes. Lorsque aucune inspection d'installation d'essai n'a été réalisée auparavant, il est possible d'effectuer une visite de préinspection afin d'obtenir les renseignements pertinents.

La direction des installations d'essai peut être informée de la date et de l'heure d'arrivée des inspecteurs, de l'objectif et de la durée prévue de la visite d'inspection.

Elle peut ainsi veiller à ce que le personnel concerné soit présent et que la documentation appropriée soit disponible. Dans les cas où des documents ou dossiers particuliers sont examinés, il peut être utile d'en informer l'installation d'essai à l'avance afin que celle-ci puisse les communiquer immédiatement à l'inspecteur au cours de sa visite.

### 2.2.2. Réunion préliminaire.

Objet : informer la direction et le personnel de l'installation des raisons de l'inspection d'installation d'essai ou de la vérification d'étude qui va avoir lieu et identifier les secteurs de l'installation, les études choisies pour vérification, les documents et les membres du personnel susceptibles d'être concernés.

Les détails administratifs et pratiques d'une inspection d'installation d'essai ou d'une vérification d'étude sont examinés avec la direction de l'installation au début de la visite. A la réunion préliminaire, les inspecteurs :

- présentent dans leurs grandes lignes l'objet et la portée de leur visite ;
- indiquent la documentation dont ils ont besoin pour procéder à l'inspection de l'installation d'essai, telle que listes des études en cours et terminées, plans des études, modes opératoires normalisés, rapports d'étude, etc. C'est à ce stade qu'il convient de décider de l'accès aux documents pertinents et, le cas échéant, de prendre des dispositions permettant leur reproduction ;

- demandent des précisions ou des informations sur la structure administrative (organisation) et le personnel de l'installation ;
- demandent des informations sur la conduite d'études qui ne sont pas soumises aux bonnes pratiques de laboratoire dans les secteurs de l'installation où sont menées des études soumises aux principes de bonnes pratiques de laboratoire ;
- procèdent à une première détermination des parties de l'installation d'essai concernées par l'inspection ;
- décrivent les documents et spécimens qui seront nécessaires pour l'étude (les études) en cours ou terminée(s) sélectionnée(s) en vue d'une vérification d'étude ;
- indiquent qu'une réunion de clôture aura lieu à la fin de l'inspection.

Avant de mener plus loin l'inspection d'installation d'essai, il est souhaitable que l'inspecteur prenne contact avec le service de l'installation chargé de l'assurance qualité (AQ).

En règle générale, il est utile que les inspecteurs soient accompagnés par un membre du service interne chargé de l'assurance qualité lors de la visite d'une installation.

Les inspecteurs peuvent éventuellement demander qu'une pièce leur soit réservée pour examiner les documents, et pour d'autres activités.

### 2.2.3. Organisation et personnel.

Objet : déterminer si l'installation d'essai dispose d'un personnel qualifié, de ressources en personnel et de services de soutien suffisants pour la diversité et le nombre des études entreprises ; vérifier que la structure administrative est appropriée et que la direction a mis en place pour son personnel une politique de formation et de surveillance sanitaire adaptée aux études entreprises dans l'installation.

La direction est invitée à fournir certains documents, tels que :

- un plan des locaux ;
- les organigrammes de la gestion de l'installation et de son organisation au plan scientifique ;
- les CV du personnel impliqué dans la (les) catégorie(s) d'études choisies pour vérification ;
- la (les) liste(s) des études en cours et terminées ainsi que les informations sur la nature de l'étude, les dates de début et d'achèvement, les systèmes d'essai, les méthodes d'application de l'élément d'essai et le nom du directeur d'étude ;
- la politique suivie en matière de surveillance sanitaire du personnel ;
- des descriptions de tâches, ainsi que des dossiers sur les programmes de formation du personnel ;
- un index des modes opératoires normalisés de l'installation ;
- les modes opératoires normalisés spécifiques en rapport avec les études ou les procédures inspectées ou vérifiées ;
- la (les) liste(s) des directeurs d'étude et des donneurs d'ordre impliqués dans les études vérifiées.

L'inspecteur vérifie, en particulier :

- les listes des études en cours et terminées pour évaluer le volume des travaux entrepris par l'installation d'essai ;
- l'identité et les qualifications des directeurs d'étude, du responsable du service d'assurance qualité, ainsi que celles d'autres membres du personnel ;
- l'existence de modes opératoires normalisés pour tous les domaines d'essai pertinents.

Remarque : si la direction ou le personnel d'assurance de la qualité est localisé dans des installations extérieures à l'installation d'essai, il convient de préciser la localisation de ce personnel (cela peut être le cas également du personnel d'autres installations d'essai intervenant dans les études non cliniques) ainsi que sa place dans la hiérarchie. Si nécessaire, les inspecteurs procèdent à une vérification des organismes prestataires de services.

#### 2.2.4. Programme d'assurance qualité.

Objet : déterminer si la direction dispose de systèmes appropriés pour s'assurer que les études sont conduites en accord avec les principes de bonnes pratiques de laboratoire.

Le responsable du service assurance qualité (AQ) est invité à faire la démonstration des systèmes et des méthodes prévues pour les audits et la vérification de la qualité des études, ainsi que du système utilisé pour enregistrer les observations effectuées lors de la vérification de la qualité. Les inspecteurs vérifient :

- les qualifications du responsable AQ et de tout le personnel du service placé sous sa direction ;
- l'indépendance du service AQ par rapport au personnel participant aux études ;
- la façon dont le service AQ programme et effectue les audits, et dont il vérifie les phases critiques relevées dans une étude, ainsi que les ressources disponibles pour les activités d'audit et de vérification de la qualité ;
- les dispositions prévues pour assurer la vérification sur la base d'échantillons dans le cas où la durée des études est si brève qu'il est impossible de vérifier chacune d'entre elles ;
- l'ampleur et la précision des vérifications d'assurance qualité lors de la réalisation pratique de l'étude ;
- l'ampleur et la précision des vérifications d'assurance qualité appliquées aux tâches courantes de l'installation d'essai ;
- les procédures d'assurance qualité applicables à la vérification du rapport final, afin de veiller à ce que celui-ci soit conforme aux données brutes ;
- la notification à la direction, par le service AQ, des problèmes de nature à altérer la qualité ou l'intégrité d'une étude ;
- les mesures prises par le service AQ lorsque des écarts sont constatés ;
- le rôle de l'AQ (le cas échéant) dans le cas où des études sont effectuées en partie ou en totalité dans des laboratoires sous-traitants ;
- la contribution (le cas échéant) du service AQ à l'examen, la révision et la mise à jour des modes opératoires normalisés.

#### 2.2.5. Installations.

Objet : déterminer si les dimensions, l'agencement et la localisation de l'installation d'essai, tant à l'intérieur qu'à l'extérieur, lui permettent de répondre aux exigences des études entreprises.

L'inspecteur vérifie :

- que l'agencement de l'installation permet une séparation suffisante des différentes activités de manière que, par exemple, les éléments d'essai, les animaux, les régimes alimentaires, les spécimens pathologiques, etc., d'une étude ne puissent être confondus avec ceux d'une autre ;
- qu'il existe des procédures de contrôle et de surveillance des conditions d'environnement et qu'elles opèrent convenablement dans les zones les plus importantes, comme l'animalerie et les autres salles réservées aux systèmes d'essai biologiques, les aires de stockage des éléments d'essai et les secteurs de laboratoires ;
- que l'entretien général des diverses installations est suffisant et qu'il existe des procédures de lutte contre les parasites, en cas de besoin.

#### 2.2.6. Soins, logement et confinement des systèmes d'essai biologiques.

Objet : déterminer si, dans le cas d'études sur les animaux ou d'autres systèmes d'essai biologiques, l'installation d'essai dispose d'un équipement approprié et des conditions suffisantes pour assurer leur soins, leur logement et leur confinement, de manière à prévenir le stress et autres problèmes qui pourraient affecter les systèmes d'essai et donc la qualité des données.

Une installation d'essai peut réaliser des études nécessitant diverses espèces animales ou végétales ainsi que des systèmes microbiologiques ou d'autres systèmes cellulaires ou infracellulaires. Le type de systèmes d'essai utilisé détermine les aspects relatifs aux soins, au logement et au confinement que l'inspecteur vérifie.

L'inspecteur vérifie selon les systèmes d'essai :

- que les installations sont adaptées aux systèmes d'essai biologiques utilisés et aux exigences de l'essai à effectuer ;
- que des dispositions sont prévues pour mettre en quarantaine les animaux et les végétaux introduits dans l'installation, et qu'elles fonctionnent de manière satisfaisante ;
- que des dispositions sont prévues pour isoler les animaux (ou les autres éléments d'un système d'essai, le cas échéant) dont on sait ou dont on soupçonne qu'ils sont malades ou porteurs de maladies ;
- qu'un contrôle et des registres appropriés sur la santé, le comportement ou d'autres aspects, en fonction des caractéristiques du système d'essai, sont prévus ;
- que l'équipement destiné à assurer les conditions d'environnement requises pour chaque système d'essai biologique est adéquat, bien entretenu et efficace ;
- que les cages, râteliers, réservoirs et autres récipients, ainsi que les autres équipements accessoires sont maintenus dans un état de propreté suffisant ;
- que les analyses visant à vérifier les conditions d'environnement et les systèmes de soutien sont effectués de la façon requise ;
- qu'il existe des procédures de suivi des soins et des procédures d'autopsie ;
- qu'il existe des dispositifs adaptés et respectant les dispositions réglementaires en vigueur pour l'enlèvement et l'évacuation des déchets animaux et des résidus des systèmes d'essai et que ces dispositifs sont utilisés de façon à réduire au minimum l'infestation par les parasites, les odeurs, les risques de maladies et la contamination de l'environnement ;
- que des aires de stockage sont prévues pour les aliments pour animaux ou des produits équivalents, pour tous les systèmes d'essai ; que ces aires ne sont pas utilisées pour stocker d'autres matériaux tels que les éléments d'essai, produits chimiques de lutte contre les parasites ou désinfectants, et qu'elles sont séparées des zones abritant les animaux ou les autres systèmes d'essai biologiques ;
- que les aliments et les litières stockés sont à l'abri de conditions néfastes d'environnement, d'infestation et de contamination.

Lorsque l'installation d'essai utilise des animaux de laboratoire comme systèmes d'essai, l'inspecteur vérifie le respect des dispositions des articles R. 214-87 et suivants du code rural transposant notamment la directive n° 86/609/CEE du Conseil du 24 novembre 1986 modifiée relative à la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques.

#### 2.2.7. Appareils, matériaux, réactifs et spécimens.

Objet : déterminer si l'installation d'essai dispose d'appareils en bon état de marche, convenablement situés, en quantité suffisante et de capacité adéquate pour répondre aux exigences des essais qui y sont effectués et s'assurer que les matériaux, les réactifs et les spécimens sont correctement étiquetés, utilisés et stockés.

L'inspecteur vérifie :

- que les appareils sont propres et en bon état de marche ;
- que des registres ont été tenus sur le fonctionnement, l'entretien, la vérification, l'étalonnage et la validation des équipements et des appareils de mesure (y compris des systèmes informatiques) ;
- que les matériaux et les réactifs chimiques sont correctement étiquetés et stockés à la bonne température et que les dates d'expiration sont respectées. Les étiquettes des réactifs indiquent l'origine, la nature et la concentration et/ou d'autres informations pertinentes ;
- que l'identification des spécimens précise bien le système d'essai, l'étude effectuée, la nature et la date de prélèvement du spécimen ;
- que les appareils et les matériaux utilisés n'altèrent pas de façon appréciable le système d'essai ;
- que toute défaillance de l'équipement ne peut conduire à une contamination des éléments d'essai ou de référence, à des stress incontrôlés sur le système d'essai ou à des résultats erronés.

### 2.2.8. Systèmes d'essai.

Objet : déterminer s'il existe des procédures appropriées pour la manipulation et le contrôle des divers systèmes d'essai requis par les études entreprises dans l'installation, par exemple des systèmes chimiques, physiques, cellulaires, microbiologiques, végétaux ou animaux.

#### Systèmes d'essai physiques et chimiques

L'inspecteur vérifie :

- que la stabilité des éléments d'essai et de référence a été déterminée conformément aux prescriptions éventuelles du plan d'étude, et que les éléments de référence visés dans les plans d'essai ont été utilisés ;
- que dans les systèmes automatisés, les données obtenues sous forme de graphiques, de courbes d'enregistrement ou de sorties d'imprimante ont été classées comme données brutes et archivées.

#### Systèmes d'essai biologiques

Prenant en compte les points pertinents ci-dessus relatifs au soin, au logement et au confinement des systèmes d'essai biologiques, l'inspecteur vérifie :

- que les systèmes d'essai correspondent à ce qui est défini dans les plans d'étude ;
- que les systèmes d'essai sont identifiés correctement, et si cela est nécessaire et approprié, de manière univoque tout au long de l'étude, qu'il existe des registres sur la réception et sur le nombre de systèmes d'essai reçus, utilisés, remplacés ou rejetés, largement étayés de pièces justificatives ;
- que les logements ou les récipients des systèmes d'essai sont correctement identifiés avec toutes les informations nécessaires ;
- qu'il existe une séparation suffisante entre les études conduites sur les mêmes espèces animales (ou les mêmes systèmes d'essai biologiques) mais avec des substances différentes ;
- que la séparation des espèces animales (et des autres systèmes d'essai biologiques) est assurée de manière satisfaisante, dans l'espace et dans le temps ;
- que l'environnement des systèmes d'essai biologiques est tel qu'il est défini dans le plan d'étude ou dans les modes opératoires normalisés, notamment en ce qui concerne la température ou les cycles lumière/obscurité ;
- que les registres sur la réception, la manutention, le logement ou le confinement, le soin et l'évaluation de l'état de santé sont adaptés aux caractéristiques des systèmes d'essai ;
- qu'il existe des registres sur l'examen, la quarantaine, la morbidité, la mortalité, le comportement, ainsi que sur le diagnostic et le traitement des affections des systèmes d'essai animaux et végétaux ou sur d'autres aspects analogues adaptés à chaque système d'essai biologique ;
- que des dispositions sont prévues pour l'élimination satisfaisante des systèmes d'essai à l'issue des essais.

### 2.2.9. Eléments d'essai et de référence.

Objet : déterminer si l'installation d'essai dispose de procédures destinées :

- i) à s'assurer que la nature, la concentration, la quantité et la composition des éléments d'essai et de référence sont conformes aux prescriptions ;
- ii) à réceptionner et à stocker correctement les éléments d'essai et de référence.

L'inspecteur vérifie :

- qu'il existe des registres sur la réception, (y compris sur l'identité de la personne qui en est responsable), la manutention, l'échantillonnage, l'utilisation et le stockage des éléments d'essai et de référence ;

- que la gestion du stock des éléments d'essai et de référence est assurée ;
- que les récipients des éléments d'essai et de référence sont correctement étiquetés ;
- que les conditions de stockage sont à même de préserver la concentration, la pureté et la stabilité des éléments d'essai et de référence ;
- lorsqu'il y a lieu, que des registres sont tenus pour déterminer l'identité, la pureté, la composition et la stabilité des éléments d'essai et de référence et les spécifications des véhicules et des aliments utilisés comme véhicule et pour en prévenir la contamination ;
- lorsqu'il y a lieu, qu'il existe des procédures (modes opératoires normalisés) pour la détermination de l'homogénéité et de la stabilité des mélanges contenant des éléments d'essai et de référence ;
- lorsqu'il y a lieu, que les récipients contenant des mélanges (ou des dilutions) des éléments d'essai ou de référence sont étiquetés et des registres sont tenus sur l'homogénéité et la stabilité de leur contenu ;
- si la durée de l'essai est supérieure à quatre semaines, que des échantillons de chaque lot d'éléments d'essai et de référence ont été prélevés à des fins d'analyse et qu'ils ont été conservés pendant une durée appropriée ;
- que des procédures sont prévues pour le mélange des éléments de façon à éviter les erreurs d'identification et la contamination réciproque.

#### 2.2.10. Modes opératoires normalisés.

Objet : déterminer si l'installation d'essai dispose de modes opératoires normalisés écrits pour tous les aspects importants de ses activités, compte tenu du fait qu'il s'agit là d'un des principaux moyens pour la direction de contrôler les activités de l'installation. Ces modes opératoires ont un rapport direct avec les aspects les plus courants des essais menés par l'installation d'essai.

L'inspecteur vérifie :

- que chaque secteur de l'installation d'essai a un accès immédiat à des exemplaires agréés des modes opératoires normalisés appropriés ;
- qu'il y a des procédures pour la création, la diffusion et la mise à jour des modes opératoires normalisés ;
- que tout amendement ou changement dans les modes opératoires normalisés a été agréé et daté ;
- que des dossiers chronologiques des modes opératoires normalisés sont tenus à jour ;
- que des modes opératoires normalisés sont disponibles pour les activités suivantes, et éventuellement pour d'autres activités :
  - i) réception, détermination de l'identité, de la pureté, de la composition et de la stabilité, étiquetage, manutention, échantillonnage, utilisation et stockage des éléments d'essai et de référence ;
  - ii) utilisation, entretien, nettoyage, étalonnage et validation des appareils de mesure, des systèmes informatiques et des équipements de régulation des conditions ambiantes ;
  - iii) préparation des réactifs et dosage des préparations ;
  - iv) tenue de registres, établissement de rapports, stockage et consultation des registres et rapports ;
  - v) préparation et régulation des conditions ambiantes des zones contenant les systèmes d'essai ;
  - vi) réception, transfert, localisation, caractérisation, identification et entretien des systèmes d'essai ;
  - vii) manipulation des systèmes d'essai avant, pendant et à la fin de l'étude ;
  - viii) élimination des systèmes d'essai ;
  - ix) utilisation d'agents de lutte contre les parasites et d'agents nettoyants ;
  - x) opérations liées au programme d'assurance qualité.

Les inspecteurs peuvent demander la liste complète des modes opératoires normalisés écrits de l'installation



d'essai ainsi que des extraits représentatifs de ces modes opératoires.

#### 2.2.11. Réalisation de l'étude.

Objet : vérifier qu'il existe des plans d'étude écrits et que les plans et le déroulement des études sont en accord avec les principes de bonnes pratiques de laboratoire.

L'inspecteur vérifie :

- que le plan d'étude a été signé par le directeur d'étude ;
- que toutes les modifications apportées au plan d'étude ont été signées et datées par le directeur d'étude ;
- lorsqu'il y a lieu, que la date d'agrément du plan de l'étude par le donneur d'ordre a été enregistrée ;
- que les mesures, les observations et les examens sont réalisés conformément au plan d'étude et aux modes opératoires normalisés appropriés ;
- que les résultats de ces mesures, observations et examens ont été enregistrés de manière directe, rapide, précise et lisible et qu'ils ont été signés (ou paraphés) et datés ;
- que toutes les modifications apportées aux données brutes, y compris à celles mises en mémoire sur ordinateur, ne se superposent pas aux mentions précédentes, indiquent la raison, la date de la modification et l'identité de la personne qui y a procédé ;
- que les données obtenues par ordinateur ou mises en mémoire sont identifiées et que les procédures de sauvegarde ou de protection contre les amendements non autorisés sont appropriées ;
- que les systèmes informatiques utilisés dans le cadre de l'étude sont fiables, exacts et ont été validés ;
- que tous les événements imprévus consignés dans les données brutes ont été étudiés et évalués ;
- que les résultats présentés dans les rapports (provisoires ou finals) de l'étude sont concordants et complets et qu'ils reflètent correctement les données brutes.

#### 2.2.12. Compte rendu des résultats de l'étude.

Objet : vérifier que les rapports finals sont établis en accord avec les principes de bonnes pratiques de laboratoire.

Lorsqu'il examine un rapport final, l'inspecteur vérifie :

- qu'il est signé et daté par le directeur d'étude pour indiquer qu'il prend la responsabilité de la validité de l'étude et confirme que l'étude a été conduite conformément aux principes de bonnes pratiques de laboratoire ;
- qu'il est signé et daté par les autres principaux chercheurs, si des rapports émanant des principaux chercheurs dans les disciplines auxquelles l'étude fait appel y sont inclus ;
- qu'une déclaration sur l'assurance qualité figure dans le rapport, qu'elle est signée et datée ;
- que les amendements éventuels ont été apportés par le personnel compétent ;
- que le rapport donne la liste des emplacements dans les archives de tous les échantillons, spécimens et données brutes.

#### 2.2.13. Stockage et conservation des documents.

Objet : déterminer si l'installation a établi des registres et des rapports adéquats et si des dispositions appropriées ont été prises pour assurer le stockage et la conservation en toute sécurité des documents et des matériels.

L'inspecteur vérifie :

- qu'une personne a été désignée comme responsable des archives ;
- les salles d'archives servant au stockage des plans d'étude, des données brutes (y compris celles obtenues dans le cadre d'études sur les bonnes pratiques de laboratoire ayant été interrompues), des rapports finaux, des échantillons des éléments d'essai et de référence et des spécimens, ainsi que des registres sur les qualifications et la formation du personnel ;

- la procédure de consultation du matériel archivé ;
- les procédures qui limitent l'accès aux archives au personnel autorisé et les registres où figure le nom des personnes ayant accès aux données brutes, diapositives, etc. ;
- qu'un inventaire des matériels retirés des archives, ou à l'inverse, rentrés est tenu ;
- que les documents et les matériaux sont conservés pendant le temps nécessaire ou approprié et que des mesures sont prises pour éviter qu'ils ne soient perdus ou endommagés par le feu, des conditions ambiantes nocives, etc.

### 2.3. Vérifications d'études.

En général, les inspections d'installations d'essai comportent, entre autres, des vérifications d'études qui consistent en des examens d'études en cours ou complétées. Des vérifications d'études particulières sont également souvent requises par les autorités réglementaires ; celles-ci peuvent être effectuées indépendamment d'inspections d'installations d'essai.

En raison de la grande diversité des études qui peuvent être ainsi vérifiées, il convient de ne donner que des indications d'ordre général, et les inspecteurs et autres personnes prenant part à la vérification exercent toujours leur jugement sur la nature et la portée des examens qu'ils effectuent. Leur but est de reconstruire l'étude en comparant le rapport final au plan d'étude, aux modes opératoires normalisés, aux données brutes et autres documents archivés.

Dans certains cas, les inspecteurs peuvent avoir besoin de l'aide d'experts pour mener efficacement une vérification d'étude, par exemple lorsqu'ils examinent au microscope des coupes de tissus.

Lorsqu'il effectue une vérification d'étude, l'inspecteur :

- obtient le nom, la description des tâches et le résumé de la formation et de l'expérience de certains membres du personnel engagés dans l'étude ou les études, tels que le directeur d'étude et les principaux chercheurs ;
- s'assure qu'il existe un nombre suffisant de personnes formées dans les domaines se rapportant à l'étude ou aux études entreprises ;
- détermine les différents appareils ou équipements spéciaux utilisés dans l'étude et examine les registres relatifs à la calibration, à l'entretien et au service de ces équipements ;
- examine les registres relatifs à la stabilité des éléments d'essai, aux analyses de ces éléments et des préparations, aux analyses d'aliments ;
- essaie de déterminer, dans la mesure du possible à travers un entretien, les tâches dévolues à des personnes choisies participant à l'étude, pour savoir si ces personnes ont disposé de suffisamment de temps pour accomplir les tâches qui leur étaient assignées dans le plan d'étude ;
- se procure des exemplaires de tous les documents décrivant les procédures de contrôle ou faisant partie intégrante de l'étude, notamment :

i) le plan de l'étude ;

ii) les modes opératoires normalisés en vigueur à l'époque où l'étude a été faite ;

iii) les registres, carnets de laboratoire, dossiers, fiches de travail, sorties d'imprimante, etc. ; la vérification des calculs, le cas échéant,

et

iv) le rapport final ;

- s'assure que le plan de l'étude et les modifications autorisées ont été respectés ;
- s'assure de la cohérence de l'ensemble des données.

Dans les études pour lesquelles des animaux (par exemple des rongeurs et d'autres mammifères) sont utilisés, l'inspecteur examine ce qu'il advient d'un certain pourcentage d'animaux depuis leur arrivée à l'installation d'essai jusqu'à leur autopsie. Il accorde une attention particulière aux dossiers concernant :

- la masse corporelle des animaux, les quantités d'eau et d'aliments ingérés, la préparation et l'administration des doses, etc. ;
- les observations cliniques et les résultats d'autopsie ;
- les examens biologiques ;
- la pathologie.

#### 2.4. Fin de l'inspection ou de la vérification d'étude.

A la fin de la mission d'inspection, les inspecteurs discutent leurs premières conclusions avec les représentants de l'installation d'essai au cours d'une réunion de clôture d'inspection. Les observations formulées à la suite de la mission d'inspection sont communiquées sous forme d'un rapport d'inspection au responsable de l'installation d'essai par le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments.

Les inspecteurs s'assurent auprès du responsable de l'installation d'essai que des mesures seront prises pour remédier à l'ensemble des anomalies décelées au cours de l'inspection.

Les inspecteurs peuvent se rendre à nouveau dans l'installation d'essai après un certain temps afin de vérifier que les mesures nécessaires ont été prises.

Si une inspection fait apparaître un grave écart par rapport aux principes de bonnes pratiques de laboratoire, et si les inspecteurs estiment que cet écart peut avoir compromis l'intégrité ou l'authenticité de l'étude vérifiée ou d'autres études réalisées dans l'installation, ils le notifient au directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments.

Les mesures prises par l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments dépendront de la nature et de l'ampleur du manquement au respect des principes des bonnes pratiques de laboratoire. (cf. point 1 de la section III).

Après l'inspection d'une installation d'essai, un certificat d'évaluation de la conformité aux bonnes pratiques de laboratoire est établi, qui indique la date d'inspection et le statut de conformité de l'installation.

Lorsqu'une vérification d'étude a été réalisée à la demande d'une autre autorité compétente, un compte rendu complet des conclusions est établi et adressé à cette autorité concernée par le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments.