

PART II

Chapitre 1

Document de consensus

1. ASSURANCE QUALITÉ ET LES PRINCIPES DE BONNES PRATIQUES DE LABORATOIRE*

Histoire

Dans le cadre de l'Atelier de consensus organisé par l'OCDE sur les bonnes pratiques de laboratoire, qui s'est tenu du 16 au 18 octobre 1990 à Bad Dürkheim (Allemagne), un Groupe de travail s'est réuni afin de dégager, après échange de vues, un consensus sur les bonnes pratiques de laboratoire (BPL) et le rôle de l'assurance qualité (AQ). Ce Groupe de travail était présidé par M. Hans Könemann (directeur, autorité chargée de la vérification du respect des BPL, Pays-Bas). Les participants étaient principalement des membres des services nationaux chargés de vérifier la conformité aux BPL ou des responsables expérimentés de l'assurance qualité travaillant dans les installations d'essai. Les pays suivants étaient représentés : Allemagne, Autriche, Belgique, Espagne, France, Irlande, Norvège, Pays-Bas, Royaume-Uni, Suède et Suisse.

Le groupe de travail est parvenu à un consensus sur l'importance du rôle de l'assurance qualité dans les BPL. Bien qu'il ait recensé les principales questions que posent l'assurance qualité et les BPL, il n'a pas cherché à traiter ce sujet de manière exhaustive. Les travaux du Groupe n'ont pas abordé de façon spécifique l'application de l'assurance qualité aux études sur le terrain. Cette question ainsi que d'autres aspects de l'assurance qualité seront traités séparément.

Le projet de document de consensus élaboré par le groupe de travail a été transmis aux pays membres et révisé sur la base des commentaires reçus. Il a ensuite été approuvé par la Commission de l'OCDE sur les BPL et par le Groupe des produits chimiques et le Comité de gestion du Programme spécial sur le contrôle des produits chimiques. Le Comité de l'environnement a ensuite recommandé que ce document soit mis en diffusion générale sous la responsabilité du Secrétaire général.

Compte tenu de l'adoption par l'OCDE des Principes de BPL révisés en 1997, le présent document de consensus a été examiné par le groupe de travail sur les BPL et révisé afin de le rendre cohérent avec les modifications apportées aux Principes. Il a été approuvé par le Groupe de travail en avril 1999 et, ultérieurement, par la Réunion conjointe du Comité des produits chimiques et du Groupe de travail sur les produits chimiques, les pesticides et la biotechnologie en août 1999. Il a été déclassifié sous la responsabilité du Secrétaire général.

Introduction

Les principes de BPL de l'OCDE étant en vigueur depuis plus de 15 ans (voir la série OCDE relative aux Principes de bonnes pratiques de laboratoire et à la vérification du respect de ces principes, n° 1, version révisée de 1997), une expérience appréciable a pu être acquise au cours de cette période par les installations d'essai où ces principes ont été

* N° 4 dans la Série OCDE sur les Principes de BPL et la vérification du respect de ces principes.

appliqués, ainsi que par les organismes publics chargés de vérifier le respect des BPL. À la lumière de cette expérience, des orientations complémentaires peuvent être données concernant le rôle et le mode de fonctionnement des programmes d'assurance qualité dans les installations d'essai.

Références à l'assurance qualité dans les Principes de bonnes pratiques de laboratoire principes de l'OCDE

Un programme d'assurance qualité est défini dans les Principes révisés de bonnes pratiques de laboratoire de l'OCDE comme « 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 » [section I.2.2(8)]. Parmi les responsabilités liées à la direction d'une installation d'essai figure celle de « veiller à l'existence d'un programme d'assurance qualité doté d'un personnel spécifiquement affecté et vérifier que la responsabilité de l'assurance qualité est assumée conformément aux présents Principes de bonnes pratiques de laboratoire » [section II.1.1(2f)]. En outre, la direction de l'installation d'essai doit « vérifier que le directeur de l'étude a mis le plan de l'étude approuvé à la disposition du personnel chargé de l'assurance qualité » [section II.1.1.(2)] et le directeur de l'étude doit avoir, entre autres responsabilités, celle de « veiller 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 communiquer de façon efficace avec le personnel chargé de l'assurance qualité en fonction des besoins du déroulement de l'étude » [section II.1.2.(2b)]. La direction de l'installation d'essai doit également « vérifier, dans le cas d'une étude multisites, qu'il existe un système transparente de communication entre le directeur de l'étude, le ou les responsable(s) principal(ux) des essais, les responsables du ou des programme(s) d'assurance qualité et le personnel de l'étude » [section II.1.1(2o)].

Dans la section II.2 (« Programme d'assurance qualité »), on trouve les dispositions suivantes :

1.1. Généralités

1. L'installation d'essai doit avoir un programme d'assurance qualité faisant appel à tout document utile, qui permette de vérifier que les études sont réalisées conformément aux présents Principes de bonnes pratiques de laboratoire.
2. Le programme d'assurance qualité doit être confié à une ou des personnes, désignée(s) par la direction et directement responsable(s) devant celle-ci, qui a(ont) l'expérience des méthodes d'essai.
3. Ces personnes ne doivent pas participer à la réalisation de l'étude soumise à vérification.

1.2. Responsabilités du personnel chargé de l'assurance qualité

1. 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 devra être étayée par des documents.
- c) Procéder à des inspections pour établir si toutes les études se déroulent conformément aux présents Principes de bonnes pratiques de laboratoire. Des inspections doivent également établir si des plans d'étude et des modes opératoires normalisés ont été mis à la disposition du personnel d'étude et sont respectés.

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

- inspections portant sur l'étude,
- inspections portant sur l'installation,
- inspections portant sur le procédé.

Les comptes rendus de ces inspections doivent être 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'inspection à la direction et au directeur de l'étude, ainsi qu'au ou aux responsable(s) principal(aux) des essais et aux directions respectives, le cas échéant.
- f) Rédiger et signer une déclaration, qui sera insérée dans le rapport final et précisera la nature des inspections et les dates auxquelles elles ont eu lieu, y compris la ou les phase(s) de l'étude inspectée, ainsi que les dates auxquelles les résultats des inspections ont été communiqués à la direction et au directeur de l'étude, ainsi qu'au ou aux responsable(s) principal(aux) des essais, le cas échéant. Cette déclaration servira, en outre, à confirmer que le rapport final reflète les données brutes.

La section II.7.4.5 indique que les « procédures que le personnel chargé de l'assurance qualité doit suivre pour la planification, l'établissement du calendrier, la réalisation, l'explication et la notification des inspections » constituent l'une des catégories d'activités de laboratoire pour laquelle on doit disposer de modes opératoires normalisés.

La section II.9.2.4 mentionne qu'un rapport d'étude final doit inclure « une déclaration sur le programme d'assurance qualité énumérant les types d'inspection réalisés et leurs dates, y compris la ou les phase(s) inspectée(s), ainsi que les dates auxquelles chacun des résultats des inspections a été communiqué à la direction et au directeur de l'étude, ainsi qu'au ou aux responsable(s) principal(aux) des essais, le cas échéant. Cette déclaration servira, en outre, à confirmer que le rapport final reflète les données brutes ».

Enfin, il est précisé dans la section II.10.1(b) que « des rapports sur toutes les inspections réalisées conformément au programme d'assurance qualité, ainsi que les schémas directeurs » seront conservés dans les archives pendant la période spécifiée par les autorités compétentes.

Relations entre l'assurance qualité et la direction

Il incombe en dernier ressort à la direction d'une installation d'essai de veiller à ce que le fonctionnement de l'ensemble de l'installation soit conforme aux Principes de BPL. La direction peut déléguer par la voie hiérarchique des activités de contrôle désignées, mais n'en garde pas moins en permanence la responsabilité globale. Il lui appartient notamment de nommer et d'organiser efficacement des effectifs suffisants possédant les qualifications et l'expérience requises dans toute l'installation, y compris le personnel spécifiquement attaché aux fonctions d'assurance qualité.

Le directeur responsable en dernier ressort des BPL doit être clairement identifié. Ses responsabilités comprennent la nomination du personnel présentant les qualifications adéquates tant pour le programme expérimental que pour l'exercice d'une fonction d'assurance qualité indépendante. La délégation au service d'AQ des tâches attribuées dans les Principes de BPL à la direction ne doit pas compromettre l'indépendance de cette fonction ni impliquer d'intervention dans la réalisation de l'étude autre qu'au titre de la vérification. La personne nommée responsable de l'AQ doit avoir un accès direct aux différents échelons de la direction, et notamment au niveau hiérarchique le plus élevé de l'installation d'essai.

Qualifications du personnel d'assurance qualité

Le personnel d'assurance qualité doit avoir la formation, les compétences et l'expérience nécessaires pour assumer ses responsabilités. Il doit être familiarisé avec les procédures d'essai, les normes et les systèmes en usage dans l'installation d'essai ou mis en œuvre pour son compte.

Les personnes nommées aux fonctions d'AQ doivent être en mesure d'apprécier les principes de base qui sous-tendent les activités soumises à vérification. Elles doivent également comprendre les Principes de BPL sous tous leurs aspects.

Faute de connaissances spécialisées ou lorsqu'un second avis est nécessaire, il est recommandé au service d'assurance qualité de demander l'assistance d'un spécialiste. La direction doit veiller à l'existence d'un programme de formation documenté et englobant tous les aspects des tâches d'assurance qualité. Le programme de formation doit prévoir, chaque fois que c'est possible, une expérience acquise sur le terrain sous la surveillance d'un personnel compétent et formé. La participation à des séminaires et à des cours, en interne ou à l'extérieur, peut aussi présenter un intérêt. Par exemple, la formation aux techniques de communication et à la gestion des conflits est recommandée. La formation doit être continue et soumise périodiquement à examen.

Le personnel d'AQ doit recevoir une formation attestée par des documents et sa compétence doit être évaluée. Il convient d'assurer la mise à jour de la documentation correspondante et de la conserver.

Rôle de l'assurance qualité dans l'élaboration des modes opératoires normalisés et des plans d'étude

La direction est chargée de veiller à la conception, à la publication, à la distribution et à l'archivage des modes opératoires normalisés. Normalement, le personnel d'AQ n'intervient pas dans la rédaction des modes opératoires normalisés; il est toutefois souhaitable qu'il examine ces derniers avant leur application, afin d'évaluer s'ils sont clairs et conformes aux Principes de BPL.

La direction doit veiller à ce que le plan d'étude soit soumis au service d'assurance qualité avant la date du commencement des expériences de l'étude. Ceci permet au service d'AQ :

- de vérifier la conformité du plan d'étude aux BPL ;
- d'évaluer la clarté et la cohérence du plan d'étude ;
- d'identifier les phases critiques de l'étude; et
- de planifier un programme de vérification relatif à l'étude.

Dans l'hypothèse où des modifications seraient apportées au plan de l'étude, il convient d'en transmettre un exemplaire au service d'AQ afin de faciliter la vérification efficace de l'étude.

Inspections d'assurance qualité

Les programmes d'assurance qualité sont souvent fondés sur les types d'inspection suivants :

- *Inspections portant sur les études* : elles sont programmées selon le calendrier adopté pour une étude donnée et commencent en général par l'identification des phases critiques de l'étude.
- *Inspections portant sur les installations* : elles n'ont pas pour objet des études données, mais couvrent l'ensemble des installations et activités d'un laboratoire (équipements, services logistiques, système informatique, formation, surveillance de l'environnement, maintenance, étalonnage, etc.).
- *Inspections portant sur les procédés* : ces inspections sont elles aussi effectuées indépendamment des études. Elles sont destinées à vérifier des procédures ou processus de nature répétitive et sont généralement effectuées de manière aléatoire. Elles ont lieu lorsqu'un procédé est très fréquemment mis en œuvre dans un laboratoire et qu'il n'apparaît ni efficace ni judicieux de procéder à des inspections portant sur les études. Il est entendu que si l'on réalise des inspections portant sur des procédés et couvrant des phases qui se présentent très fréquemment, il peut en résulter que certaines études ne fassent pas en soi l'objet d'une inspection au cours des phases d'expérimentation.

Planification de l'assurance qualité et justification des activités et méthodes mises en œuvre à ce titre

Le service d'AQ doit planifier correctement son travail, et ses procédures de planification ainsi que les activités effectuées par le personnel d'assurance qualité pour réaliser, documenter et rendre compte des inspections doivent être décrites dans des modes opératoires normalisés. Il convient d'établir une liste des études planifiées et en cours. Le service d'AQ doit avoir un exemplaire à jour du schéma directeur. Cette liste est nécessaire à la planification des activités du personnel d'assurance qualité et à l'évaluation de sa charge de travail dans le laboratoire.

De même que pour tout mode opératoire relevant des Principes de BPL, le programme des inspections et audits d'assurance qualité doit être soumis à la direction pour vérification. Le spécialiste de l'assurance qualité comme la direction doivent être en mesure de justifier les méthodes choisies pour effectuer leurs tâches respectives.

Rapports d'inspection d'assurance qualité

Les autorités nationales chargées de la vérification du respect des BPL peuvent demander des informations sur la nature et la date des inspections, y compris la ou les phase(s) de l'étude soumise(s) à inspection. Toutefois, ces autorités nationales n'ont pas normalement à examiner le contenu des rapports d'inspection d'AQ, dans la mesure où elles risqueraient ainsi d'inhiber le personnel d'AQ lors de l'élaboration de ses rapports d'inspection. Les autorités nationales peuvent néanmoins demander l'accès occasionnel au contenu des rapports d'inspection, afin de vérifier le bon fonctionnement de l'assurance qualité. Elles ne sauraient se servir de ces rapports comme d'un moyen leur permettant de repérer aisément les insuffisances des études réalisées.

Audits des données et rapports finals

Aux termes des Principes de BPL, les données brutes sont définies comme « 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 cassettes, 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 à la section 10 ci-dessous » [section I.2.3(7)].

L'examen des données brutes de l'étude par le service d'AQ peut être réalisé de plusieurs façons. On peut par exemple faire examiner les comptes rendus par le personnel d'AQ au cours des phases expérimentales de l'étude, au cours d'inspections portant sur les procédés ou au cours de l'audit des rapports finals. La direction doit s'assurer que tous les rapports finals pour lesquels la conformité aux BPL est revendiquée font l'objet d'un audit par le personnel d'assurance qualité. Cet audit doit avoir lieu au stade final de la rédaction, lorsque la totalité des données brutes a été collectée et qu'il n'est plus prévu de changements majeurs.

L'audit du rapport final doit avoir pour objet de déterminer si :

- l'étude a été menée conformément au plan fixé et aux modes opératoires normalisés ;
- l'étude a fait l'objet d'un compte rendu précis et complet ;
- le rapport comporte tous les éléments requis au titre des BPL ;
- le rapport a une cohérence interne ; et
- les données brutes sont complètes et conformes aux BPL.

Le service d'AQ peut juger utile d'enregistrer l'audit du rapport final sous une forme suffisamment détaillée pour permettre la reconstitution de l'audit. Il convient toutefois d'établir des procédures pour porter à la connaissance du personnel d'AQ tous les ajouts ou modifications apportés aux données ainsi qu'au compte rendu de l'étude au cours de l'audit.

Avant de signer la déclaration d'assurance qualité, il y a lieu de demander au personnel d'AQ de vérifier le rapport final pour s'assurer que toutes les questions soulevées pendant l'audit ont été traitées de manière appropriée, que toutes les actions convenues ont été menées à bien et qu'il n'a été apporté aucune modification au rapport final qui nécessiterait un nouvel audit.

Tout ajout ou correction à un rapport final terminé doit être vérifié au titre de l'assurance qualité. Il conviendra alors de fournir une déclaration d'assurance qualité révisée ou complémentaire.

Déclaration d'assurance qualité

Selon les Principes de BPL, le personnel d'assurance qualité est tenu de rédiger et signer une déclaration, qui sera insérée dans le rapport final et précisera la nature des inspections et les dates auxquelles elles ont eu lieu, y compris la ou les phase(s) de l'étude inspectée(s), ainsi que les dates auxquelles les résultats des inspections ont été communiquées à la direction et au directeur de l'étude, ainsi qu'au ou aux responsable(s) principal(aux) des essais, le cas échéant [sections II.2.2(1f) et II.9.2(4)]. La direction est responsable de l'existence de procédures garantissant que cette déclaration rend compte de l'acceptation, par le service d'AQ, de la déclaration de conformité aux BPL établie par le directeur de l'étude et qu'elle s'applique bien au rapport final sur l'étude tel qu'il sera publié.

Le mode de présentation de la déclaration d'assurance qualité variera selon la nature du rapport. Il est demandé que la déclaration comporte l'identification complète de l'étude ainsi que les dates et phases des activités correspondantes de vérification au titre de l'AQ. Lorsque certaines inspections portant sur les études ne font pas partie du programme d'assurance qualité prévu, il convient d'ajouter une déclaration précisant quelles les inspections de vérification ont effectivement été effectuées, par exemple dans le cas des études à court terme où des inspections répétées pour chaque étude ne seraient ni efficaces ni judicieuses.

Il est recommandé de ne remplir la déclaration d'assurance qualité que si la revendication de conformité aux BPL faite par le directeur de l'étude peut être étayée. La déclaration d'AQ aura également pour fonction de confirmer que le rapport final reflète bien les données brutes. Il incombe au directeur de l'étude de veiller à ce que tout domaine où apparaît un manquement au respect des Principes de BPL soit indiqué dans le rapport final.

Assurance qualité et études non soumises à réglementation

Le respect des BPL est une condition réglementaire d'acceptation de certaines études. Toutefois, certaines installations d'essai effectuent à la fois, dans le même domaine, des études destinées au contrôle par les autorités de réglementation et d'autres études qui ne le sont pas. Si les études non soumises à réglementation ne sont pas conduites conformément à des normes comparables aux BPL, cette pratique aura généralement un effet négatif sur la conformité des études réglementaires aux BPL.

La liste des études établie par le service d'AQ doit recenser les études tant réglementaires que non soumises à réglementation pour permettre une évaluation correcte de la charge de travail, de la disponibilité des installations, et des interférences possibles. Le personnel d'AQ doit avoir accès à un exemplaire à jour du schéma directeur afin de les aider dans cette tâche. On ne saurait revendiquer la conformité aux BPL d'une étude qui n'en relève pas dès lors qu'elle a commencé. Si une étude officiellement soumise aux BPL est poursuivie selon d'autres normes, il convient de l'indiquer clairement dans des documents appropriés.

Assurance qualité dans les petites installations d'essai

Dans les petites installations d'essai, il peut être difficile pour la direction d'affecter du personnel à la seule assurance qualité. La direction doit cependant nommer au moins une personne qui, même à temps partiel, soit responsable à titre permanent de la coordination de la fonction d'assurance qualité. Une certaine permanence du personnel d'assurance qualité est souhaitable pour permettre l'acquisition de compétences et garantir la cohérence d'interprétation. On peut admettre que des personnes participant à des études menées dans le cadre des BPL exercent des fonctions d'assurance qualité pour des études soumises aux BPL conduites dans d'autres services de l'installation d'essai. On peut également admettre le recours à du personnel extérieur à l'installation d'essai pour assumer les fonctions liées à l'assurance qualité, à condition que soit garantie l'efficacité nécessaire pour répondre aux Principes de BPL.

Cette notion peut en outre être appliquée aux études multisites, aux études sur le terrain par exemple, sous réserve que la responsabilité globale de la coordination soit clairement établie.

2. RESPECT DES PRINCIPES DES BONNES PRATIQUES DE LABORATOIRE PAR LES FOURNISSEURS D'ÉQUIPEMENTS DE LABORATOIRE*

Histoire

Dans le cadre de l'Atelier de consensus organisé par l'OCDE sur les bonnes pratiques de laboratoire qui s'est tenu du 16 au 18 octobre 1990 à Bad Dürkheim (Allemagne), un Groupe de travail s'est réuni afin de dégager, après échange de vues, un consensus sur le respect des Principes de BPL par les fournisseurs d'équipements de laboratoire. Le Groupe de travail était présidé par M. David MOORE (directeur, autorité chargée de la vérification du respect des BPL, Royaume-Uni). Les participants étaient principalement des membres des services nationaux chargés de vérifier la conformité aux BPL et du personnel des installations d'essai représentant l'Allemagne, l'Autriche, la Finlande, la France, le Japon, le Royaume-Uni et la Suède.

Le Groupe de travail a défini le cadre de ce document consensus et formulé des recommandations sur le rôle des fournisseurs vis-à-vis des Principes de BPL, y compris le rôle de l'agrément en tant qu'instrument complémentaire du respect des BPL. Le Groupe de travail est parvenu à dégager un consensus et a fourni des orientations sur les questions relatives à diverses catégories spécifiques de produits fournis, lesquelles sont présentées dans le document.

Le projet de document de consensus élaboré par le Groupe de travail a été transmis aux pays membres et révisé sur la base des commentaires reçus. Il a ensuite été approuvé par la Commission de l'OCDE sur les BPL et par le Groupe des produits chimiques et le Comité de gestion du Programme spécial sur le contrôle des produits chimiques. Le Comité de l'environnement a ensuite recommandé que ce document soit mis en diffusion générale sous la responsabilité du Secrétaire général.

Compte tenu de l'adoption par l'OCDE des Principes de BPL révisés en 1997, le présent document de consensus a été examiné par le Groupe de travail sur les BPL et révisé afin de le rendre cohérent avec les modifications apportées aux Principes. Il a été approuvé par le Groupe de travail en avril 1999 et, ultérieurement, par la Réunion conjointe du Comité des produits chimiques et du Groupe de travail sur les produits chimiques, les pesticides et la biotechnologie en août 1999. Il a été déclassifié sous la responsabilité du Secrétaire général.

Introduction

Les Principes de bonnes pratiques de laboratoire de l'OCDE définissent, dans la rubrique Organisation et personnel de l'installation d'essai (section II.1), les responsabilités de la direction d'une installation d'essai. La direction doit veiller au respect des Principes de BPL dans l'installation d'essai et s'assurer qu'un nombre suffisant de personnes qualifiées, ainsi que d'installations, équipements et matériels appropriés, sont disponibles

*N° 5 dans la Série OCDE sur les Principes de BPL et la vérification du respect de ces principes.

pour que l'étude se déroule en temps voulu et de façon adéquate. Elle doit également veiller à ce que les fournitures reçues par l'installation d'essai remplissent les conditions nécessaires à leur utilisation dans une étude. Eu égard aux conditions stipulées dans les Principes, les fournisseurs de matériels utilisés dans les études soumises aux autorités réglementaires ne doivent pas nécessairement figurer dans les programmes nationaux de respect des BPL, mais ils n'en jouent pas moins un rôle précis au niveau des responsabilités de la direction des installations d'essai.

Aux termes de la définition figurant dans les Principes de BPL, la direction de l'installation d'essai a l'entière responsabilité de la qualité et de l'adéquation des matériels fournis. Il convient donc de garantir aux autorités réglementaires auxquelles les études sont soumises que les équipements et matériels utilisés dans les laboratoires respectant les BPL sont acceptables. Ce document a pour objet principal de formuler des conseils tant à la direction de l'installation d'essai qu'aux fournisseurs sur les moyens de satisfaire aux Principes de BPL soit en recourant aux programmes nationaux d'agrément et/ou en participant à l'élaboration de normes nationales ou internationales, soit en adoptant d'autres mesures susceptibles de convenir à un produit particulier. Des normes nationales et internationales, qui peuvent être définies par un organisme d'agrément, peuvent être appliquées, dès lors qu'elles sont acceptables pour la direction de l'installation d'essai. La direction des installations, isolément ou de concert avec d'autres directions, doit donc entretenir des contacts étroits avec les fournisseurs et avec les organismes leur ayant délivré un agrément.

Normes et programmes d'agrément

Les laboratoires utilisent des matériels de provenances diverses pour les études menées conformément aux Principes de BPL. Les fournisseurs se sont attachés à fabriquer des produits qui satisfont aux obligations des utilisateurs au titre des BPL. Nombre d'entre eux ont adopté des modes de production qui répondent aux normes nationales et internationales officielles, ou ont été agréés dans le cadre de divers systèmes nationaux. Ces initiatives ont été lancées en escomptant que les produits fournis seraient acceptables aux yeux des autorités réglementaires qui exigent que les études soient conduites conformément aux Principes de BPL.

Il est recommandé aux fournisseurs d'appliquer la norme internationale ISO 9001, et en particulier la partie 1 – Systèmes qualité – Modèle pour l'assurance de la qualité en conception/développement, production, installation et soutien après la vente. Cette norme internationale peut être étayée par la norme européenne EN 45001, en soulignant tout particulièrement l'importance du paragraphe 5.4.7 relatif à la sous-traitance.

L'agrément peut éventuellement être particulièrement intéressant pour les fournisseurs. Comme des programmes d'agrément contrôlent souvent l'application des normes nationales et internationales, un fournisseur ou fabricant sera en mesure d'offrir à sa clientèle une double garantie sous la forme d'un certificat d'agrément attestant l'application satisfaisante d'une norme en plus d'autres aspects de l'agrément. Il est recommandé que les fournisseurs cherchent à être parties prenantes aux programmes nationaux d'agrément, si cela est faisable et/ou approprié.

Bien que l'agrément complète utilement les BPL, il ne saurait remplacer le respect des BPL ni donner lieu à une reconnaissance au niveau international au sens de la satisfaction des conditions requises pour l'acceptation mutuelle des données telle que définie dans les

Actes du Conseil de l'OCDE. La Décision du Conseil relative à l'acceptation mutuelle des données pour l'évaluation des produits chimiques [C(81)30(Final)], adoptée le 12 mai 1981 et la Décision-Recommandation sur le respect des Principes de bonnes pratiques de laboratoire [C(89)87(Final)], adoptée le 2 octobre 1989. Le texte de ces deux Actes du Conseil figure dans Les Principes de bonnes pratiques de laboratoire de l'OCDE (version révisée de 1997), brochure n° 1 de la présente série OCDE sur les Principes de BPL et la vérification du respect de ces principes.

Systemes d'essai

Il est exigé au titre des Principes de BPL révisés [section II.8.2(5b)] que les caractéristiques des systèmes d'essai (animaux, plantes et autres organismes) soient précisées dans le plan de l'étude. Cette exigence peut être satisfaite directement par les informations données par le fournisseur. Dans certains pays où les BPL sont appliquées, les fournisseurs participent à des systèmes nationaux d'agrément réglementaires ou à caractère facultatif (cas des animaux de laboratoire, par exemple), lesquels donnent aux utilisateurs une assurance supplémentaire qu'ils utilisent un système d'essai d'une qualité définie.

Nourriture, litière et eau pour les animaux

Bien qu'elle ne figure pas explicitement dans les Principes de BPL révisés, la nourriture pour animaux doit être analysée à intervalles réguliers afin qu'en soit établie la composition, de manière à éviter toute interférence possible avec le système d'essai. L'eau et la litière doivent elles aussi être analysées, afin d'éviter la présence de contaminants à des niveaux susceptibles d'influer sur les résultats d'une étude. Les certificats d'analyse sont systématiquement délivrés par les fournisseurs, y compris les compagnies de distribution d'eau. Les fournisseurs doivent prouver la fiabilité des analyses effectuées.

Produits chimiques marqués radioactivement

La pression commerciale a forcé les fournisseurs de produits chimiques avec marquage radioactif à chercher la conformité officielle aux BPL en participant à des programmes nationaux de conformité à ces principes. Dans de nombreux cas, ces fournisseurs produisent des substances d'essai marquées qu'il est nécessaire de caractériser intégralement selon des procédures conformes aux Principes de BPL. Il pourra être nécessaire que les fournisseurs de produits chimiques marqués radioactivement figurent dans les programmes nationaux de vérification du respect des BPL.

Systemes informatiques, logiciels d'application

Tous les logiciels, y compris ceux qui proviennent d'un fournisseur extérieur, doivent normalement être soumis à un essai de réception avant leur mise en service en laboratoire. On peut déduire de cette condition qu'il est acceptable que la validation formelle de logiciels d'application soit effectuée par le fournisseur pour le compte de l'utilisateur, sous réserve que l'utilisateur se charge des essais de réception formelle.

L'utilisateur s'assurera que tous les logiciels acquis à l'extérieur ont été délivrés par un fournisseur agréé. De nombreux fournisseurs se sont efforcés de répondre aux exigences des utilisateurs en appliquant la norme ISO 9001; ces mesures sont jugées utiles.

Selon les Principes révisés de BPL [section II.1.2.(2g)], il incombe au directeur de l'étude de s'assurer que les programmes logiciels ont été validés. La validation peut être effectuée par l'utilisateur ou le fournisseur, mais une documentation complète sur le processus doit être disponible et conservée dans les archives. Des modes opératoires normalisés doivent être disponibles [section II.7.4(2b)] dans les cas où la validation est faite par l'utilisateur.

Il incombe à l'utilisateur de s'assurer que l'essai de réception a été réalisé avant l'utilisation du logiciel. Cet essai doit être intégralement documenté.

[Voir Document de consensus de l'OCDE, Application des Principes de BPL aux systèmes informatiques, 1995, partie II, section 6. de cette publication].

Éléments de référence

Il incombe à la direction de l'installation d'essai de s'assurer que tous les éléments de référence produits répondent aux prescriptions des BPL quant à l'identité, la composition, la pureté et la stabilité de chaque lot de matériel (sections II.6.2.2 et II.6.2.4 des Principes de BPL révisés).

Les certificats présentés par les fournisseurs doivent comporter des renseignements sur l'identité, la pureté et la stabilité (dans des conditions spécifiées, si nécessaire) et toutes autres caractéristiques permettant de définir chaque lot de manière appropriée. Dans certains cas particuliers, le fournisseur peut avoir à fournir des informations complémentaires, par exemple, sur les méthodes d'analyse et doit être prêt à faire la preuve que des mesures nationales ou internationales de contrôle qualité ont été respectées, par exemple en se référant aux bonnes pratiques de fabrication et/ou aux pharmacopées nationales ou internationales.

Appareillage

Il incombe à la direction de l'installation d'essai de s'assurer que les instruments conviennent et fonctionnent conformément à l'usage prévu. La direction doit également veiller à ce que les instruments soient contrôlés et étalonnés à intervalles prescrits. L'étalonnage doit se référer aux normes nationales ou internationales de mesure, selon le cas. Si l'utilisateur détient des étalons, il convient de les faire étalonner par un organisme compétent à intervalles prescrits.

On attend des fournisseurs qu'ils donnent toutes les informations indispensables au bon fonctionnement des instruments. Pour certains types d'instrument tels que balances et thermomètres de référence, des certificats d'étalonnage doivent également être fournis.

Matériels stérilisés

Il incombe à la direction de l'installation d'essai de s'assurer que les matériels qui doivent être exempts de toute source d'infection ont été correctement stérilisés selon les procédures de contrôle appropriées. Les fournisseurs doivent être en mesure de prouver de manière adéquate, au moyen de certificats ou en se référant à des normes nationales, par exemple, que les matériels stérilisés par irradiation ou par d'autres moyens ou agents, sont exempts de toute source d'infection ou de résidus indésirables d'agents stérilisants.

Réactifs généraux

L'utilisateur devra s'assurer que les réactifs ne proviennent que d'un fournisseur agréé. Le fournisseur devra fournir des justificatifs de toute forme d'agrément. Lorsqu'il

n'existe pas de régime d'agrément national, l'utilisateur veillera à obtenir du fournisseur un certificat d'analyse attestant que le réactif est bien conforme à la description donnée par l'étiquette.

Il incombera à l'utilisateur de s'assurer, par des dispositions prises avec le fournisseur, que toutes les étiquettes apposées sur les réactifs sont suffisamment détaillées pour répondre aux conditions spécifiquement requises par les BPL.

Détergents et désinfectants

Il convient de porter à la connaissance de l'utilisateur tous les composants actifs, afin de permettre un choix judicieux en fonction de l'utilisation envisagée et d'éliminer tout risque de contamination ou d'interférence susceptible d'affecter l'intégrité de l'étude.

Produits nécessaires aux essais microbiologiques

Il incombera à l'utilisateur de veiller, par des dispositions prises avec le fournisseur, que l'étiquetage de tous les produits de ce type mentionne au minimum les indications suivantes : source, identité, date de production, date de péremption, conditions de stockage.

Le fournisseur veillera à fournir la documentation prouvant qu'il est agréé sous une forme ou sous une autre. En l'absence de système national d'agrément, il doit fournir à l'utilisateur un document de validation prouvant que le produit est conforme à la description donnée par l'étiquetage.

3. APPLICATION DES PRINCIPES DES BONNES PRATIQUES DE LABORATOIRE AUX ÉTUDES SUR LE TERRAIN*

Histoire

Dans le cadre du deuxième Atelier de consensus organisé par l'OCDE sur les bonnes pratiques de laboratoire (BPL) qui s'est tenu du 21 au 23 mai à Vail, Colorado, des experts ont examiné l'application des Principes de BPL aux études sur le terrain et sont parvenus à un accord à ce sujet. Cet atelier était présidé par M. David Dull (EPA Laboratory Data Integrity Program, États-Unis). Des experts des pays suivants ont pris part à l'Atelier de consensus : Allemagne, Belgique, Canada, Danemark, États-Unis, Finlande, Pays-Bas, Royaume-Uni et Suisse.

Les questions devant être abordées lors de cet Atelier ont été définies lors du premier Atelier de consensus sur les BPL tenu en octobre 1990 à Bad Dürkheim, Allemagne. Les participants au deuxième Atelier de consensus sont parvenus à un accord sur la gestion des études sur le terrain dans la perspective du respect des Principes de BPL, interprétant des concepts tels que l'étude, le site d'essai, le directeur de l'étude, les responsabilités de la direction, l'assurance qualité, etc. en vue de leur application dans ce contexte particulier. Le Document de consensus donne des indications sur l'interprétation des Principes de BPL en rapport avec les études sur le terrain.

Le projet de Document de consensus élaboré dans le cadre du deuxième Atelier de consensus a été transmis aux pays membres et révisé à partir des commentaires reçus. Il a ensuite été approuvé par la Commission de l'OCDE sur les BPL et par le Groupe des produits chimiques et le Comité de gestion du Programme spécial sur le contrôle des produits chimiques. Le Comité de l'Environnement a par la suite recommandé que ce document soit mis en diffusion générale sous la responsabilité du Secrétaire général.

Compte tenu de l'adoption par l'OCDE des Principes révisés de BPL en 1997, le présent Document de consensus a été examiné par le Groupe de travail sur les BPL, qui l'a révisé afin de le rendre cohérent avec les modifications apportées aux Principes. Il a été approuvé par le Groupe de travail en juin 1999 et ensuite par la Réunion conjointe du Comité des produits chimiques et du Groupe de travail sur les produits chimiques, les pesticides et la biotechnologie en août 1999. Il a été déclassifié sous la responsabilité du Secrétaire général.

Introduction

Les Principes de bonnes pratiques de laboratoire (BPL) adoptés par l'OCDE en 1981, et révisés en 1997, fournissent des normes recommandées de conduite des essais pour diverses études réalisées à des fins réglementaires ou à d'autres fins en rapport avec une évaluation. Le rapport du Groupe d'experts (*Good Laboratory Practice in the Testing of Chemicals*, OCDE 1982, épuisé) qui a élaboré les Principes de bonnes pratiques de laboratoire

* N° 6 dans la Série OCDE sur les Principes de BPL et la vérification du respect de ces principes.

en 1981 énumère explicitement les types d'essais couverts par les Principes de BPL, et qui sont les suivants :

- propriétés physico-chimiques ;
- études toxicologiques destinées à évaluer les effets sur la santé humaine (à court et à long terme) ;
- études écotoxicologiques destinées à évaluer les effets sur l'environnement (à court et à long terme) ;
- études écologiques destinées à évaluer le devenir d'un produit chimique dans l'environnement (transport, biodégradation, et bioaccumulation).

La classification générale des études écologiques comprend également les essais destinés à déterminer l'identité et la quantité des résidus de pesticides, de métabolites et de substances apparentées en vue d'évaluer la tolérance et les risques alimentaires qu'ils impliquent. Les Principes de BPL sont destinés à être appliqués à un grand nombre de produits chimiques commerciaux, tels que pesticides, produits pharmaceutiques, cosmétiques, médicaments vétérinaires, ainsi qu'additifs pour l'alimentation humaine et animale et produits chimiques industriels.

Les autorités nationales de contrôle ont acquis la majeure partie de leur expérience en matière de vérification du respect des BPL dans les domaines se rapportant aux essais toxicologiques (non cliniques). La raison en est que ces études ont de tout temps été considérées comme de la plus haute importance du point de vue de la santé humaine, et que les problèmes de laboratoire précocement identifiés portaient principalement sur des essais toxicologiques. De nombreux mécanismes de vérification du respect des principes mis en place dans les pays membres de l'OCDE ont donc été élaborés à partir de l'expérience acquise dans l'inspection des laboratoires de toxicologie. Les mécanismes de vérification du respect des BPL par les laboratoires effectuant des études écotoxicologiques sont aussi relativement bien développés.

Le domaine des études sur le terrain portant sur des pesticides ou des médicaments vétérinaires, qui couvre notamment l'étude des résidus, du métabolisme et des aspects écologiques, constitue un défi majeur pour les autorités chargées de vérifier la conformité aux BPL et les installations d'essais expérimentaux, dans la mesure où les plans, les conditions, les méthodes, les techniques et les conclusions des études diffèrent sensiblement de ceux traditionnellement associés aux essais toxicologiques, ainsi qu'à la plupart des essais écotoxicologiques effectués en laboratoire.

Les problèmes particuliers liés aux études sur le terrain sont identifiés et abordés ci après, dans le but de fournir des orientations et interprétations utiles concernant les Principes révisés de BPL. De nombreux points figurant dans le Document de consensus original ont été intégrés aux Principes révisés. Ce qui suit ne traite que des questions pour lesquelles on peut encore considérer qu'une interprétation supplémentaire est nécessaire.

Interprétations relatives aux définitions de termes

Il est admis que l'expression « étude non clinique ayant trait à la sécurité sanitaire et environnementale » qui figure dans la définition des Bonnes pratiques de laboratoire englobe les études sur le terrain. Une étude sur le terrain est une étude qui comprend des activités expérimentales menées hors de l'emplacement habituel du laboratoire, par

exemple sur des parcelles de terrain, dans des bassins en plein air ou dans des serres, souvent en même temps que des études réalisées en laboratoire ou à la suite de celles-ci.

Les études sur le terrain portent sur les points suivants, dont la liste n'est pas limitative :

- importance des résidus ;
- photodégradation ;
- métabolisme végétal ;
- métabolisme des sols ;
- absorption par les cultures alternées ;
- dissipation dans le sol ;
- effets sur les mésocosmes ;
- bioaccumulation; et
- effets sur les organismes non visés.

L'expression « installation d'essai », appliquée à des études sur le terrain, peut comprendre plusieurs « sites d'essai » implanté dans un ou plusieurs lieux géographiques où sont réalisées certaines phases ou composantes d'une étude globale unique. Les différents sites d'essai peuvent être, sans que la liste soit limitative :

- le ou les laboratoires de recherche dans lesquels les éléments d'essai et de référence sont caractérisés (détermination de la nature, de la pureté/concentration et de la stabilité, et autres activités connexes) ;
- un ou plusieurs sites agricoles ou autres sites en plein air ou non (par exemple des serres) où l'élément d'essai ou de contrôle est appliqué au système d'essai ;
- dans certains cas, une installation de transformation où l'on traite des produits récoltés pour préparer d'autres articles, par exemple la transformation de tomates en jus, coulis, purée ou sauce ;
- un ou plusieurs laboratoires où des spécimens recueillis (y compris des spécimens résultant d'une transformation) sont analysés en vue de la recherche de résidus chimiques ou biologiques, ou soumis à un autre type d'évaluation.

« directeur de l'étude » et « Responsable principal des essais » : Dans les études sur le terrain pouvant comporter des travaux sur plus d'un site d'essai, certaines des responsabilités du directeur de l'étude peuvent être déléguées. Dans chaque site d'essai, lorsque le directeur de l'étude ne peut exercer une supervision immédiate, les procédures d'étude peuvent être contrôlées par un membre du personnel, appelé Responsable principal des essais. Ce dernier est la personne qui, agissant au nom du directeur de l'étude, est chargée de la conduite de certaines phases définies de l'étude. Les attributions du Responsable principal des essais sont définies dans la section II.1 des Principes révisés des BPL et dans la section ci-dessous consacrée aux « Responsabilités du Responsable principal des essais ».

Une « étude non clinique ayant trait à la sécurité sanitaire et environnementale », menée sur le terrain dans un ou plusieurs sites d'essai, pourrait inclure les phases de terrain et de laboratoire définies dans un document unique constituant le « plan de l'étude ».

Le « système d'essai » pourrait également comprendre des systèmes écologiques complexes.

L'expression « élément d'essai » peut désigner, sans que la liste soit limitative : une substance chimique ou un mélange, un composé radiomarqué, une substance d'origine biologique ou un résidu de traitement. Dans le cadre d'études sur le terrain portant sur les résidus ou l'environnement, l'élément d'essai est généralement une *substance active* ou un mélange (préparation) comprenant une ou plusieurs substances actives et un ou plusieurs constituants inertes tels que des émulsifiants. D'autres études sur le terrain consacrées au métabolisme des végétaux et des sols visent à étudier le *devenir* de l'élément d'essai et utilisent des formes radiomarquées du produit chimique; l'élément d'essai peut être un produit *de qualité pour analyse ou de qualité technique* qui peut être préparé sur le site juste avant d'être appliqué.

Dans le contexte des études sur le terrain, il est entendu que les « éléments de référence » comprennent également les étalons qui servent de référence pour les analyses. Il convient de les caractériser de façon satisfaisante pour le type d'étude réalisé, et ces éléments devraient figurer dans le plan d'étude.

Dans les études de terrain, le terme « véhicule » se rapporte généralement au diluant éventuellement utilisé pour diluer l'élément d'essai (généralement une préparation ou un mélange de pesticides). Le terme s'applique également à tous solvants, agents tensioactifs, ou autres produits chimiques additionnels utilisés pour accroître la solubilité ou les caractéristiques d'application.

Interprétations relatives à l'organisation et au personnel de l'installation d'essai

Responsabilités de la direction de l'installation d'essai

Le mot « direction », dans l'optique des Principes de BPL, a plusieurs connotations et peut s'appliquer à plusieurs personnes se trouvant en plusieurs endroits. C'est au niveau de la direction auquel le directeur de l'étude fait rapport qu'il appartient, *en dernier ressort*, de veiller à ce que l'installation fonctionne conformément aux Principes de BPL. Dans le contexte des études sur le terrain, la « direction du site d'essai » peut aussi compter plusieurs entités, qui sont essentiellement responsables du personnel, des installations, des appareils et des matériaux de chaque site d'essai, et qui donnent formellement l'assurance au directeur de l'étude (par écrit) que ces exigences peuvent être satisfaites pour la phase appropriée de chaque étude. La direction du site d'essai doit également donner au directeur de l'étude l'assurance que les dispositions des Principes de BPL seront suivies.

La direction du site d'essai doit donner au directeur de l'étude et à sa direction l'assurance qu'il se trouve sur le site d'essai une personne possédant les qualifications requises (Responsable principal des essais), capable de réaliser concrètement la phase technique de l'étude qui lui incombe en conformité avec le plan de l'étude, les modes opératoires normalisés applicables, les Principes de BPL et les exigences techniques spécifiques. La direction générale doit s'être entendue clairement et avoir passé un accord de travail avec la direction du site d'essai au sujet des modalités d'exécution du programme d'assurance qualité et des personnes chargées de cette exécution.

Si la direction, le personnel engagé dans l'étude et le personnel chargé de l'assurance qualité se trouvent à des niveaux très divers, il importe que la voie hiérarchique et le système de communication, de même que la répartition des tâches, soient clairement

définis afin que le directeur de l'étude puisse assumer efficacement son rôle au regard des BPL. Ces aspects doivent être consignés par écrit. Il incombe à la direction générale de garantir l'existence d'un système transparent de communication.

Il se peut que dans certains sites d'essai, des aspects de la conduite de l'étude soient indirectement (ou directement) réalisés par des personnes employées à titre temporaire. Lorsque ces personnes ont obtenu ou saisi des données brutes, ou ont mené sans supervision des activités en rapport avec la conduite de l'étude, il convient de conserver des dossiers sur leurs qualifications, leur formation et leur expérience. Lorsque ces personnes ont effectué des opérations de maintenance de routine, par exemple éclaircissage des cultures, désherbage, fertilisation, etc., sous la supervision d'un personnel plus qualifié, la tenue de tels dossiers individuels n'est pas nécessaire.

Responsabilités du directeur de l'étude

La désignation du directeur de l'étude constitue une décision essentielle visant à assurer que l'étude sera correctement conduite conformément aux Principes de BPL. La formule « responsabilité de la conduite générale de l'étude et de l'établissement du rapport final » peut être interprétée au sens large pour la plupart des études sur le terrain, dans la mesure où le directeur de l'étude risque d'être géographiquement éloigné des sites d'expérimentation effective pour une partie des travaux. Le directeur de l'étude devra donc s'en remettre largement aux Responsables principaux des essais désignés ainsi qu'au personnel technique associé sur chaque site d'essai pour assurer la fiabilité technique et le respect des BPL. Les responsabilités de ce personnel devront être explicitement définies par écrit.

Des communications efficaces doivent être établies et maintenues entre le directeur de l'étude et tout le personnel associé, afin de veiller à ce que le plan de l'étude et les modes opératoires normalisés soient bien suivis, et que toutes les autres exigences en matière de BPL soient respectées. Il est également indispensable d'établir de bonnes communications avec les autres membres du personnel participant au programme d'assurance qualité, pour qu'ils soient correctement informés des activités correspondant aux phases critiques, que les rapports d'inspection d'assurance qualité soient transmis en temps voulu et que des actions correctives soient mises en œuvre de façon appropriée.

Dans le cadre de ses attributions, le directeur de l'étude a la responsabilité de veiller à ce que : 1) des éléments d'essai et de référence caractérisés de façon satisfaisante soient disponibles sur les sites d'essai, si besoin est; 2) une coordination adéquate soit assurée, pour l'analyse des spécimens, entre les sites de terrain (ou de traitement) et les laboratoires d'analyse; 3) les données provenant du terrain, des sites de traitement et des laboratoires soient recueillies et archivées de manière satisfaisante.

Responsabilités du Responsable principal des essais

Lorsque le directeur de l'étude n'est pas en mesure de superviser sur le terrain une phase donnée de l'étude, un Responsable principal des essais sera identifié/désigné afin d'agir au nom du directeur de l'étude pour la phase considérée.

Le Responsable principal des essais sera nommément désigné dans le plan de l'étude ou l'amendement à ce plan, qui délimitera également la ou les phases de l'étude devant être conduites sous sa responsabilité. Il devra s'agir d'une personne possédant les

qualifications et l'expérience requises, et bien placée pour superviser immédiatement la phase en question.

Le Responsable principal des essais, agissant au nom du directeur de l'étude, veillera à ce que la ou les phases pertinentes de l'étude se déroulent conformément au plan de l'étude, aux modes opératoires normalisés applicables et aux BPL. Il sera notamment investi des responsabilités suivantes, dont la liste n'est pas limitative :

- a) Collaborer à la rédaction du plan de l'étude, s'il y a lieu, avec le directeur de l'étude et d'autres scientifiques participant à l'étude.
- b) Veiller à ce que le personnel chargé de l'étude reçoive les instructions appropriées, que celles-ci soient étayées par des documents, et que des exemplaires du plan de l'étude et des modes opératoires normalisés pertinents sont mis à la libre disposition du personnel en tant que de besoin.
- c) Veiller à ce que toutes les données expérimentales, y compris les réactions non prévues du système d'essai, soient fidèlement consignées.
- d) S'assurer que tous les écarts par rapport aux modes opératoires normalisés et au plan de l'étude (événements imprévus ou erreurs d'inattention) sont notés au moment de leur survenue et que, s'il y a lieu, une action corrective est immédiatement entreprise; ces faits seront consignés dans les données brutes. Dès que possible, informer le directeur de l'étude de ces écarts. Cependant, les amendements au plan de l'étude (changements permanents, modifications ou révisions) doivent être approuvés par écrit par le directeur de l'étude.
- e) Veiller à ce que toutes les données brutes et les dossiers pertinents soient tenus correctement à jour afin d'assurer l'intégrité des données, et qu'ils soient transférés en temps voulu au directeur de l'étude ou conformément aux dispositions prévues dans le plan de l'étude.
- f) Veiller à ce que tous les échantillons et spécimens prélevés pendant la ou les phases pertinentes de l'étude soient protégés de manière satisfaisante contre tout risque d'erreur d'identification ou de détérioration en cours de manipulation et de stockage. Faire en sorte que ces échantillons et spécimens soient distribués de façon appropriée.
- g) Dater et signer un rapport sur la ou les phases pertinentes, certifiant que celui-ci décrit avec précision tous les travaux réalisés et présente tous les résultats obtenus, et que les travaux ont été conduits conformément aux BPL. Inclure dans ce rapport suffisamment de commentaires pour permettre au directeur de l'étude de rédiger un Rapport final circonstancié portant sur la totalité de l'étude, et transmettre le rapport au directeur de l'étude. Lorsqu'il y a lieu, le rapport présenté par le Responsable principal des essais peut être constitué des données brutes originales, ainsi que d'une déclaration attestant du respect des BPL.

Interprétations relatives au programme d'assurance qualité

D'une façon générale, il ne sera pas possible à une seule personne de s'acquitter de la fonction d'assurance qualité pour les études sur le terrain, pour lesquelles plusieurs personnes seront nécessaires. Dans certains cas, celles-ci pourront toutes faire partie du personnel d'une unité unique (par exemple, celle du donneur d'ordre de l'étude); dans d'autres, elles pourront être employées par différentes unités (par exemple une partie par le donneur d'ordre de l'étude et une partie par des sous-traitants). L'information devra

pouvoir circuler intégralement et ouvertement entre les différentes personnes chargées de l'assurance qualité et la direction du site d'essai, le ou les Responsables principaux des essais compétents, le directeur de l'étude en tant que personne responsable de la conduite générale de l'étude et sa direction, ainsi que le Programme d'assurance qualité mis en place par cette dernière. De même, il sera nécessaire d'assurer une communication efficace entre, d'une part, le directeur de l'étude et/ou les Responsables principaux des essais et, d'autre part, le personnel chargé de l'assurance qualité pour la notification des activités déterminantes.

Étant donné la complexité des études sur le terrain, qui peuvent comporter des activités similaires en différents endroits, et le fait que la date précise d'exécution de certaines activités dépendra de conditions locales, météorologiques ou autres, il pourra être nécessaire de prévoir une certaine souplesse dans les procédures en matière d'assurance qualité. [Voir « Assurance qualité et BPL », n° 4 de la présente Série de l'OCDE sur les principes de bonnes pratiques de laboratoire et la vérification du respect de ces principes].

Du fait de la dispersion géographique des sites d'essai, le personnel chargé de l'assurance qualité pourra aussi avoir à surmonter des problèmes de langue pour communiquer au niveau local avec le personnel de l'étude, le directeur de l'étude, les Responsables principaux des essais et la direction du site d'essai.

Où que se trouvent les sites d'essai, les rapports écrits émanant du personnel chargé de l'assurance qualité doivent parvenir aussi bien à la direction qu'au directeur de l'étude. La réception effective de ces rapports par la direction et par le directeur de l'étude doit être mentionnée dans les données brutes.

Interprétations relatives aux installations

Généralités

En général, les installations nécessaires pour les études sur le terrain consistent, en totalité ou en partie, en unités agricoles, zones boisées, mésocosmes ou autres zones d'études en plein air où, par rapport à l'espace clos d'un laboratoire ou d'une serre, il est habituellement beaucoup plus difficile, voire impossible, de maîtriser les conditions d'environnement. De même, la sécurité et la surveillance des opérations et des installations ne sont pas aussi faciles à assurer que dans le cas d'une étude menée en laboratoire.

Une question préoccupante, dans les études sur le terrain portant sur des pesticides, tient au risque de contamination des parcelles d'étude, sous l'effet du vent ou de traitements aériens mal ciblés, par des pesticides appliqués sur des propriétés voisines. Cela peut constituer un problème réel pour les parcelles d'essai situées au milieu ou au voisinage d'autres terrains utilisés pour des activités agricoles commerciales. L'emplacement des parcelles d'étude doit être choisi de façon à limiter au maximum les possibilités d'interférences extérieures au site. Les parcelles doivent être situées de préférence dans des zones non soumises à l'action de produits chimiques ou dont on connaît les antécédents dans ce domaine (qu'il s'agisse d'applications à des fins d'étude ou dans le cadre d'une utilisation normale).

Il est admis que les laboratoires procédant à des analyses de résidus de pesticides doivent particulièrement bien connaître le risque de contamination des spécimens, ainsi que des étalons de référence. Les aires de réception et de stockage des spécimens doivent

être séparées des aires de stockage des préparations de pesticides et d'autres éléments d'essai ou de référence. Les zones utilisées pour la préparation des spécimens et des échantillons, l'instrumentation, la préparation des étalons de référence et le lavage de la verrerie doivent être correctement isolées les unes des autres ainsi que des autres activités du laboratoire susceptibles d'introduire une contamination.

Installations de manutention des éléments d'essai et de référence

Si besoin est, les aires de stockage des éléments d'essai et de référence devront faire l'objet d'une surveillance environnementale sur tous les sites d'essai, afin de garantir leur conformité aux limites de stabilité établies pour ces substances. Les éléments d'essai et de référence ne doivent pas être placés dans les mêmes récipients de stockage que les spécimens du système d'essai recueillis ou que les autres matériaux de faibles concentrations qui sont stockés en vue d'être expédiés au laboratoire d'analyse ou à des salles d'archives extérieures au site. Il faudrait disposer d'installations de stockage et d'élimination adéquates pour les pesticides et les déchets apparentés, de façon à éviter tout risque de contamination croisée des systèmes d'essai, des éléments d'essai et de référence ou des spécimens recueillis.

Evacuation des déchets

Sur les sites où sont menées des études sur le terrain, le stockage et l'élimination des excédents de dilutions de pesticides (ou de mélanges) constituent une préoccupation toute particulière. Il convient donc d'en préparer le minimum. Il faut non seulement veiller à ce que ces déchets potentiellement dangereux ne mettent pas en péril la santé humaine ou l'environnement, mais aussi contrôler ces substances de manière à éviter toute répercussion sur les systèmes d'essai, les spécimens ou d'autres matériaux ou équipements utilisés dans les études. Il faudrait aussi s'assurer que les éléments d'essai et de référence non utilisés sont renvoyés aux donneurs d'ordre ou aux fournisseurs, ou éliminés de façon légale et responsable.

Interprétations relatives aux appareils, matériaux et réactifs

Dans la phase qui se déroule sur le terrain, la fréquence d'opérations telles que l'inspection, le nettoyage, l'entretien et l'étalonnage peut être fonction du transport éventuel de l'équipement (par exemple lorsque des balances sont déplacées d'un site à l'autre). Ces opérations doivent être décrites par les modes opératoires normalisés.

Pour les appareils qui ne sont utilisés que pour une étude particulière (par exemple équipement en leasing ou en location, ou matériels comme les pulvérisateurs spécialement configurés pour être utilisés dans une étude donnée), il n'y a pas nécessairement de registre des opérations d'inspection, de nettoyage, d'entretien et d'étalonnage périodiques. Dans de tels cas, cette information peut être enregistrée dans les données brutes spécifiques de l'étude. S'il n'est pas possible de décrire les procédures pertinentes dans les modes opératoires normalisés, cela peut être fait dans les plans de l'étude, avec référence à des manuels.

Il faut vérifier que les matériaux et les réactifs n'interfèrent pas, en effectuant un nombre suffisant d'analyses à blanc de réactifs.

Interprétations relatives aux systèmes d'essai

Certains systèmes d'essai utilisés dans les études sur le terrain peuvent consister en des écosystèmes complexes qu'il sera difficile de caractériser, d'identifier ou de décrire d'une autre manière autant qu'il est possible de le faire dans le cas de systèmes d'essai plus traditionnels. Il est toutefois nécessaire, dans toute la mesure du possible, que ces systèmes d'essai plus complexes soient décrits par leur localisation et leurs caractéristiques dans le plan de l'étude, et que les parcelles réellement utilisées pour l'étude soient identifiées par des signes, des marqueurs ou d'autres moyens. Les plantes, graines, sols et autres matériaux utilisés comme systèmes d'essai doivent être décrits et documentés du point de vue de leur source, date(s) d'acquisition, variété, souche, cultivar ou autres caractéristiques permettant de les identifier, s'il y a lieu. Le sol doit être caractérisé dans la mesure nécessaire et il doit être établi qu'il se prête bien aux études sur le terrain.

Comme il a été noté au chapitre des « installations », les systèmes d'essai pour les études sur les pesticides doivent être exempts d'interférences provenant de sources extérieures, notamment sous l'effet du vent ou de traitements aériens mal ciblés effectués sur des parcelles voisines. Le plan de l'étude doit envisager, s'il y a lieu, la nécessité d'analyser des échantillons témoins préliminaires ou de prétraitement. Il importe également d'utiliser autant que nécessaire des parcelles témoins et des zones tampons afin de pouvoir tenir compte des interférences potentielles ou d'autres formes de biais dans l'étude et de les atténuer le plus possible.

Interprétations relatives aux éléments d'essai et de référence

Réception, manutention, échantillonnage et stockage

La documentation suivante doit être présente sur le site d'essai :

- Source, par exemple préparation commerciale, préparation spéciale, etc.
- Mode de transport, avec conservation des documents d'expédition.
- Date de réception.
- État de la substance à la réception.
- Lieu et conditions de stockage.
- Relevé complet des opérations de distribution, indiquant la quantité totale de l'élément d'essai et l'élimination finale.

Caractérisation

Il n'est pas nécessaire que tous les dossiers et données de caractérisation soient disponibles sur chaque site d'essai. Des informations suffisantes doivent néanmoins être présentes pour garantir que les éléments d'essai et de référence ont été caractérisés de façon satisfaisante. Ces renseignements sont généralement les suivants : nom du produit chimique (par exemple, numéro du CAS, nom de code, etc.); numéro de lot; quantité de substance active; site où les analyses ont été menées et où les données brutes pertinentes sont archivées; stabilité par rapport aux conditions de stockage et de transport (à savoir date d'expiration, intervalle de température); et mesures de sécurité.

Les données sur les propriétés chimiques du produit, fondées sur des expériences de laboratoire distinctes auront souvent défini la stabilité des mélanges d'éléments d'essai dans le véhicule pour diverses valeurs de pH, de température et de dureté. Si des

restrictions pertinentes sont connues, le plan de l'étude pourra indiquer les intervalles appropriés pour l'application, et les valeurs réelles devront être consignées dans les données brutes, de même que le moment où le mélange est opéré et la fin de l'application.

Par ailleurs, les producteurs sont aussi souvent en mesure de fournir des données similaires concernant l'homogénéité, qui montrent une non-séparation des phases de mélanges sur diverses périodes dans des conditions déterminées.

Si des échantillons de mélanges de cuves doivent être analysés, cette obligation doit être indiquée dans le plan de l'étude, de même que les méthodes d'échantillonnage et d'analyse.

Interprétations relatives aux modes opératoires normalisés

Une importance particulière doit être accordée aux opérations déterminantes pour les études sur le terrain, telles que le stockage des éléments d'essai, la collecte des données sur le terrain, l'étalonnage de l'équipement d'application, l'application des éléments d'essai, ainsi que la collecte et le transport des spécimens.

Le plan de l'étude devra également indiquer toutes les méthodes qu'il est prévu d'utiliser pour analyser les spécimens. Si la méthode n'est pas totalement au point ou validée au moment où est signé le plan de l'étude initial, il faudra peut-être apporter à celui-ci une modification qui devra être approuvée. Le plan de l'étude doit également prévoir toute analyse de spécialité, par exemple les procédures de confirmation.

Interprétations relatives à la réalisation de l'étude

Plan de l'étude

Les plans d'étude destinés à la plupart des études sur le terrain devront témoigner d'une plus grande souplesse que dans le cas d'études de laboratoire traditionnelles, en raison du caractère imprévisible des conditions météorologiques, de l'éventuelle nécessité d'utiliser du matériel emprunté ou loué, des dispositions spéciales à prendre pour la conservation, le stockage et le transport des échantillons de spécimens prélevés, ou d'autres circonstances spéciales. Au lieu de fixer des dates précises dans le plan de l'étude pour des phases déterminantes comme l'application des éléments d'essai, les opérations de mise en culture et l'échantillonnage des spécimens, il serait plus réaliste d'indiquer, dans la mesure du possible, les stades de développement correspondant à ces activités et de ne donner qu'un calendrier approximatif.

Pour que les modifications des plans d'étude soient approuvées en temps utile et de manière efficace, il faudra établir des procédures spéciales de communication entre le personnel des sites d'essai et le directeur de l'étude s'ils ne se trouvent pas au même endroit.

Réalisation de l'étude

Étant donné l'importance des mesures de contrôle de la qualité dans les analyses de résidus et d'environnement, il convient de les mentionner dans les modes opératoires normalisés et/ou le plan de l'étude. Les procédures destinées à évaluer la reproductibilité, l'absence d'interférences et la confirmation de l'identité de l'analyse seront généralement incluses.

Les données brutes comprennent la totalité des fiches de travail, enregistrements, mémorandums et notes, ou des copies exactes de ceux-ci, qui sont le résultat des

observations et activités originales d'une étude et qui sont nécessaires pour la reconstitution et l'évaluation du rapport de cette étude. Si des transcriptions exactes des données brutes ont été réalisées (par exemple, bandes transcrites in extenso, datées et certifiées exactes par une signature), la copie ou la transcription exactes peuvent faire office de données brutes à la place de la source originale. Les données brutes peuvent être, par exemple, des photographies, des microfilms ou des copies de microfiches, des sorties sur imprimante, des supports magnétiques, y compris des observations dictées, et des données enregistrées provenant d'instruments automatisés.

Il est recommandé que toutes les inscriptions soient portées à l'encre indélébile. Dans certaines circonstances, l'usage d'un crayon sur le terrain peut être inévitable. Lorsque cela est nécessaire, des copies « vérifiées » doivent être établies dès que possible. Toute inscription portée au crayon ou dans différentes couleurs doit être identifiée comme il convient sur les copies vérifiées. En outre, les archives de l'étude doivent indiquer clairement pour quelle raison un crayon a été utilisé.

Interprétations relatives à l'établissement du rapport sur les résultats de l'étude

Les rapports des Responsables principaux des essais peuvent être joints en appendice au rapport général de l'étude établi par le directeur de l'étude, comme il est indiqué ci-dessus au chapitre des « Responsabilités du Responsable principal des essais ».

Interprétations relatives au stockage et à la conservation des archives et des matériaux

Un problème potentiel lié aux sites d'essai éloignés est le stockage temporaire des matériaux provenant d'études en cours jusqu'à ce qu'ils soient transférés au service des archives à la fin de l'étude. Les installations de stockage temporaire sur tous les sites d'essai doivent répondre aux conditions requises pour assurer l'intégrité des matériaux de l'étude.

4. APPLICATION DES PRINCIPES DE BONNES PRATIQUES DE LABORATOIRE AUX ÉTUDES À COURT TERME*

Histoire

Dans le cadre du troisième Atelier de consensus organisé par l'OCDE sur les bonnes pratiques de laboratoire (BPL) qui s'est tenu du 5 au 8 octobre 1992 à Interlaken (Suisse), un groupe d'experts s'est interrogé sur l'interprétation des Principes de BPL s'appliquant aux études à court terme. Ce Groupe de travail était présidé par Mme Francisca E. Liem (Agence pour la protection de l'environnement, États-Unis); M. Hans Wilhelm Hembeck (Organisme fédéral de vérification du respect des BPL, Allemagne) assumait la fonction de rapporteur. Les participants au Groupe de travail étaient recrutés parmi les membres des autorités nationales chargées de vérifier la conformité aux BPL, et parmi le personnel de laboratoires d'essai dans les pays suivants : Allemagne, Australie, Autriche, États-Unis, Finlande, France, Irlande, Pays-Bas, Pologne, République tchèque, Royaume-Uni, Suède et Suisse. Deux sousgroupes ont été formés, présidés par Mme Liem (études biologiques à court terme) et M. Hembeck (études physicochimiques), les rapporteurs respectifs étant M. David Long (France) et M. Stephen Harston (Allemagne). Le document élaboré par le Groupe de travail cite les Principes de l'OCDE relatifs aux BPL appropriés et donne, dans une série de notes, des indications sur leur interprétation en rapport avec les études à court terme.

Le projet de document élaboré par le Groupe de travail a été envoyé aux pays membres pour commentaires. Le texte a été révisé à partir des commentaires reçus, et examiné par la Commission de l'OCDE sur les bonnes pratiques de laboratoire, lors de sa 5^e réunion en mars 1993, laquelle a apporté des modifications au texte et l'a transmis à la Réunion conjointe du Groupe des produits chimiques et du Comité de gestion du Programme spécial sur le contrôle des produits chimiques. Lors de sa 20^e session, la Réunion conjointe a approuvé le document moyennant de légères modifications d'ordre rédactionnel et recommandé qu'il soit mis en diffusion générale sous l'autorité du Secrétaire général.

Compte tenu de l'adoption par l'OCDE des Principes de BPL révisés en 1997, le présent Document de consensus a été examiné par le Groupe de travail sur les BPL, qui l'a révisé afin de le rendre cohérent avec les modifications apportées aux Principes. Il a été approuvé par le Groupe de travail en avril 1999 et ensuite par la Réunion conjointe du Comité des produits chimiques et du Groupe de travail sur les produits chimiques, les pesticides et la biotechnologie en août 1999. Il a été déclassifié sous la responsabilité du Secrétaire général.

Introduction

Les principes de l'OCDE relatifs aux bonnes pratiques de laboratoire (Principes de BPL) ont une portée générale et ne visent pas particulièrement un type ou un domaine d'essai déterminé. La vérification du respect de ces principes dans les pays membres de l'OCDE a

* N° 7 dans la Série OCDE sur les Principes de BPL et la vérification du respect de ces principes.

surtout porté, à l'origine, sur les études de toxicité à long terme. Bien qu'elles soient soumises aux Principes de BPL de l'OCDE, les études à court terme posent aux responsables des laboratoires et aux autorités chargées du respect de ces Principes des problèmes particuliers liés à l'existence de modalités et de techniques spécifiques.

Les Principes révisés de BPL définissent une étude à court terme comme « une étude de courte durée réalisée avec des techniques courantes, largement utilisées » [I.2.3.2]. Les études biologiques à court terme comprennent les études sur la toxicité aiguë, certaines études sur les propriétés mutagènes et les études éco-toxicologiques.

Les études physico-chimiques sont des études, essais ou mesures de courte durée (ne dépassant pas normalement une semaine de travail), qui font appel à des techniques largement répandues (voir les Lignes directrices de l'OCDE pour les essais) et permettent d'obtenir des résultats facilement reproductibles, souvent exprimés sous la forme de simples chiffres ou formulations verbales.

Les études physico-chimiques usuelles englobent, la liste n'étant pas limitative, la caractérisation chimique, les recherches sur le point de fusion, la pression de vapeur, le coefficient de partage et l'explosivité, ainsi que divers travaux comparables visés par des Lignes directrices pour les essais. Il appartient toutefois aux autorités chargées de la réglementation et autres autorités compétentes des pays membres de déterminer les essais devant leur être soumis et les essais à réaliser conformément aux Principes de BPL.

NOTES RELATIVES AUX PRINCIPES RÉVISÉS DE BPL

Les paragraphes ci-après tirés des Principes révisés de l'OCDE relatifs aux BPL nécessitent une interprétation en vue de leur application à des études à court terme. Les paragraphes des Principes révisés de l'OCDE qui ne soulèvent pas de difficulté d'interprétation ne sont pas reproduits ici. Ces notes visent à donner des orientations et des éclaircissements complémentaires.

II.1. ORGANISATION ET PERSONNEL DE L'INSTALLATION D'ESSAI

II.1.2. Responsabilités de la direction de l'installation d'essai

II.1.2.g) (La direction de l'installation d'essai doit) vérifier 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...

[NOTE] : La désignation du directeur de l'étude constitue une décision essentielle visant à assurer que l'étude sera correctement préparée et conduite et qu'elle fera l'objet d'un compte rendu approprié. Les qualifications requises du directeur de l'étude peuvent reposer davantage sur une expérience que sur une formation de haut niveau.

II.2. PROGRAMME D'ASSURANCE QUALITÉ

II.2.1. Généralités

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

[NOTE 1] : L'appellation de « programme d'assurance qualité » correspond, dans le présent document, à la définition retenue pour les Principes de BPL élaborés par l'OCDE et repris dans le Document de consensus intitulé « Assurance qualité et BPL » (Partie II, Chapitre 1 de cette ouvrage). Dans le cas des études physicochimiques, il est admis que d'autres normes

publiées (la série des normes ISO 9000, par exemple) attribuent un sens différent à « l'assurance qualité ».

[NOTE 2] : La documentation étayant le programme d'assurance qualité doit décrire la manière dont sont effectuées les inspections portant sur « les études », « les installations » et « les procédés » définies dans le Document de consensus n° 4 de l'OCDE intitulé « Assurance qualité et BPL ». Ces définitions sont reproduites ci-dessous :

Inspections portant sur les études : elles sont programmées selon le calendrier adopté pour une étude donnée, et commencent en général par l'identification des phases critiques de l'étude.

Inspections portant sur les installations : elles n'ont pas pour objet des études données, mais couvrent l'ensemble des installations et activités d'un laboratoire (équipements, services logistiques, système informatique, formation, surveillance de l'environnement, maintenance, étalonnage, etc.).

Inspections portant sur les procédés : ces inspections sont elles aussi effectuées indépendamment des études. Elles sont destinées à vérifier des procédures ou processus de nature répétitive et sont généralement effectuées de manière aléatoire. Elles ont lieu lorsqu'un procédé est très fréquemment mis en œuvre dans un laboratoire et qu'il n'apparaît ni efficace ni judicieux de procéder à des inspections portant sur les études. Il est entendu que si l'on réalise des inspections portant sur les procédés et couvrant des phases qui se présentent très fréquemment, il peut en résulter que certaines études ne fassent pas en soi l'objet d'une inspection au cours des phases d'expérimentation.

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

II.2.2.1. 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 devra être étayée par des documents ;
- c) procéder à des inspections afin de déterminer si toutes les études se déroulent conformément aux présents Principes de Bonnes pratiques de laboratoire. Des inspections doivent également établir si des plans d'étude et des modes opératoires normalisés ont été mis à la disposition du personnel d'étude et sont respectés.

[NOTE] : Certaines études ordinaires à court terme étant très fréquentes et répétitives, il est admis dans le Document de consensus de l'OCDE intitulé *Assurance qualité et BPL* qu'elles n'ont pas à être inspectées isolément par le personnel d'assurance qualité durant la phase d'expérimentation. Une inspection portant sur les procédés peut dans ce cas couvrir les différents types d'études. Les intervalles séparant ces inspections doivent être précisés dans les modes opératoires normalisés d'assurance qualité approuvés, compte tenu du nombre, de la fréquence et/ou de la complexité des études réalisées dans l'installation. La fréquence des inspections doit être déterminée par les modes opératoires normalisés d'AQ

qui sont à prendre en compte, et il doit exister des modes opératoires normalisés permettant de veiller à ce que ces procédés soient inspectés de façon régulière.

- f) rédiger et signer une déclaration qui sera insérée dans le rapport final et précisera la nature des inspections et les dates auxquelles elles ont eu lieu, et qui indiquera la ou les phases de l'étude inspectée, ainsi que les dates auxquelles les résultats des inspections ont été communiqués à la direction et au directeur de l'étude, ainsi qu'aux responsables principaux des essais, le cas échéant. Cette déclaration servira, en outre, à confirmer que le rapport final reflète les données brutes.

[NOTE] : Si les études n'ont pas toutes été soumises à des inspections, la déclaration d'assurance qualité doit clairement indiquer les types d'inspections (inspections portant sur les procédés, par exemple) réalisées et les dates correspondantes. La déclaration d'assurance qualité doit indiquer si le rapport final a fait l'objet d'un audit.

II.3. INSTALLATIONS

II.3.1. Généralités

- II.3.1.1. Par ses dimensions, sa construction et sa localisation, l'installation d'essai doit répondre aux exigences de l'étude et permettre de réduire au minimum les perturbations qui pourraient altérer la validité de l'étude.
- II.3.1.2. L'agencement de l'installation d'essai doit permettre une séparation suffisante des différentes activités, de manière à assurer une exécution correcte de chaque étude.

[NOTE] : Les préoccupations, principalement pour les études biologiques *in vitro*, tiennent au risque de contamination du système d'essai. Les laboratoires doivent donc prévoir des installations et des procédures qui permettent manifestement de prévenir et/ou de maîtriser ce risque.

II.4. APPAREILS, MATÉRIAUX ET RÉACTIFS

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

[NOTE] : L'étalonnage doit, lorsqu'il y a lieu, permettre de rattacher les mesures à des quantités physiques de référence sanctionnées par les autorités nationales compétentes. Il convient de vérifier les appareils à intervalles réguliers pour assurer l'exactitude constante des mesures. Les substances d'étalonnage doivent être traitées comme des éléments de référence, mais n'ont pas à être conservées.

II.5. SYSTÈMES D'ESSAIS

II.5.1. Physiques et chimiques

[NOTE] : Les conditions requises au titre des « systèmes d'essais physiques et chimiques » dans la section II.5.1.1 des Principes révisés de l'OCDE relatifs aux BPL et les obligations liées aux « appareils » dans la section II.4.1 font double emploi. Ces recoupements n'ont, semble-t-il, aucune conséquence pratique pour les études considérées. Les appareils utilisés dans un système d'essai physique et chimique doivent être régulièrement

inspectés, nettoyés, entretenus et étalonnés, conformément aux modes opératoires normalisés précisés ci-dessus (section II.4 des Principes révisés de BPL).

II.5.2. Biologiques

- II.5.2.1. Il faut créer et maintenir des conditions convenables pour le stockage, le logement, la manipulation et l'entretien des systèmes d'essai biologiques, afin de s'assurer de la qualité des données.
- II.5.2.2. Les systèmes d'essai animaux et végétaux récemment reçus doivent être isolés jusqu'à ce que leur état sanitaire ait été évalué. Si l'on observe une mortalité ou une morbidité anormale, le lot considéré ne doit pas être utilisé dans les études et, si nécessaire, il doit être détruit dans le respect des règles d'humanité. Au commencement de la phase expérimentale d'une étude, les systèmes d'essai doivent être 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 doivent être isolés et soignés, si besoin est, pour préserver l'intégrité de l'étude. Tout diagnostic et traitement de toute maladie, avant ou pendant une étude, doit être consigné.
- II.5.2.3. Il faut tenir des registres mentionnant l'origine, la date d'arrivée et l'état à l'arrivée des systèmes d'essai.
- II.5.2.4. Les systèmes d'essai biologiques doivent être acclimatés à l'environnement d'essai pendant une période suffisante avant la première administration ou application de l'élément d'essai ou de référence.
- II.5.2.5. Tous les renseignements nécessaires à une identification correcte des systèmes d'essai doivent figurer 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 doit porter dans la mesure du possible des marques d'identification appropriées.
- II.5.2.6. Pendant leur utilisation, les logements ou récipients des systèmes d'essai doivent être nettoyés et désinfectés à intervalles appropriés. Toute matière venant au contact d'un système d'essai ne doit pas contenir de contaminants à des concentrations qui interféreraient avec l'étude. La litière des animaux doit être changée selon les impératifs de bonnes pratiques d'élevage. L'utilisation d'agents antiparasitaires doit être explicitée.

[NOTE 1] : Information sur les systèmes d'essai : des relevés doivent être tenus à jour pour attester la croissance, la vitalité et l'absence de contamination des lots de systèmes d'essai *in vitro*. Il importe de déterminer et de consigner l'origine, la souche et l'entretien du système d'essai pour les études *in vitro*.

[NOTE 2] : Caractérisation du système d'essai, en particulier pour les études *in vitro* : il est indispensable d'être assuré que le système d'essai utilisé correspond bien à la description donnée dans le plan de l'étude, et qu'il est exempt de toute contamination. On peut notamment répondre à cet impératif en procédant à l'examen périodique des marqueurs génétiques, des caryotypes ou des mycoplasmes.

[NOTE 3] : Confinement des systèmes d'essai : pour les études biologiques à court terme, le confinement des systèmes d'essai animaux ou végétaux ne s'impose pas toujours. Les modes opératoires normalisés relatifs aux installations d'essai doivent définir le système

en vue de l'évaluation de son état sanitaire (historique de la colonie et informations sur le fournisseur, observations, évaluation sérologique, etc.) et d'actions ultérieures.

[NOTE 4] : Contrôle des matériels susceptibles de perturber les essais *in vitro* : il est indispensable d'être assuré que l'eau, la verrerie et les autres équipements utilisés sont exempts de substances risquant de perturber le déroulement de l'essai. Des groupes de contrôle doivent être prévus à cette fin dans le plan de l'étude. On peut également aller dans ce sens en soumettant les systèmes à des vérifications périodiques.

[NOTE 5] : Caractérisation des milieux de culture : les types de milieux, les ingrédients et les numéros de lot des milieux (antibiotiques, sérums, etc.) doivent être décrits de façon détaillée. Les modes opérationnels normalisés doivent couvrir la préparation et l'acceptation de ces milieux.

[NOTE 6] : Utilisation des systèmes d'essai : il peut arriver que certains pays membres admettent la réutilisation d'un animal ou l'expérimentation simultanée de plusieurs éléments d'essai sur un même animal. Les BPL supposent que, dans tous les cas, on tienne à jour un dossier chronologique complet sur l'utilisation antérieure de l'animal en question, accompagné des pièces justificatives qui figureront dans le rapport final. Il convient également de justifier que ces pratiques ne perturbent pas l'évaluation du ou des éléments d'essai.

II.6. ÉLÉMENTS D'ESSAI ET DE RÉFÉRENCE

II.6.2. Caractérisation

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

II.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.

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

II.6.2.4. Pour toutes les études, il faut connaître la stabilité des éléments d'essai et de référence dans les conditions de stockage et d'essai.

II.6.2.5. Si l'élément d'essai est administré ou appliqué dans un véhicule, il faut déterminer l'homogénéité, la concentration et la stabilité de l'élément d'essai dans ce véhicule. 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.

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

[NOTE 1] : On doit disposer d'informations suffisantes pour caractériser chaque lot d'éléments d'essai et de référence. Pour favoriser l'acceptabilité dans tous les pays membres, il est recommandé que ces informations, si le besoin s'en fait sentir, soient obtenues conformément aux Principes de BPL. Dans les cas où l'élément d'essai n'a pas dépassé la phase initiale, on admet que l'analyse ait lieu après la réalisation de l'étude

biologique. Il faut toutefois disposer d'informations sur la structure chimique de l'élément d'essai avant la date du début de l'étude.

[NOTE 2] : Pour favoriser l'acceptabilité dans tous les pays membres, il est recommandé que la stabilité des éléments d'essai et de référence dans les conditions de stockage soit, en cas de besoin, déterminée conformément aux Principes de BPL.

[NOTE 3] : Les exigences sont très variables d'un pays membre à l'autre concernant l'évaluation de la concentration, de la stabilité et de l'homogénéité de l'élément d'essai dans un véhicule. Qui plus est, pour certains essais biologiques à court terme, il n'est pas toujours possible de pratiquer ces analyses de façon concomitante. Pour certains de ces essais, si l'intervalle de temps qui sépare la préparation et l'application d'une substance généralement stable est seulement de quelques minutes, il peut ne pas être utile de déterminer la stabilité de l'élément d'essai. C'est pourquoi il est essentiel que les besoins analytiques soient spécifiés et approuvés dans le plan de l'étude, et soient clairement décrits dans le rapport final.

[NOTE 4] : Les données visées sous les points II.6.2.4 et II.6.2.5 au titre de la « Caractérisation » des éléments d'essai et de référence dans les Principes de BPL (ci-dessus) peuvent ne pas être connues dans le cas d'études physico-chimiques réalisées précisément dans le but de déterminer ces données.

II.7. MODES OPÉRATOIRES NORMALISÉS

[NOTE] : Les exemples donnés à titre indicatif dans la section II.7.4.4. des Principes révisés de BPL (Système d'essai) renvoient essentiellement à des systèmes d'essai biologiques, et n'entrent donc pas nécessairement dans le cadre des études physico-chimiques. Il incombe à la direction des installations d'essai de veiller à ce que des modes opératoires normalisés satisfaisants soient élaborés pour les études réalisées dans les installations considérées.

II.8. RÉALISATION DE L'ÉTUDE

II.8.1. Plan de l'étude

II.8.1.1. Pour chaque étude, il convient d'établir un plan écrit avant le début des travaux. Le plan de l'étude doit être approuvé par le directeur de l'étude, qui le date et le signe, et sa conformité aux BPL doit être vérifiée par le personnel d'assurance qualité comme indiqué à la section II.2.2.1.b ci-dessus. Ce plan doit également être approuvé par la direction de l'installation d'essai et le donneur d'ordre si la réglementation ou la législation du pays où l'étude est réalisée l'impose.

II.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.

[NOTE] : Si, dans un laboratoire donné, on réalise souvent un type particulier d'étude à court terme ou une série d'études présentant ces caractéristiques, il peut être utile d'élaborer un document type unique contenant l'essentiel des informations générales indispensables au plan, et soumis à l'approbation préalable de la direction de l'installation d'essai, du ou des directeurs d'étude responsables du déroulement des travaux, et du personnel chargé de l'AQ.

Les informations propres aux études ajoutées à ces plans (précisions sur l'élément d'essai et date du commencement des expériences, par exemple) doivent alors faire l'objet

d'un document complémentaire simplement daté et signé par le directeur désigné pour l'étude considérée. Le document regroupant le plan type général et les informations complémentaires propres à l'étude considérée constitue le plan de l'étude. Il importe que ces informations complémentaires soient fournies rapidement à la direction de l'installation d'essai et au personnel chargé de l'assurance qualité.

II.8.2. Contenu du plan de l'étude

[NOTE] : Le plan complet de l'étude (à savoir le plan type général et les informations complémentaires propres à l'étude considérée) doit comporter les éléments prévus par les Principes révisés de l'OCDE relatifs aux BPL, sauf dans les cas indiqués ci-après :

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

II.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 ;

[NOTE] : Cette information peut être omise si elle figure déjà dans le titre descriptif.

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

II.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 poids, le sexe, l'âge et autres informations pertinentes ;
- c) la méthode d'administration et les raisons de son choix ;
- d) les taux de dose et/ou les concentrations, ainsi que la fréquence et la durée de l'administration ou de l'application.

[NOTE] : Les points a à d qui précèdent ne s'appliquent pas nécessairement aux études physicochimiques.

- 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).

[NOTE] : En règle générale, il peut s'agir d'informations succinctes ou synthétiques, renvoyant éventuellement aux modes opératoires normalisés appropriés ou aux Lignes directrices pour les essais pertinentes.

II.9. ÉTABLISSEMENT DU RAPPORT SUR LES RÉSULTATS DE L'ÉTUDE

II.9.1. Généralités

II.9.1.1. Il faut établir un rapport final pour chaque étude. Pour les études à court terme, un rapport final normalisé pourra être préparé et s'accompagner d'un complément particulier à l'étude.

[NOTE] : Lorsque la réalisation d'études à court terme s'appuie sur des plans types généraux, il peut aussi être utile de diffuser des « rapports finals normalisés » contenant l'essentiel des informations générales requises dans ce type de rapports, et soumis à l'approbation préalable de la direction de l'installation d'essai et du ou des directeurs d'étude responsables de leur déroulement. Peuvent s'ajouter à ces rapports des informations propres à l'étude (précisions sur l'élément d'essai et résultats chiffrés obtenus, par exemple) diffusées sous la forme d'un document complémentaire simplement daté et signé par le directeur de l'étude considérée. Il n'est pas acceptable d'utiliser un « rapport final normalisé » quand le plan de l'étude est révisé ou modifié avant ou pendant le déroulement de l'étude, à moins que ce rapport ne soit modifié en conséquence.

II.9.2. Contenu du rapport final

[NOTE] : Le rapport final complet (c'est-à-dire le « rapport final normalisé » et les informations complémentaires propres à l'étude considérée) doit comporter les éléments prévus par les Principes révisés de l'OCDE relatifs aux BPL, sauf dans les cas indiqués ci-après :

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

II.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 du CAS, paramètres biologiques, etc.) ;
- c) l'identification de l'élément de référence par son nom chimique ;
- d) la caractérisation de l'élément d'essai, notamment sa pureté, sa stabilité et son homogénéité.

[NOTE] : Les points qui précèdent sont peut-être à omettre si l'étude est précisément réalisée pour déterminer les données visées.

II.9.2.4. Déclaration

Une déclaration sur le programme d'assurance qualité énumérant les types d'inspections réalisées et leurs dates, y compris la ou les phases inspectées, ainsi que les dates auxquelles chacun des résultats des inspections 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 servira, en outre, à confirmer que le rapport final reflète les données brutes.

[NOTE] : Cette déclaration devra peut-être indiquer le recours à des inspections portant sur les procédés. La déclaration d'assurance qualité doit clairement indiquer que le rapport final a été soumis à un audit. (Voir ci-dessus la note relative au point II.2.2.1f « Responsabilités du personnel chargé de l'assurance qualité ».)

5. RÔLE ET RESPONSABILITÉS DU DIRECTEUR DE L'ÉTUDE DANS LES TRAVAUX SUR LES BONNES PRATIQUES DE LABORATOIRE*

Histoire

Dans le cadre du troisième Atelier de consensus sur les bonnes pratiques de laboratoire (BPL) qui s'est tenu du 5 au 8 octobre 1992 à Interlaken (Suisse), un groupe d'experts s'est interrogé sur l'interprétation à donner aux Principes de BPL concernant le rôle et les responsabilités du directeur de l'étude. Ce Groupe de travail était présidé par M. David F. Moore, directeur de l'autorité chargée de la vérification du respect des BPL pour le Royaume-Uni; M. Heinz Reust (Office fédéral de la santé publique, Suisse) assumait la fonction de rapporteur. Les participants au Groupe de travail étaient recrutés parmi les membres des autorités nationales chargées de vérifier la conformité aux BPL, et parmi le personnel de laboratoires d'essai dans les pays suivants : Allemagne, Autriche, Canada, États-Unis, Fédération de Russie, Finlande, Japon, Pays-Bas, Royaume-Uni et Suisse.

Le projet de document élaboré par le Groupe de travail a été envoyé aux pays membres pour commentaires. Le texte a été révisé à partir des commentaires reçus, et examiné par la Commission de l'OCDE sur les bonnes pratiques de laboratoire lors de sa 5^e réunion en mars 1993. Celle-ci a apporté des modifications au texte et l'a transmis à la Réunion conjointe du Groupe des produits chimiques et du Comité de gestion du Programme spécial sur le contrôle des produits chimiques. Lors de sa 20^e session, la Réunion conjointe a approuvé le document avec de légères modifications d'ordre rédactionnel, et recommandé qu'il soit mis en diffusion générale sous la responsabilité du Secrétaire général.

Compte tenu de l'adoption par l'OCDE des Principes de BPL révisés en 1997, le présent Document de consensus a été examiné par le Groupe de travail sur les BPL, qui l'a révisé afin de le rendre cohérent avec les modifications apportées aux Principes. Il a été approuvé par le Groupe de travail en avril 1999 et ensuite par la Réunion conjointe du Comité des produits chimiques et du Groupe de travail sur les produits chimiques, les pesticides et la biotechnologie en août 1999. Il a été déclassifié sous la responsabilité du Secrétaire général.

Rôle du directeur de l'étude

Le directeur de l'étude, qui représente le seul point de contrôle de celle-ci, assume la responsabilité finale du déroulement scientifique global de l'étude. C'est là son rôle principal, et toutes les tâches et responsabilités qui lui incombent aux termes des Principes de BPL en découlent. L'expérience a prouvé que la seule façon d'éviter que le personnel reçoive des instructions contradictoires, susceptibles d'aboutir à une mise en œuvre médiocre du plan de l'étude, consiste à assigner la responsabilité de la conduite de l'étude à une seule personne. Il ne saurait y avoir qu'un seul directeur par étude, à quelque moment que ce soit. Bien que certaines des tâches du directeur de l'étude puissent être

* N° 8 dans la Série OCDE sur les Principes de BPL et la vérification du respect de ces principes.

déléguées, par exemple dans le cas d'une étude sous-traitée, la responsabilité ultime du directeur de l'étude, en tant que point central unique de contrôle, ne peut l'être.

À cet égard, le directeur de l'étude a pour fonction d'assurer le contrôle des aspects scientifiques, administratifs et réglementaires de l'étude. Il accomplit ces tâches en coordonnant les contributions du personnel de direction et du personnel scientifique/technique, ainsi que celles du programme d'assurance qualité.

Dans les études multisites, qui impliquent la réalisation de travaux dans plusieurs sites d'essai et ne permettent pas au directeur de l'étude d'exercer une surveillance immédiate, les modalités de l'étude peuvent être placées sous le contrôle d'un membre du personnel, appelé Responsable principal des essais, et possédant la formation, les qualifications et l'expérience requises. Celui-ci est chargé de conduire, au nom du directeur de l'étude, un certain nombre de phases déterminées de l'étude conformément aux Principes de bonnes pratiques de laboratoire applicables.

Sur le plan scientifique, le directeur de l'étude est généralement le scientifique responsable de la conception du plan de l'étude et de son approbation, et il est également chargé de superviser la collecte des données, leur analyse et l'établissement des rapports. Il lui incombe de tirer les conclusions générales de l'étude lors de son achèvement. En tant que responsable scientifique principal, le directeur de l'étude doit assurer une coordination avec les autres scientifiques, et/ou le ou les responsables principaux des essais, être tenu informé des résultats obtenus au cours de l'étude, et recevoir ainsi qu'évaluer les rapports de chacun, afin de les insérer dans le rapport final de l'étude.

Sur le plan administratif, le directeur de l'étude doit solliciter auprès de la direction les ressources nécessaires en personnel, équipements et installations et en assurer la coordination, afin de veiller à ce que celles-ci soient adéquates et disponibles, conformément à ce qui a été prévu pour le bon déroulement de l'étude.

Le directeur de l'étude est également chargé de veiller au respect de la réglementation. Pour ce faire, il veille à ce que l'étude soit réalisée conformément aux Principes de BPL, selon lesquels la signature du directeur de l'étude doit être apposée sur le rapport final de l'étude afin de certifier la conformité à ces Principes.

Responsabilités de la direction

Il incombe à la direction d'une installation d'essai de veiller à ce que son fonctionnement soit conforme aux Principes de BPL. Entrent dans le cadre de cette responsabilité le recrutement et l'organisation efficace, pour toute l'installation, d'effectifs suffisants constitués de personnes possédant les qualifications et l'expérience requises, et notamment des directeurs d'étude et, dans le cas d'études multisites, du ou des responsables principaux des essais, s'il y a lieu.

Nomination des directeurs d'étude

La direction doit conserver un document définissant les procédures adoptées pour la sélection et la nomination des directeurs d'étude, de leurs adjoints, et du ou des responsables principaux des essais si les programmes nationaux l'exigent.

Lorsqu'elle nomme un directeur d'étude, la direction doit prendre en compte la charge de travail actuelle et prévue de la personne en question. Le schéma directeur, qui comporte des informations sur le type et le calendrier des études qui incombent à chaque directeur

d'étude, peut être utilisé pour évaluer le volume de travail réalisé par chacun au sein de l'installation d'essai, et constitue un outil de gestion utile lors de la répartition des études.

Le remplacement d'un directeur d'étude et/ou du responsable principal des essais doit se faire conformément à des procédures établies, et doit être étayé par des documents.

Formation des directeurs d'étude

La direction doit veiller à ce qu'il existe des documents relatifs à la formation du directeur de l'étude pour tous les aspects de son travail. Un programme de formation doit permettre aux directeurs d'étude de connaître en détail les Principes de BPL et d'acquérir des informations utiles sur les procédures en vigueur dans l'installation d'essai. Peuvent s'y ajouter une information ou des renseignements pratiques sur d'autres lignes directrices et réglementations relatives à l'installation d'essai et au type particulier d'étude entreprise, par exemple les Lignes directrices de l'OCDE pour les essais. Une initiation sur le terrain, sous la direction d'un personnel qualifié, peut entrer dans le cadre de la formation. Des périodes d'observation ou une initiation sur le terrain, pour chaque discipline couverte par l'étude, peuvent permettre l'acquisition de connaissances de base utiles sur les aspects pratiques et les principes scientifiques pertinents, et aider à constituer des réseaux de communication. La participation à des séminaires ou stages de formation sur place ou à l'extérieur, l'adhésion à des associations professionnelles et l'accès à une documentation appropriée sont autant de mesures qui pourront permettre aux directeurs d'étude de se tenir au courant de l'évolution de leur spécialité. La formation professionnelle doit être continue et faire l'objet d'examens périodiques. La formation doit systématiquement être attestée par des documents et les dossiers être conservés durant la période fixée par les autorités compétentes.

Les dossiers établissant les modalités d'un programme de ce type doivent rendre compte de la progression de la formation et donner des indications claires sur le type d'étude qu'une personne est jugée capable de diriger. Une formation complémentaire ou une nouvelle formation pourront être nécessaires de temps à autre, par exemple à la suite de l'introduction de nouvelles technologies, procédures ou dispositions réglementaires.

Responsabilités du directeur de l'étude

Le directeur de l'étude est la personne qui a la responsabilité globale du déroulement scientifique d'une étude et qui est habilitée à certifier la conformité de celle-ci aux Principes de l'OCDE relatifs aux bonnes pratiques de laboratoire.

Début de l'étude

Le directeur de l'étude doit approuver le plan de l'étude, établi avant le lancement des travaux, en y apposant date et signature. Ce document doit exposer clairement les objectifs et le déroulement global de l'étude, ainsi que les moyens à mettre en œuvre pour la mener à bien. Tout amendement au plan de l'étude doit être approuvé de la même manière. Dans le cas d'une étude multisites, le plan de l'étude doit décrire et définir le rôle de chaque responsable principal des essais et de chaque installation ou site d'essai intervenant dans le déroulement de l'étude.

Dès lors que le directeur de l'étude a engagé sa responsabilité en apposant sa signature, précédée de la date, sur le plan de l'étude, ce dernier devient le document de travail officiel pour l'étude en question (date du début de l'étude). Le cas échéant, le

directeur de l'étude doit aussi veiller à ce que le plan de l'étude soit signé par le donneur d'ordre et la direction, si les programmes nationaux l'exigent.

Avant la date du début de l'étude, le directeur d'étude doit transmettre le plan de l'étude au personnel chargé de l'assurance qualité (AQ) afin qu'il vérifie qu'il contient toutes les informations nécessaires au respect des Principes de BPL.

Avant la date du commencement des expériences, le directeur de l'étude doit s'assurer qu'un exemplaire du plan de l'étude est transmis à l'ensemble du personnel intervenant dans l'étude, y compris au personnel chargé de l'assurance qualité (AQ).

Préalablement à la mise en route de toute activité relative à l'étude, le directeur de l'étude doit s'assurer que la direction a bien affecté des ressources adéquates pour la réalisation de l'étude, et que des matériels et systèmes d'essais appropriés sont disponibles.

Conduite de l'étude

Le directeur de l'étude, qui est responsable du déroulement global de l'étude, est tenu de veiller à ce que les procédures inscrites dans le plan de l'étude, y compris dans les amendements, soient respectées et que l'exactitude de toutes les données obtenues au cours de l'étude soit parfaitement établie. Certaines responsabilités techniques peuvent être déléguées au personnel compétent, auquel cas il convient d'en expliciter les modalités par écrit.

Tout au long de l'étude, le directeur de l'étude a pour mission de superviser les procédures et les données recueillies, y compris celles obtenues par ordinateur, afin de garantir que les procédures décrites dans le plan de l'étude sont bien suivies et que les modes opératoires normalisés correspondants sont respectés. Le type et la fréquence des examens réalisés doivent être indiqués dans le dossier de l'étude afin d'en témoigner.

Étant donné que toutes les décisions susceptibles d'affecter l'intégrité de l'étude doivent, en dernier ressort, être approuvées par le directeur de l'étude, il importe que celui-ci soit au courant de l'avancement de l'étude. Ceci revêt une importance particulière en cas d'absence temporaire et ne peut être réalisé qu'en maintenant des contacts effectifs avec tous les membres concernés du personnel scientifique, technique et administratif, et dans le cas des études multisites avec le ou les responsables principaux des essais. Il est impératif qu'un système de communication soit mis en place pour permettre la transmission rapide d'informations sur les déviations du plan de l'étude et de documents attestant des problèmes rencontrés.

En ce qui concerne l'enregistrement de données sur papier, le directeur de l'étude doit veiller à ce que les données obtenues soient parfaitement attestées, avec la précision requise, et obéissent aux Principes de BPL. En ce qui concerne l'enregistrement électronique des données dans un système informatisé, les tâches du directeur de l'étude seront les mêmes que pour les données sur papier. En outre, il devra s'assurer que les systèmes informatisés conviennent à l'objectif recherché, ont été validés et correspondent aux besoins de l'étude.

Rapport final

Le rapport final d'une étude doit prendre la forme d'un document scientifique détaillé présentant l'objectif de l'étude, décrivant les méthodes et des matériels utilisés, résumant et analysant les données obtenues, et exposant les conclusions tirées des travaux.

Le directeur d'étude doit impérativement constater que le rapport rend compte de manière complète, fidèle et précise de l'étude et de ses résultats avant de signer et de dater le rapport final pour indiquer qu'il endosse la responsabilité de la validité des données. Le rapport doit faire mention du degré de conformité aux Principes de BPL. Le directeur de l'étude doit par ailleurs veiller lui-même à ce qu'une déclaration d'assurance qualité y figure et que toute déviation par rapport au plan de l'étude ait été consignée.

Archives

Après achèvement (conclusion comprise) de l'étude, il incombe au directeur de l'étude de veiller à ce que le plan de l'étude, le rapport final, les données brutes et les pièces justificatives soient transférés aux archives en temps opportun. Le rapport final doit comporter un tableau récapitulatif des lieux de stockage prévus pour tous les échantillons d'éléments d'essai et de référence, les spécimens, les données brutes, le plan de l'étude, le rapport final et d'autres documents s'y rapportant. Une fois les données transférées aux archives, la responsabilité en incombe à la direction.

Sous-traitance

En cas de sous-traitance de certaines parties de l'étude, le directeur de l'étude (et le personnel chargé de l'AQ) doit être informé de la situation de cette installation quant au respect des BPL. Si une installation sous-traitante n'est pas conforme aux BPL, il incombe au directeur de l'étude de l'indiquer dans le rapport final.

Plan de l'étude : Amendements et déviations

Amendement au plan de l'étude

Toute modification délibérément apportée à la conception de l'étude devra être étayée par un amendement au plan de l'étude diffusé avant qu'elle n'intervienne et après la date du début de l'étude. Un amendement peut aussi être diffusé lorsque des faits imprévus, survenus au cours de l'étude, appellent une action de quelque envergure. Tout amendement doit préciser la raison du changement, porter un numéro d'ordre, ainsi que la date et la signature du directeur de l'étude, auquel il incombe de transmettre cet amendement à tous les destinataires du plan original de l'étude.

Déviations du plan de l'étude

À la différence de l'amendement, modification délibérée du plan de l'étude, une déviation est une modification non délibérée survenant en cours de réalisation de l'étude. Des informations relatives à l'étude telles que les déviations du plan doivent être consignées dans les documents relatifs à l'étude. Ces notes peuvent être établies à l'instigation d'autres personnes travaillant sur l'étude, mais elles doivent être entérinées, décrites, explicitées 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. L'approbation du directeur de l'étude est indispensable avant l'application d'une quelconque mesure corrective. Le directeur de l'étude doit se demander s'il y a lieu de consulter d'autres spécialistes pour déterminer l'effet de ce type d'information sur l'étude, et doit mentionner ces déviations dans le rapport final (et les discuter s'il y a lieu).

Qualifications du directeur de l'étude

Les aptitudes que réclame la fonction de directeur d'étude dépendront des besoins propres aux études. La détermination des critères correspondants incombe à la direction. En outre, la direction est responsable du choix et du contrôle du directeur de l'étude, et elle doit lui apporter son soutien afin d'assurer la réalisation des études en conformité aux Principes de BPL. Toutes les qualifications minimales établies par la direction relatives au poste de directeur d'étude doivent être attestées dans les dossiers personnels appropriés. Le directeur de l'étude devant exercer des fonctions de coordinateur, il devra posséder, outre une solide formation technique, une aptitude particulière à la communication et à la résolution de problèmes, ainsi que des talents de gestionnaire.

Intervention du directeur dans l'étude

La conduite générale de l'étude est placée sous la responsabilité du directeur de l'étude. La formule « responsabilité de la conduite générale de l'étude et de l'établissement du rapport final » peut être interprétée au sens large dans les cas où le directeur de l'étude risque d'être géographiquement éloigné des sites d'expérimentation effective pour une partie des travaux. Si la direction, le personnel engagé dans l'étude et le personnel chargé de l'assurance qualité se trouvent à des niveaux très divers, il importe que la voie hiérarchique et le système de communication, de même que la répartition des tâches, soient clairement définis afin que le directeur de l'étude puisse assumer efficacement son rôle au regard des BPL. Ces aspects doivent être consignés par écrit. La direction de l'installation d'essai doit vérifier que, dans le cas d'une étude multisites, 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.

Dans les cas où certaines fonctions ont été déléguées à un ou plusieurs responsables principaux des essais, le directeur de l'étude s'en remettra à ceux-ci pour faire en sorte que la ou les phases de l'étude visées se déroulent conformément au plan de l'étude, aux modes opératoires normalisés applicables et aux Principes de BPL. Le responsable principal des essais doit prendre contact avec le directeur de l'étude en cas de faits nouveaux susceptibles d'affecter les objectifs définis dans le plan de l'étude. Tous ces contacts doivent être rapportés par écrit.

Des contacts doivent avoir lieu entre le directeur de l'étude et le personnel chargé de l'AQ à toutes les étapes des travaux.

Ces contacts peuvent revêtir les formes suivantes :

- une intervention active dans l'AQ, consistant par exemple à examiner en temps voulu les plans d'étude, à participer à l'analyse des modes opératoires normalisés nouveaux et révisés, ou à associer le personnel chargé de l'AQ aux réunions préliminaires et à la recherche de solutions aux problèmes susceptibles de se poser en relation avec les BPL ;
- l'adoption de mesures rapides à la suite des rapports d'inspection et de vérification, la communication des actions correctives mises en œuvre et, le cas échéant, l'établissement de contacts avec le personnel chargé de l'AQ et le personnel scientifique et technique pour faciliter l'application de solutions appelées par les observations consécutives aux inspections et vérifications.

Remplacement du directeur de l'étude

Le directeur de l'étude veille à ce que la conduite générale d'une étude soit conforme aux Principes de BPL, et doit s'assurer qu'à chaque phase, ces principes sont parfaitement respectés, que le plan de l'étude est suivi à la lettre et que toutes les observations sont consignées par écrit. En théorie, cette responsabilité ne peut être assumée que si le directeur de l'étude est présent en permanence pendant toute la durée de l'étude. Dans la pratique, il n'est pas possible de répondre à cette exigence, et un remplaçant sera éventuellement à prévoir pour les périodes d'absence inévitables. Tandis que les conditions dans lesquelles le directeur de l'étude est remplacé ne sont pas définies par les Principes de BPL, celles-ci doivent, dans la mesure du possible, être abordées dans les modes opératoires normalisés de l'installation. Ces modes opératoires normalisés doivent également traiter des procédures à suivre et de la documentation nécessaire en cas de remplacement d'un directeur d'étude.

La décision de procéder à un remplacement ou à une délégation temporaire est du ressort de la direction. Toutes ces décisions doivent être justifiées par écrit. Le remplacement est envisageable dans deux cas, importants uniquement pour les études à plus long terme, car la présence permanente d'un directeur d'étude peut être assurée pour une étude de courte durée. Dans l'hypothèse où il serait mis fin à l'emploi d'un directeur d'étude, le remplacement de ce personnage essentiel va de soi. L'une des tâches du directeur d'étude remplaçant consiste alors, avec l'aide du personnel chargé de l'AQ, à vérifier dès que possible si les travaux déjà accomplis sont bien conformes aux BPL. Le remplacement et ses causes doivent être parfaitement étayés par des documents, et la direction doit délivrer une autorisation. Il est recommandé d'accompagner les résultats de tout examen provisoire lié aux BPL de pièces justificatives si des lacunes ou déviations par rapport au plan de l'étude ont été mises en évidence.

Le second cas concerne l'absence temporaire d'un directeur d'étude pour cause de congé, de réunion scientifique, de maladie ou d'accident. Une absence de courte durée n'entraîne pas nécessairement le remplacement officiel du directeur de l'étude, s'il est possible de communiquer avec lui en cas de problème ou d'urgence. Si des phases essentielles de l'étude doivent se dérouler pendant la période d'absence, soit on les reporte à une date plus opportune (ce report peut au besoin faire l'objet d'un amendement au plan de l'étude), soit on envisage de remplacer le directeur d'étude en désignant de manière formelle un suppléant ou en déléguant temporairement certaines tâches à des collaborateurs compétents pour cette phase particulière de l'étude. Si l'absence du directeur d'étude doit se prolonger, le remplacement doit être préféré à la délégation.

À son retour, le directeur de l'étude doit vérifier dès que possible si des écarts se sont produits par rapport aux Principes de BPL, qu'il ait été ou non remplacé officiellement pendant son absence. Les écarts par rapport aux Principes de BPL survenus pendant l'absence du directeur de l'étude doivent être consignés dès son retour.

Statut juridique du directeur d'étude

Le directeur d'étude, du fait qu'il appose sa signature sur la déclaration de conformité aux Principes de BPL dans le rapport final, est responsable de la réalisation de l'étude conformément aux principes de BPL et de la reprise fidèle des données brutes dans le rapport final. Toutefois, la responsabilité juridique du directeur d'étude relève de la législation et des procédures juridiques nationales et non des Principes de BPL de l'OCDE.

6. APPLICATION DES PRINCIPES DE BPL AUX SYSTÈMES INFORMATIQUES*

Histoire

Dans le cadre du troisième Atelier consensus de l'OCDE sur les bonnes pratiques de laboratoire tenu du 5 au 8 octobre 1992 à Interlaken, Suisse, un groupe d'experts a examiné l'interprétation des principes de BPL appliqués aux systèmes informatiques. Ce groupe d'experts était présidé par M. Theo Helder, représentant l'Autorité néerlandaise de vérification en matière de BPL. Le Rapporteur était M. Bryan Doherty (président de la Commission informatique de l'Association britannique sur l'assurance qualité dans le secteur de la recherche – BARQA). Les participants au Groupe de travail représentaient pour certains les Autorités nationales de vérification en matière de BPL et, pour d'autres, des laboratoires d'essai des pays suivants : Allemagne, Autriche, Belgique, Danemark, États-Unis, Finlande, France, Japon, Pays-Bas, Royaume-Uni et Suisse. Le groupe d'experts a manqué de temps pour pouvoir parvenir à un consensus concernant un document d'orientation détaillé. Il a toutefois mis au point un document intitulé « Concepts relating to Computerised Systems in a GLP Environment », qui énonce les principes généraux et décrit les questions soulevées par chacun. Ce document a été distribué aux pays membres pour commentaires.

À la lumière des observations formulées, la Commission sur les Bonnes Pratiques de Laboratoire est convenue, à sa cinquième réunion de mars 1993, que d'autres travaux étaient nécessaires et que le groupe de travail devait se réunir une deuxième fois. Le groupe s'est réuni à Paris du 14 au 16 décembre 1994 sous la présidence de M. Helder et avec la participation de M. Doherty en qualité de Rapporteur. Ont assisté à cette réunion des représentants des gouvernements et de l'industrie de l'Allemagne, du Canada, du Danemark, des États-Unis, de la France, du Japon, des Pays-Bas, du Royaume-Uni et de la Suède.

Le projet de document consensus préparé par le Groupe d'experts se fonde sur le document issu de la réunion d'Interlaken, les observations formulées par les pays membres à cette occasion et un document mis au point par un groupe de travail conjoint gouvernement/industrie du Royaume-Uni. Il a par la suite été examiné, modifié et approuvé par la Commission sur les BPL et la Réunion conjointe du Groupe des produits chimiques et du Comité de gestion du Programme spécial sur le contrôle des produits chimiques. Le Comité des politiques d'environnement a ensuite recommandé que le présent document soit mis en diffusion générale sous l'autorité du Secrétaire général. Il a été déclassifié sous la responsabilité du Secrétaire général.

*N° 10 dans la Série OCDE sur les Principes de BPL et la vérification du respect de ces principes.

Introduction

Ces dernières années, l'utilisation de systèmes informatiques s'est développée dans les installations d'essais pratiquant des essais d'innocuité pour la santé et l'environnement. Ces systèmes informatiques peuvent permettre d'assurer directement ou indirectement la saisie, le traitement, la présentation, et le stockage de données et sont de plus en plus souvent intégrés dans des équipements automatisés. Lorsque ces systèmes informatiques sont associés à l'exécution d'études menées à des fins réglementaires, leur conception, leur validation, leur exploitation et leur maintenance devront être conformes aux Principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire de l'OCDE.

Champ d'application

Tous les systèmes informatiques utilisés pour produire, mesurer ou évaluer des données à des fins réglementaires devront être conçus, validés, exploités et gérés dans le respect des Principes de BPL.

Plusieurs systèmes informatiques peuvent assurer diverses fonctions lors de la planification, de l'exécution et de la présentation des résultats des études. Ils peuvent être utilisés pour saisir directement ou indirectement les données enregistrées par des équipements automatisés, exploiter/contrôler les équipements automatisés et enfin traiter, présenter et stocker les données. Les systèmes informatiques utilisés pour ces diverses activités peuvent aller d'instruments d'analyse programmables ou d'un ordinateur personnel, à un système de gestion des informations de laboratoire (LIMS) multifonctions. Les principes de BPL devront être appliqués quel que soit le degré d'intervention de l'ordinateur.

Méthode

Les systèmes informatiques associés à l'exécution d'études réalisées à des fins réglementaires devront être d'une conception appropriée, avoir une capacité adéquate et convenir aux tâches auxquelles ils sont destinés. Des procédures adéquates devront être prévues pour contrôler et gérer ces systèmes qui devront par ailleurs être conçus, validés et exploités en accord avec les Principes de BPL.

L'opération dite « de validation », qui permet de démontrer qu'un système informatique est adapté aux tâches auxquelles il est destiné, joue un rôle déterminant.

La procédure de validation offre de bonnes garanties pour s'assurer qu'un système informatique répond au cahier des charges prévu. La validation doit entrer dans le cadre d'un programme officiel de validation et être exécutée avant la mise en service du système.

Application des Principes de BPL aux systèmes informatiques

Les considérations ci-après faciliteront l'application des Principes de BPL aux systèmes informatiques décrits ci-dessus :

1. Responsabilités

- a) La direction de l'installation d'essais assume la responsabilité générale de l'application des Principes de BPL. Il lui appartiendra notamment de nommer un nombre adéquat de personnes suffisamment qualifiées et expérimentées et d'organiser efficacement leur travail, ainsi que de veiller à ce que les installations,

les équipements et les procédures de gestion de données répondent aux normes requises.

La direction se charge de veiller à ce que les systèmes informatiques conviennent aux tâches auxquelles ils sont destinés. Elle doit définir des instructions et procédures informatiques pour assurer que les systèmes sont conçus, validés, exploités et entretenus conformément aux Principes de BPL. La direction veillera en outre à ce que ces instructions et procédures soient comprises et observées, et assurera le contrôle effectif de l'application de ces dispositions.

La direction doit également engager du personnel chargé spécifiquement du développement, de la validation, de l'exploitation et de la maintenance des systèmes informatiques. Ce personnel devra être suffisamment qualifié, posséder une bonne expérience et avoir reçu une formation adéquate pour assumer les tâches qui lui sont confiées dans le respect des Principes de BPL.

- b) Les directeurs d'étude sont responsables, en application des Principes de BPL, de la conduite générale de leurs études. Étant donné que ces études feront souvent appel à des systèmes informatiques, il est indispensable que les directeurs des études soient parfaitement au courant de l'utilisation de tout système informatique intervenant dans les études dont ils sont responsables.

S'agissant des données enregistrées par voie électronique, la responsabilité du directeur d'étude est la même que pour les données enregistrées sur papier et partant, seuls des systèmes validés pourront être utilisés dans les études concernant les BPL.

- c) *Personnel.* Tout le personnel utilisant des systèmes informatiques exploitera ces systèmes dans le respect des Principes de BPL. Il appartiendra au personnel chargé de développer, valider, exploiter les systèmes informatiques et d'en assurer la maintenance, d'effectuer ces activités en accord avec les Principes de BPL et les normes techniques reconnues.
- d) Les responsabilités en matière d'*assurance qualité* (AQ) des systèmes informatiques seront définies par la direction et décrites dans des instructions et procédures écrites. Le programme d'assurance qualité comprendra des procédures et des pratiques permettant d'assurer que les normes établies sont respectées à toutes les étapes de la validation, de l'exploitation et de la maintenance des systèmes informatiques. Il comprendra en outre des procédures et pratiques pour l'introduction des systèmes achetés et pour l'adaptation de systèmes informatiques aux besoins internes.

Le personnel chargé de l'assurance qualité s'assurera que les systèmes informatiques sont conformes aux BPL et recevra les formations techniques spécialisées que la situation exige. Il connaîtra suffisamment ces systèmes pour pouvoir formuler des avis objectifs; dans certain cas, il conviendra de nommer des auditeurs qualité.

Le personnel chargé de l'assurance qualité aura accès, en lecture uniquement, aux données stockées dans les systèmes informatiques, pour contrôle.

2. Formation

Pour répondre aux principes de BPL, les installations d'essais doivent employer un personnel qualifié et expérimenté et des programmes de formation détaillés doivent être prévus, comprenant des formations sur poste et, le cas échéant, des cours dispensés à l'extérieur. Les dossiers concernant ces formations seront conservés.

Les dispositions ci-dessus s'appliqueront à tout le personnel participant à l'utilisation des systèmes informatiques.

3. Installations et équipements

Il importera de disposer d'installations et d'équipements propres à assurer la bonne exécution des études en accord avec les Principes de BPL. S'agissant des systèmes informatiques, un certain nombre d'aspects spécifiques seront à prendre en considération :

a) Installations

L'emplacement du matériel, des éléments périphériques, des équipements de communication et des supports électroniques sera dûment étudié. Les fortes variations de températures et l'humidité, la poussière, les interférences électromagnétiques et la proximité de câbles à haute tension devront être évités, à moins que l'équipement ne soit expressément prévu pour fonctionner dans de telles conditions.

On étudiera également l'alimentation électrique des équipements informatiques en prévoyant, le cas échéant, une alimentation de secours ou non interruptible pour les systèmes informatiques dont l'arrêt soudain pourrait altérer les résultats d'une étude.

Des équipements adéquats seront prévus pour assurer la sécurité du support électronique d'informations.

b) Équipement

i) Matériel et logiciel

Un système informatique est défini comme un groupe d'éléments matériels et de logiciels conçu et assemblé pour assurer une fonction ou un groupe de fonctions données.

Le matériel constitue la partie physique du système informatique; il recouvre l'unité centrale de l'ordinateur et ses périphériques.

Le logiciel est le, ou les, programme(s) nécessaire(s) à l'exploitation du système informatique.

Tous les Principes de BPL applicables aux équipements s'appliquent par conséquent au matériel et au logiciel.

ii) Communications

Les communications associées aux systèmes informatiques relèvent *grosso modo* de deux catégories : elles peuvent relier plusieurs ordinateurs, ou bien des ordinateurs et leurs équipements périphériques.

Toutes les liaisons constituent des sources potentielles d'erreurs et peuvent entraîner la perte ou l'altération de données. Il importera de prévoir des mesures de contrôle adéquates pour assurer la sûreté et l'intégrité des systèmes

lors de la conception, de la validation, de l'exploitation et de la maintenance de tout système informatique.

4. Maintenance et reprise après un sinistre

Tous les systèmes informatiques seront installés et entretenus de façon à en assurer le bon fonctionnement permanent.

a) Maintenance

Il doit exister des procédures attestées couvrant la maintenance préventive courante et la réparation des défaillances. Ces procédures doivent clairement définir les rôles et responsabilités du personnel concerné. Lorsque ces activités de maintenance ont entraîné une modification du matériel et/ou du logiciel, il pourra être nécessaire de valider à nouveau le système. Tous les problèmes et anomalies détectés pendant l'exploitation du système, ainsi que les mesures correctives appliquées, seront consignés quotidiennement.

b) Reprise après un sinistre

Il importe de disposer de procédures décrivant les mesures à prendre en cas de défaillance partielle ou complète d'un système informatique. Ces mesures pourront aller de la redondance planifiée de certains équipements à un retour au système sur support papier. Tous les plans de secours devront être suffisamment détaillés et validés, assurer l'intégrité permanente des données et ne compromettre en aucun cas la réalisation de l'étude. Le personnel participant à l'exécution des études conformément aux Principes de BPL devra être informé de ces plans de secours.

Les procédures de reprise du traitement d'un système informatique seront plus ou moins élaborées selon son importance, mais il sera indispensable de conserver des copies de sauvegarde de tous les logiciels. Si les procédures de reprise exigent de modifier le matériel ou le logiciel, il pourra être nécessaire de valider à nouveau le système.

5. Données

Les principes de BPL définissent les données brutes comme l'ensemble des comptes rendus et des documents originaux de laboratoire, y compris les données entrées directement dans un ordinateur par l'intermédiaire d'une interface d'instrumentation, qui résultent des observations et des travaux originaux réalisés dans le cadre d'une étude, et qui sont nécessaires à la reconstitution et à l'évaluation du rapport sur cette étude.

Les systèmes informatiques exploités conformément aux Principes de BPL peuvent être associés à des données brutes de types très divers : il peut s'agir de supports de données électroniques, de sorties d'ordinateurs ou d'instruments ou encore de microfilms/fiches. Les données brutes seront définies pour chaque système informatique.

Les systèmes informatiques utilisés pour assurer la saisie, le traitement, la communication ou l'archivage de données brutes seront tous conçus pour qu'il soit possible de procéder à une analyse rétrospective pour faire apparaître toutes les modifications des données sans masquer les données de départ. Il devra être possible

d'associer chaque modification à la personne qui l'a opérée au moyen de signatures (électroniques) horodatées. Les modifications devront être justifiées.

Lorsque des données brutes sont conservées par voie électronique, il est nécessaire d'assurer les conditions nécessaires à la conservation à long terme du type de données concernés en tenant compte de la durée de vie des systèmes informatiques. En cas de changement de matériel et de logiciel, il devra rester possible d'accéder et de conserver les données brutes sans risquer d'en compromettre l'intégrité.

Les informations auxiliaires, notamment les registres de maintenance et les enregistrements d'étalonnage, nécessaires pour vérifier la validité des données brutes ou permettre la reconstitution d'un processus ou d'une étude doivent être archivées.

Les procédures d'exploitation d'un système informatique doivent aussi décrire des procédures de saisie de données de remplacement à utiliser en cas de défaillance du système. Dans ce cas, toutes les données brutes enregistrées manuellement puis saisies devront être clairement signalées comme telles et conservées comme enregistrements originaux. Les procédures manuelles de sauvegarde serviront à réduire au minimum les risques de perte de données et à assurer que les enregistrements de remplacement sont conservés.

Lorsqu'en raison du vieillissement d'un système, il est nécessaire de transférer des données brutes vers un autre système par voie électronique, on utilisera une procédure attestée dont l'intégrité a été vérifiée. Si un tel transfert n'est pas faisable, les données brutes seront transférées sur un autre support et l'on vérifiera l'exactitude de la copie avant de détruire les fichiers électroniques originaux

6. Sécurité

Des procédures de sécurité attestées doivent être prévues pour protéger le matériel, le logiciel et les données de toute altération, modification non autorisée ou perte. Dans ce contexte, la sécurité couvre la prévention de l'accès non autorisé ou des modifications du système informatique et des données contenues dans le système. Il conviendra aussi de prendre en considération les risques d'altération des données par des virus ou d'autres agents. Des mesures de sécurité doivent aussi être prises pour assurer l'intégrité des données en cas de défaillance du système à court et long terme.

a) Sécurité physique

Des mesures physiques de sécurité doivent être prévues pour limiter au seul personnel autorisé l'accès au matériel informatique, aux équipements de communication, aux périphériques et aux supports électroniques. S'agissant des équipements qui ne se trouvent pas dans des « salles informatiques » spécialisées (PC et terminaux, par exemple), il importera de prévoir au minimum un contrôle classique à l'accès des installations d'essais. Toutefois, lorsque ces équipements sont situés à distance (éléments portables ou liaisons par modem) d'autres mesures devront être prises.

b) Sécurité logicielle

Pour chaque système ou application informatiques, des mesures de sécurité logicielle doivent être prises pour empêcher l'accès non autorisé aux systèmes, applications et données informatiques. Il est indispensable de s'assurer que seuls des versions approuvées et des logiciels validés sont utilisés. La sécurité logicielle

peut impliquer de veiller à ce que chaque utilisateur possède une identité unique assortie d'un mot de passe. Toute introduction de données ou logiciels de sources externes devra être contrôlée. Ces contrôles pourront être assurés par le logiciel d'exploitation, par des programmes spécifiques de sécurité, des programmes intégrés aux applications ou par plusieurs de ces moyens.

c) *Intégrité des données*

Étant donné que le maintien de l'intégrité des données est l'un des objectifs premiers des Principes de BPL, il importe que toute personne associée à un système informatique sache qu'il est indispensable de tenir compte des considérations que l'on vient d'évoquer en matière de sécurité. La direction devra veiller à ce que le personnel soit conscient de l'importance de la sécurité des données et connaisse les procédures et fonctions du système qui permettent d'assurer une bonne sécurité ainsi que les conséquences de tout défaut de sécurité. Ces fonctions pourront être une surveillance de routine de l'accès au système, l'application de programmes de vérification des fichiers et la notification des anomalies et/ou tendances.

d) *Sauvegarde*

Il est courant, lorsque l'on utilise des systèmes informatiques, de faire des copies de sauvegarde de tous les logiciels et données pour pouvoir remettre en marche le système après une défaillance susceptible d'en compromettre l'intégrité (détérioration du disque, par exemple). Par conséquent, la copie de sauvegarde doit pouvoir devenir source de données brutes qui seront traitées comme telles.

7. Validation des systèmes informatiques

Les systèmes informatiques doivent être adaptés aux tâches auxquelles ils sont destinés. Il conviendra de prendre en compte les aspects suivants :

a) *Réception*

Les systèmes informatiques doivent être conçus pour répondre aux Principes de BPL et leur introduction doit être préplanifiée. Une documentation adéquate doit montrer que chaque système a été développé sous contrôle et de préférence conformément aux normes de qualité et aux normes techniques reconnues (ISO/9001, par exemple). En outre, il importe de disposer d'éléments concrets montrant que la conformité du système aux critères de réception par l'installation d'essais a été vérifiée avant son entrée en service. Les essais officiels de réception exigent de procéder à des essais selon un plan prédéterminé et de conserver les documents relatifs à toutes les procédures d'essai, les données des essais, leurs résultats, un résumé précis de ces essais et un document de réception officielle.

Dans le cas de systèmes fournis par un vendeur, une grande partie de la documentation créée au cours du développement restera bien souvent chez le vendeur. Dans ce cas, un dossier concernant l'évaluation et/ou la vérification officielles par le vendeur devra être conservé à l'installation d'essais.

b) *Évaluation rétrospective*

Il pourra arriver, pour certains systèmes, que l'impératif de conformité aux Principes de BPL n'ait pas été prévu, ni spécifié. Dans ce type de cas, il conviendra

de disposer d'éléments permettant de justifier l'utilisation de ces systèmes; il s'agira notamment d'une évaluation rétrospective pour évaluer leur adéquation.

Une évaluation rétrospective commence par la collecte de tous les enregistrements rétrospectifs concernant le système informatique. Ces enregistrements sont examinés et un résumé écrit est préparé. Ce résumé d'évaluation rétrospective doit indiquer les éléments disponibles à l'appui d'une validation et ce qu'il faut faire à l'avenir pour que le système informatique soit validé.

c) *Vérification des modifications*

La vérification des modifications est l'approbation et la justification officielles, documents à l'appui, de toute modification du système informatisé pendant sa durée d'exploitation. La vérification des modifications est nécessaire lorsqu'une modification risque d'affecter la validité du système informatique. Les procédures de vérification des modifications doivent être effectives dès lors que le système est opérationnel.

La procédure doit décrire la méthode d'évaluation pour déterminer dans quelle mesure de nouveaux contrôles sont nécessaires pour confirmer la validité du système. Les procédures de vérification des modifications doivent préciser le nom des personnes chargées de déterminer si une vérification des modifications est nécessaire et de l'approuver. Quelle que soit l'origine de la modification (fournisseur ou développement interne), une information adéquate sera fournie dans le cadre du processus de vérification des modifications. Les procédures de vérification assureront l'intégrité des données

d) *Mécanisme auxiliaire*

Pour assurer qu'un système informatique reste adapté aux tâches auxquelles il est destiné, des mécanismes auxiliaire seront prévus pour assurer le bon fonctionnement et le bon usage du système. Il pourra s'agir de dispositions concernant la gestion du système, la formation, la maintenance, l'assistance technique, l'audit et/ou l'évaluation des performances. L'évaluation des performances consiste en un examen officiel effectué périodiquement pour vérifier que le système répond toujours aux critères de performance, en termes notamment de fiabilité, de sensibilité et de capacité.

8. Documentation

Les éléments énumérés ci-après décrivent à titre indicatif la documentation minimum nécessaire au développement, à la validation, à l'exploitation et à la maintenance des systèmes informatiques.

a) *Instructions*

Il doit exister des instructions écrites de la direction couvrant notamment l'acquisition, les caractéristiques, la conception, la validation, l'expérimentation, l'installation, l'exploitation, la maintenance, le personnel responsable, le contrôle, l'audit, la vérification et la mise hors service des systèmes informatisés.

b) *Description des applications*

Pour chaque application, on disposera d'une documentation complète concernant :

- Le nom du logiciel d'application ou le code d'identification ainsi qu'une description claire et détaillée de la vocation de l'application.
- Le matériel (avec les numéros des modèles) sur lequel le logiciel d'application est exploité.
- Le système d'exploitation et les autres logiciels (outils, par exemples) utilisés en liaison avec l'application.
- Le (ou les) langage(s) de programmation de l'application et/ou les outils de bases de données utilisés.
- Les principales fonctions assurées par l'application.
- Une vue générale des types et flux de données/de la conception des bases de données associées à l'application. Les structures des fichiers, les messages d'erreur et d'alarme et les algorithmes associés à l'application.
- Les modules du logiciel d'application avec les numéros des versions.
- La configuration et les liaisons entre les modules d'application et avec les équipements et les autres systèmes.

c) *Programme source*

Certains pays de l'OCDE exigent que le programme source du logiciel d'application soit disponible, ou puisse être obtenu, à l'installation d'essais.

d) *Modes opératoires normalisés*

Une grande partie de la documentation concernant l'utilisation des systèmes informatiques se présentera sous forme de Modes opératoires normalisés. Ceux-ci couvriront entre autres :

- Les procédures concernant l'exploitation des systèmes informatiques (matériel/logiciel) et les responsabilités du personnel intéressé.
- Les procédures concernant les mesures de sécurité utilisées pour détecter et prévenir l'accès non autorisé et les modifications des programmes.
- Les procédures et autorisations concernant les modifications des programmes et l'enregistrement des modifications.
- Les procédures et autorisations concernant les modifications des équipements (matériel/logiciel) y compris, le cas échéant, les essais avant emploi.
- Les procédures concernant les essais périodiques pour vérifier le fonctionnement de tout le système ou de certains éléments, et l'enregistrement de ces essais.
- Les procédures concernant la maintenance des systèmes informatiques et de tout autre équipement connexe.
- Les procédures concernant le développement de logiciels et les essais de réception, et l'enregistrement de tous les essais de réception.
- Les procédures de sauvegarde pour toutes les données stockées et les plans de secours en cas de défaillance. Les procédures concernant l'archivage et l'extraction de tous les documents, logiciels et données informatiques.

- Les procédures concernant le contrôle et la vérification des systèmes informatiques.

9. Archives

Les Principes de BPL concernant l'archivage des données doivent être appliqués systématiquement pour tous les types de données. Il est donc important que les données informatiques soient stockées avec les mêmes niveaux de contrôle d'accès, d'indexation et de facilité d'extraction que les autres types de données.

Lorsque les données électroniques de deux études et plus sont stockées sur un seul support (disque ou bande), on prévoira un index détaillé.

Il pourra être nécessaire de doter certaines installations de dispositifs de protection du site pour assurer l'intégrité des données informatiques stockées. Si cela nécessite des installations supplémentaires d'archivage, la direction s'attachera à bien définir le personnel responsable de la gestion des archives et à limiter l'accès au seul personnel autorisé. Il importera en outre de mettre en œuvre des procédures assurant l'intégrité à long terme des données stockées par voie électronique. Si l'accès des données à long terme semble poser des problèmes ou s'il est prévu de mettre certains systèmes informatiques hors service, on établira des procédures pour assurer que les données restent lisibles. Il pourra s'agir par exemple de préparer des sorties sur support papier ou de transférer les données sur un autre système.

Aucune donnée stockée par voie électronique ne pourra être détruite sans autorisation de la direction et sans documentation appropriée. Les autres données auxiliaires concernant les systèmes informatiques telles que les programmes sources et les fichiers de développement, de validation, d'exploitation, de maintenance et de contrôle devront être conservées au moins aussi longtemps que les enregistrements des études associés à ces systèmes.

Définition des termes

Contrôle des modifications : Évaluation permanente sur la base de pièces justificatives des opérations exécutées par un système et de leur modification pour déterminer si une procédure de validation est nécessaire après toute modification du système informatique.

Critères de réception : Critères expressément définis qu'il convient de respecter pour conclure positivement la phase d'essai ou considérer que le système répond au cahier des charges.

Essai de réception : Essai officiel d'un système informatique dans le contexte d'exploitation prévu pour vérifier si tous les critères de réception de l'installation d'essais ont été respectés et si le système peut être accepté pour mise en exploitation.

Logiciel (Application) : Un programme acquis ou développé, adapté ou personnalisé en fonction des conditions de l'installation d'essais, pour assurer les procédures de contrôle, la collecte, le traitement, la présentation et/ou l'archivage des données.

Logiciel (Système d'exploitation) : Programme ou ensemble de programmes ou de sous-programmes commandant le fonctionnement de l'ordinateur. Un système d'exploitation peut assurer des tâches comme l'affectation des ressources, la planification, la gestion des entrées/sorties et la gestion des données.

Matériel : Ensemble des éléments physiques d'un système informatique comprenant l'unité centrale de l'ordinateur et ses périphériques.

Normes techniques reconnues : Normes promulguées par des organismes nationaux ou internationaux de normalisation (ISO, IEEE, ANSI, etc.).

Périphérique : Tout équipement connecté au système ou élément auxiliaire ou distant, tels des imprimantes, modems, terminaux, etc.

Programme source : Programme informatique original rédigé dans un langage lisible par l'homme (langage de programmation) qui est ensuite traduit en langage machine avant de pouvoir être exécuté par l'ordinateur.

Sauvegarde : Dispositions prévues pour récupérer les fichiers de données ou logiciels, relancer le traitement ou utiliser des équipements informatiques de remplacement en cas de défaillance du système ou de sinistre.

Sécurité : Protection du matériel et du logiciel contre l'accès, l'utilisation, la modification, la destruction ou la divulgation accidentels ou délictueux. La sécurité concerne également le personnel, les données, les communications et la protection physique et logicielle des installations informatiques.

Signature électronique : L'entrée, sous forme d'impulsions magnétiques ou de données informatiques compilées, de tout symbole ou ensemble de symboles, exécutée, adaptée ou autorisée par une personne pour représenter sa signature manuscrite.

Système informatique : Groupe d'éléments de matériel, assorti des logiciels qui s'y rapportent, conçu et assemblé pour assurer une fonction ou un groupe de fonctions données.

Validation d'un système informatique : Opération permettant de démontrer qu'un système informatique est adapté aux tâches auxquelles il est destiné.

7. APPLICATION DES PRINCIPES DE BPL DE L'OCDE À L'ORGANISATION ET LA CONDUITE DES ÉTUDES MULTISITES*

Histoire

De plus en plus souvent, les études non cliniques d'hygiène et de sécurité de l'environnement sont menées sur plusieurs sites. Par exemple, il arrive que les entreprises utilisent des installations spécialisées dans diverses activités qui ne se trouvent pas dans le même pays ou que la réalisation d'essais en champ de produits agrochimiques fasse intervenir des cultures ou des types de sols différents, dans des régions ou pays également différents. Les études de toxicologie peuvent aussi comporter des phases qui relèvent soit d'organes distincts d'une même entreprise, soit d'entreprises différentes.

Dans le cadre du deuxième atelier consensus de l'OCDE sur les bonnes pratiques de laboratoire, qui s'est tenu du 21 au 23 mai 1991 à Vail, dans le Colorado, les experts ont mené une réflexion et trouvé un terrain d'entente sur l'application des principes de BPL aux études sur le terrain. Un document consensus de l'OCDE sur ce thème a été publié en 1992, puis révisé en 1999 (voir partie II, section 3 dans cette publication). Entre autres aspects, ce document a introduit la notion de « responsable principal » des essais auquel pourrait être confiée, dans le cadre d'une étude de terrain, une phase devant se dérouler sur un site d'expérimentation géographiquement éloigné du directeur de l'étude. Bien que la désignation d'un responsable principal ait été initialement envisagée pour faciliter la réalisation d'études de terrain englobant des essais menés en différents points, elle peut être retenue pour tout autre type d'étude multisites.

La version révisée des principes de bonnes pratiques de laboratoire de l'OCDE publiée en 1997 prend désormais en compte le rôle du responsable principal dans la réalisation de toute étude multisites.

Une étude peut être menée sur plusieurs sites pour diverses raisons. Sur un site d'étude donné, les connaissances ou les moyens techniques peuvent faire défaut pour accomplir telle ou telle tâche indispensable, qui est alors menée à bien sur un autre site. Un donneur d'ordre ayant passé un contrat avec un organisme de recherche peut exiger que certaines activités liées à l'étude – bio-analyse, par exemple – soient sous-traitées à un laboratoire particulier ou que les spécimens soient restitués selon certaines modalités.

Le présent document vise à fournir des indications permettant de prévenir les problèmes que posent la planification, la réalisation, le suivi, l'enregistrement, le compte rendu et l'archivage dans le cas des études multisites. Le document consensus a été préparé par le quatrième atelier consensus de l'OCDE tenu à Horley, Royaume-Uni, en juin 2001. Il a été approuvé par le Groupe de travail sur les BPL en décembre 2001 et ensuite par la Réunion conjointe du Comité des produits chimiques et du Groupe de travail sur les produits chimiques, les pesticides et la biotechnologie en février 2002. Il a été déclassifié sous la responsabilité du Secrétaire général.

* N° 13 dans la Série OCDE sur les Principes de BPL et la vérification du respect de ces principes.

Introduction

Dans le cadre d'une étude multisites, la planification, la réalisation, le suivi, l'enregistrement, le compte rendu et l'archivage peuvent soulever un certain nombre de problèmes qu'il convient de résoudre pour assurer la conformité avec les BPL. Du fait que les différentes activités liées à l'étude ne se déroulent pas sur le même site, la planification, la communication et le contrôle revêtent une importance primordiale.

Si les travaux sont menés sur plusieurs sites (englobant l'installation d'essai et tous les sites d'essai), ils relèvent néanmoins d'une seule et même étude qui doit obéir aux principes de BPL de l'OCDE. Autrement dit, le plan de l'étude, le directeur de l'étude et, en dernière analyse, le rapport final, sont uniques. Il faut donc, dès le début de la planification de l'étude, faire savoir aux employés et au personnel d'encadrement des sites intéressés que les travaux qu'ils sont appelés à réaliser s'intègrent à une étude placée sous le contrôle d'un directeur et ne constituent pas une étude à part entière.

Il importe que les travaux à mener sur les divers sites soient définis sans ambiguïté à un stade précoce de la planification, pour que les mesures de contrôle nécessaires puissent être arrêtées en commun par les parties prenantes avant la mise en forme définitive du plan de l'étude.

Bon nombre des problèmes liés à la conduite d'études multisites peuvent être évités au moyen d'une répartition claire des responsabilités et d'une véritable communication entre tous les intéressés : le donneur d'ordre, le directeur de l'étude, la direction, le responsable principal, ainsi que l'unité d'assurance qualité et le personnel travaillant à l'étude sur chaque site.

Tous doivent savoir qu'une étude multisites dépassant le cadre d'un seul pays peut donner lieu à des problèmes supplémentaires, compte tenu non seulement des différences de culture et de langue, mais aussi de la disparité des programmes de vérification du respect des BPL. Dans ces cas, il peut être nécessaire de solliciter l'avis des autorités nationales compétentes.

Les indications données dans le présent document sont à prendre en compte aux stades de la planification, de la réalisation, du suivi, de l'enregistrement, du compte rendu et de l'archivage dès lors qu'une étude est menée sur plusieurs sites. Elles s'appliquent à tous les types d'études non cliniques d'hygiène et de sécurité de l'environnement.

Conduite et contrôle des études multisites

Une *étude multisites*, par définition, comporte des phases qui ne se déroulent pas dans un seul endroit. Elle fait intervenir des sites géographiquement éloignés, relevant d'organismes différents ou distincts à d'autres égards. Par exemple, le site d'essai et l'installation d'essai peuvent correspondre à des services différents au sein d'un même organisme.

On entend par *phase* une activité bien définie, ou un ensemble d'activités, entrant dans la réalisation d'une étude.

La décision de mener l'étude sur plusieurs sites doit, avant la mise en route des travaux, être mûrement réfléchie par le donneur d'ordre, en concertation avec la direction de l'installation d'essai à laquelle il entend confier l'étude. La multiplication des sites d'essai complique la conception et la conduite de l'étude, d'où des risques supplémentaires pour l'intégrité des travaux. Par conséquent, il importe que tous les problèmes liés à l'intégrité de l'étude pouvant découler de l'utilisation de plusieurs sites soient évalués, que les

attributions respectives soient bien définies et que les risques soient réduits au minimum. Sont à prendre en compte les connaissances techniques et scientifiques, le degré de respect des BPL, les ressources mobilisées et la viabilité commerciale de l'ensemble des sites d'essai susceptibles d'être utilisés.

Communication

Pour qu'une étude multisites soit concluante, il est indispensable que toutes les parties intéressées soient conscientes de leurs responsabilités. La circulation des informations et la communication entre le donneur d'ordre, la direction des sites, le directeur de l'étude, le ou les responsables principaux, ainsi que l'unité d'assurance qualité et le personnel travaillant à l'étude sont essentielles pour leur permettre d'assumer ces responsabilités et de parer à toute éventualité au cours de l'étude.

Le mécanisme de communication des informations liées à l'étude entre les parties intéressées doit être concerté à l'avance et consigné par écrit.

Le directeur de l'étude doit être informé de l'état d'avancement de l'étude sur tous les sites.

Conduite de l'étude

Le donneur d'ordre confie une étude à une installation d'essai. La direction de celle-ci nomme le directeur de l'étude, qui ne se trouve pas nécessairement sur le site où doivent se dérouler la majorité des travaux expérimentaux. S'il y a lieu, la décision de mener des activités sur d'autres sites est généralement prise par la direction de l'installation d'essai, en concertation avec le directeur de l'étude et le donneur d'ordre.

Lorsque le directeur de l'étude n'est pas en mesure de s'acquitter de sa mission sur un site d'essai donné en raison de l'éloignement géographique ou du cloisonnement des organismes, la désignation d'un ou plusieurs responsables principaux s'impose. Parmi les obstacles pratiques, on peut citer le temps de déplacement, le décalage horaire ou les délais liés à la traduction. L'éclatement géographique peut renvoyer à la distance ou à la difficulté de s'intéresser simultanément à plusieurs lieux.

Il incombe à la direction des installations d'essai de favoriser des relations de travail harmonieuses avec celle des sites d'essai pour assurer l'intégrité de l'étude. Ni les préférences des différents groupes intéressés, ni les accords relatifs au commerce et à la confidentialité ne doivent empêcher l'échange d'informations indispensable au bon déroulement de l'étude.

Attributions respectives

Donneur d'ordre

La décision de mener l'étude sur plusieurs sites doit, avant la mise en route des travaux, être mûrement réfléchi par le donneur d'ordre, en concertation avec la direction de l'installation d'essai. Le donneur d'ordre doit faire clairement savoir si la conformité avec les principes de BPL de l'OCDE et avec la législation nationale applicable est exigée, étant entendu qu'une étude multisites doit déboucher sur un seul rapport final.

Le donneur d'ordre doit tenir compte du fait que si son site est utilisé pour des essais correspondant à une ou plusieurs phases d'une étude multisites, les activités et les employés intervenant dans cette étude sont placés sous le contrôle du directeur de l'étude. En fonction de la situation, ce contrôle peut englober des visites du personnel d'encadrement de l'installation d'essai et du directeur de l'étude et/ou des inspections

effectuées par le coordonnateur de l'assurance qualité. Le directeur de l'étude doit indiquer le degré de conformité de l'étude avec les BPL, y compris pour les travaux menés par le donneur d'ordre.

Direction de l'installation d'essai

Le choix des sites d'essai doit être approuvé par la direction de l'installation d'essai. Sont à prendre en considération, entre autres aspects, les possibilités de communication, l'adéquation des dispositions relatives à l'assurance qualité et l'accès aux équipements et au concours spécialisé voulus. La direction de l'installation d'essai doit désigner un coordonnateur chargé de l'assurance qualité pour l'ensemble de l'étude. Il appartient à la direction de l'installation d'essai de faire savoir à toutes les unités d'assurance qualité des sites d'essai où joindre le coordonnateur de l'assurance qualité. S'il s'avère nécessaire de recourir à un site d'essai qui n'entre pas dans un programme national de vérification du respect des BPL, les raisons sous-tendant le choix de ce site d'essai doivent être détaillées. La direction de l'installation d'essai doit signifier à la direction des sites d'essai qu'ils peuvent être inspectés par l'autorité chargée de la vérification du respect des BPL dans le pays considéré. Faute d'autorité nationale en la matière, les sites d'essai peuvent faire l'objet d'une inspection par l'autorité compétente du pays où l'étude a été proposée.

Direction du site d'essai

Il incombe à la direction du site d'essai de mobiliser les ressources du site nécessaires et de désigner un ou plusieurs responsables principaux dûment qualifiés. Pour prendre la relève d'un responsable principal, le cas échéant, la direction du site d'essai nomme un remplaçant en concertation avec le donneur d'ordre, le directeur de l'étude et la direction de l'installation d'essai. Les précisions utiles doivent être fournies au directeur de l'étude en temps voulu pour que le plan de l'étude puisse être modifié. Le nouveau responsable principal doit évaluer le degré de conformité avec les BPL des travaux réalisés avant son entrée en fonction.

Directeur de l'étude

Le directeur de l'étude doit veiller à ce que le choix des sites d'essai soit recevable. Il(elle) peut être ainsi amené(e) à se rendre sur ces sites d'essai et à en rencontrer le personnel.

Si le directeur de l'étude estime que les travaux à réaliser sur un des sites d'essai peuvent être directement contrôlés de manière satisfaisante par lui(elle)-même sans qu'il soit nécessaire de désigner un responsable principal, il(elle) doit en informer la direction de l'installation d'essai. Il incombe à la direction de l'installation d'essai de faire en sorte que l'assurance qualité de ce site soit dûment vérifiée. Ce travail peut relever soit de l'unité d'assurance qualité du site d'essai, soit du coordonnateur en la matière.

Le directeur de l'étude est chargé d'approuver le plan de l'étude, en tenant compte des éléments apportés par les responsables principaux. Il lui appartient d'adopter et de faire connaître les modifications du plan de l'étude, et de prendre acte des écarts par rapport à ce plan, notamment lorsqu'ils tiennent aux travaux entrepris sur les différents sites. Le directeur de l'étude doit s'assurer que tous les employés ont parfaitement connaissance des exigences de l'étude et veiller à ce que le plan de l'étude et les modifications correspondantes soient mis à la disposition du personnel compétent.

Le directeur de l'étude doit définir, tester et maintenir des systèmes de communication efficaces entre lui(elle)-même et chaque responsable principal. Par exemple, il est prudent de vérifier les numéros de téléphone et les adresses électroniques, l'intensité du signal dans les stations locales situées dans des zones rurales, etc. Dans certains cas, les décalages horaires sont également à prendre en compte. Le directeur de l'étude doit pouvoir entrer en contact directement avec chaque responsable principal, sans passer par un intermédiaire, sauf si c'est inévitable (nécessité de faire appel à un interprète, par exemple).

Tout au long des travaux, le directeur de l'étude doit être facilement joignable par les responsables principaux. Il lui appartient de faciliter la coordination et le déroulement des opérations, ainsi que la circulation des échantillons, spécimens ou données entre les sites, et de faire en sorte que les responsables principaux maîtrisent la chaîne de responsabilité.

S'il y a lieu, le directeur de l'étude doit prendre contact avec les responsables principaux en ce qui concerne les observations sur l'assurance qualité des sites d'essai. Il importe de garder une trace écrite de tous les échanges entre le directeur d'étude et les responsables principaux ou les unités d'assurance qualité des sites d'essai se rapportant à ces observations.

Le directeur de l'étude doit veiller à ce que l'élaboration du rapport final tienne compte des éventuelles contributions apportées par les responsables principaux. Il lui incombe de s'assurer que le rapport final est soumis, pour inspection, au coordonnateur de l'assurance qualité. Le rapport final est signé et daté par le directeur de l'étude, qui assume ainsi la responsabilité de la validité des données et témoigne du degré de conformité de l'étude avec les principes de bonnes pratiques de laboratoire de l'OCDE. Il peut s'appuyer en partie sur des assurances écrites données par le ou les responsables principaux.

Faute de responsable principal, le directeur de l'étude prend contact directement avec les personnes qui réalisent les travaux sur les sites visés. Ces personnes doivent apparaître dans le plan de l'étude.

Responsable principal

Le responsable principal, agissant au nom du directeur de l'étude pour la phase qui lui est confiée, doit veiller au respect des principes de BPL durant cette phase. Des relations de travail faisant prévaloir la coopération et l'ouverture s'imposent entre le responsable principal et le directeur de l'étude.

Un document doit établir que le responsable principal convient de mener la phase des travaux qui lui incombe conformément au plan de l'étude et aux principes de BPL. Sa signature apposée au plan de l'étude constitue une trace recevable à cet égard.

Les écarts par rapport au plan de l'étude ou aux modes opératoires normalisés doivent être consignés par écrit sur le site d'essai, constatés par le responsable principal et portés en temps voulu à la connaissance du directeur de l'étude, qui en prend acte.

Il appartient au responsable principal d'apporter au directeur de l'étude des éléments permettant d'établir le rapport final. Ces éléments englobent l'assurance écrite du responsable principal confirmant que les travaux dont il/elle a la charge sont conformes aux BPL.

Le responsable principal doit faire en sorte que l'ensemble des données et spécimens relevant de ses attributions soient transmis au directeur de l'étude ou archivés

conformément aux indications du plan de l'étude. S'ils ne sont pas transmis, le responsable principal est tenu de faire savoir au directeur de l'étude quand et où ils ont été archivés. Au cours de l'étude, le responsable principal ne peut se débarrasser d'aucun spécimen sans autorisation écrite préalable du directeur de l'étude.

Personnel travaillant à l'étude

Les principes de BPL exigent, pour tous les employés de niveau professionnel et technique engagés dans la réalisation d'une étude, une description de fonction et un dossier dans lequel sont recensés la formation, les qualifications et l'expérience établissant leur aptitude à accomplir les tâches qui leur sont confiées. Dans les cas où le personnel travaillant à l'étude doit suivre des modes opératoires normalisés approuvés provenant d'un autre site d'essai, l'éventuel complément de formation requis doit être étayé par des pièces justificatives.

Sur certains sites, divers aspects de l'étude peuvent être pris en charge par des personnes employées à titre temporaire. Dès lors que ces personnes ont soit obtenu ou relevé des données brutes, soit mené à bien des activités se rapportant à la réalisation de l'étude, leurs qualifications, formation et expérience doivent être consignées. Si elles ont effectué des opérations ordinaires, concernant notamment des animaux d'élevage, soumises à la supervision d'un personnel plus qualifié, il n'est pas nécessaire d'en conserver une trace.

Assurance qualité

L'assurance qualité des études multisites doit être rigoureusement planifiée et organisée pour garantir la conformité de l'étude dans son ensemble avec les BPL. Du fait que ces études ne se limitent pas à un site, la multiplicité des organes de direction et des programmes d'assurance qualité peut poser des problèmes.

Attributions du coordonnateur de l'assurance qualité

Il incombe au coordonnateur de l'assurance qualité de prendre contact avec l'unité d'assurance qualité du site d'essai pour que les inspections dans ce domaine couvrent les aspects voulus tout au long de l'étude.

Une attention particulière doit être accordée aux modalités et aux données à l'appui de la communication entre sites. Les attributions en matière d'assurance qualité sur les divers sites doivent être déterminées avant la mise en route des travaux expérimentaux.

Le coordonnateur de l'assurance qualité doit s'assurer que le plan de l'étude a été vérifié et que la conformité du rapport final avec les principes de BPL a fait l'objet d'une inspection. Il s'agit notamment de vérifier que les éléments fournis par le responsable principal (y compris les indications d'assurance qualité sur le site d'essai) ont été dûment intégrés au rapport final. Le coordonnateur de l'assurance qualité doit veiller à la rédaction d'une déclaration d'assurance qualité portant sur les travaux entrepris par l'installation d'essai, dans laquelle sont reprises ou citées les déclarations d'assurance qualité de tous les sites d'essai.

Attributions de l'unité d'assurance qualité du site d'essai

Il appartient généralement à la direction de chaque site d'essai de veiller à ce que l'assurance qualité soit prise en charge comme il convient pour la partie de l'étude visée.

L'unité d'assurance qualité du site doit passer en revue les sections du plan de l'étude qui se rapportent aux opérations à mener sur ce site. Elle est tenue de conserver une copie du plan de l'étude et des modifications correspondantes tels qu'ils ont été approuvés.

Sur le site d'essai, l'unité d'assurance qualité doit inspecter les travaux liés à l'étude conformément aux modes opératoires normalisés en vigueur sur ce site, sauf indication contraire émanant du coordonnateur de l'assurance qualité, et notifier rapidement par écrit les éventuels résultats d'inspection au responsable principal, à la direction du site d'essai, au directeur de l'étude, à la direction de l'installation d'essai et au coordonnateur de l'assurance qualité.

L'unité d'assurance qualité du site d'essai doit procéder à une inspection des éléments apportés à l'étude par le responsable principal, conformément aux modes opératoires normalisés du site, et transmettre une déclaration relative aux activités d'assurance qualité menées sur le site d'essai.

Schémas directeurs

La désignation d'un ou plusieurs responsables principaux doit figurer dans le schéma directeur de l'ensemble des sites intéressés. Il incombe à la direction de l'installation d'essai d'y veiller.

La définition de l'étude doit apparaître dans le schéma directeur de chaque site, complétée s'il y a lieu par des renvois aux éléments identificateurs des sites d'essai. S'ajoutent impérativement le nom du directeur de l'étude et celui du responsable principal.

Pour tous les sites, les dates de mise en route et d'achèvement de la (des) phase(s) de l'étude à mener doivent être précisées dans le schéma directeur.

Plan de l'étude

Chaque étude multisites est sous-tendue par un plan unique. Le plan de l'étude doit faire clairement ressortir les noms et emplacements de tous les sites intéressés.

Le plan de l'étude doit indiquer le nom et l'adresse des éventuels responsables principaux, ainsi que la phase de l'étude qui leur est confiée. Il est recommandé de fournir des informations – numéro de téléphone, par exemple – permettant au directeur de l'étude de les joindre directement.

Le plan de l'étude doit préciser comment les données obtenues sur un site seront transmises au directeur de l'étude pour qu'il les intègre au rapport final.

Il convient, dans la mesure où ces informations sont connues, d'indiquer dans le plan de l'étude le(s) lieu(x) où doivent être conservés les données, les échantillons d'éléments d'essai et de référence et les spécimens obtenus sur les différents sites.

Il est recommandé de communiquer la version préliminaire du plan de l'étude aux responsables principaux, afin qu'ils puissent l'examiner et confirmer leur aptitude à accomplir les tâches qui leur sont confiées, et mettre leur savoir-faire technique au service de ce plan, si le besoin s'en fait sentir.

En règle générale, le plan de l'étude est rédigé dans une seule langue – le plus souvent celle du directeur de l'étude. Dans le cas d'études multinationales, il peut s'avérer nécessaire de diffuser le plan dans plusieurs langues; la version originale du plan de l'étude doit le mentionner, la langue d'origine étant précisée dans la (ou les) version(s) traduite(s). Un mécanisme permettant de vérifier la fidélité et la rigueur du plan traduit

s'impose. La fidélité de la traduction peut être placée par le directeur de l'étude sous la responsabilité d'un spécialiste de la langue considérée, dont la mission doit être consignée par écrit.

Réalisation de l'étude

Cette section reprend les principales conditions requises par les principes de BPL, ainsi que celles qui découlent des recommandations énoncées dans le document consensus intitulé *Application des principes de bonnes pratiques de laboratoire aux études sur le terrain*, de manière à fournir des orientations utiles pour l'organisation d'études multisites. Pour de plus amples informations, il convient de se reporter à ces documents.

Installations

Les sites ne disposent pas toujours d'un personnel présent à plein-temps pendant les jours ouvrables. Des mesures complémentaires peuvent alors s'avérer indispensables pour maintenir l'intégrité physique de l'élément d'essai, des spécimens et des données.

S'il est nécessaire de transférer des données ou tout type de matériau d'un site à un autre, des mécanismes visant à en maintenir l'intégrité doivent être mis en place. Des précautions particulières s'imposent pour le transfert de données par voie électronique (courrier électronique, Internet, etc.).

Équipements

Les équipements utilisés pour l'étude doivent correspondre à l'usage prévu. Cette exigence s'applique également aux gros véhicules ou au matériel très spécialisé qui peut être mis en œuvre sur certains sites.

Des relevés d'entretien et d'étalonnage doivent pouvoir indiquer le « degré d'adaptation à l'usage prévu » de ces équipements au moment où ils sont utilisés. Pour certains appareils (balances pour la pesée d'animaux de grande taille ou instruments d'analyse, par exemple, en location ou en crédit-bail), on ne dispose pas nécessairement de relevés périodiques d'inspection, de nettoyage, d'entretien et d'étalonnage. Les informations utiles doivent alors être consignées au même titre que les données brutes spécifiques de l'étude pour attester le « degré d'adaptation à l'usage prévu » des équipements.

Contrôle et transparence des matériaux d'étude

Des dispositions particulières sont à prévoir pour que les matériaux liés à l'étude soient acheminés en temps voulu aux sites. Étant donné la nécessité de maintenir l'intégrité et la stabilité de ces matériaux pendant le déplacement, la fiabilité des moyens de transport et des documents à l'appui de la chaîne de responsabilité est déterminante. Les dispositions relatives au transport, de même que les attributions respectives, doivent être clairement définies.

Chaque envoi de matériaux d'étude doit être accompagné de pièces justificatives suffisamment complètes pour répondre aux éventuelles exigences d'ordre juridique, notamment à la législation en matière de douane, de santé et de sécurité. Ces pièces justificatives doivent également fournir des informations garantissant que les matériaux correspondent à l'usage prévu lorsqu'ils arrivent sur le site. Il convient de régler ces questions préalablement à l'expédition.

Lorsque différents matériaux d'étude font partie d'un même envoi, il importe de les distinguer et de les identifier avec soin pour éviter toute confusion ou contamination croisée. Cet aspect revêt une importance encore plus grande si les matériaux transportés en même temps proviennent de plusieurs études.

Si les matériaux expédiés risquent d'être altérés par les conditions ambiantes au cours du transport, des dispositions s'imposent pour en préserver l'intégrité. Il peut être justifié de procéder à une surveillance permettant de vérifier que les conditions requises ont été maintenues.

Le stockage, la restitution ou l'élimination des éléments d'essai et de référence utilisés sur les sites doivent être suivis de près.

Compte rendu des résultats de l'étude

Un rapport final unique est établi pour chaque étude multisites. Doivent y figurer des données correspondant à toutes les phases de l'étude. Les responsables principaux peuvent juger utile de rédiger un compte rendu signé et daté de la phase qui leur a été confiée, à intégrer au rapport final. Dans ce cas, le compte rendu doit contenir des éléments attestant que l'assurance qualité a bien fait l'objet d'une vérification sur le site d'essai considéré, ainsi que des observations suffisantes pour permettre au directeur de l'étude de rédiger un rapport final pertinent couvrant l'ensemble de l'étude. Le responsable principal peut aussi transmettre les données brutes au directeur de l'étude, auquel il appartient d'en rendre compte dans le rapport final. Le rapport final doit alors mentionner le ou les responsables principaux et la phase de l'étude correspondante.

Les responsables principaux doivent indiquer dans quelle mesure le travail qui leur était confié s'est déroulé conformément aux principes de BPL et fournir les résultats des inspections d'assurance qualité réalisées sur le site d'essai. Il est possible soit de reproduire directement ces éléments dans le rapport final, soit d'en extraire les précisions requises pour les inclure dans la revendication de conformité du directeur de l'étude et la déclaration d'assurance qualité insérées dans le rapport final. La source dont sont tirées les informations détaillées doit alors être citée et conservée.

Le directeur de l'étude doit signer et dater le rapport final pour indiquer qu'il assume la responsabilité de la validité des données. Le degré de conformité avec les principes de BPL se rapporte impérativement aux principes de BPL et règles de l'OCDE dont le respect est revendiqué. Cette revendication de conformité doit s'appliquer à toutes les phases de l'étude et concorder avec les informations prises en compte dans les arguments du responsable principal. Le cas échéant, les sites n'ayant pas respecté les principes de BPL de l'OCDE doivent être indiqués dans le rapport final.

Le rapport final doit préciser le ou les lieux où sont stockés le plan de l'étude, les échantillons d'éléments d'essai et de référence, les spécimens, les données brutes et le rapport final. Les comptes rendus établis par les responsables principaux doivent donner les informations utiles sur la conservation des matériaux qui ont été placés sous leur responsabilité.

Seul le directeur de l'étude peut modifier le rapport final. Lorsque la modification voulue se rapporte à une phase menée sur un site d'essai, il incombe au directeur de l'étude de prendre contact avec le responsable principal pour convenir des mesures correctives à prendre. Celles-ci doivent être parfaitement étayées.

Si un compte rendu est élaboré par un responsable principal, il doit obéir aux conditions requises pour le rapport final.

Modes opératoires normalisés

Les principes de BPL exigent que soient définis et mis en œuvre des modes opératoires normalisés adaptés aux besoins et techniquement valides. Les modes opératoires ci-après sont propres aux études multisites :

- Choix et surveillance des sites d'essai.
- Désignation et remplacement des responsables principaux.
- Transfert de données, de spécimens et d'échantillons entre sites.
- Vérification ou approbation de la traduction des plans d'étude ou des modes opératoires normalisés.
- Stockage, restitution ou élimination des éléments d'essai ou de référence utilisés sur des sites géographiquement éloignés.

Selon les principes de PBL, il faut que les modes opératoires normalisés soient immédiatement utilisables par le personnel travaillant à l'étude lorsque le besoin s'en fait sentir, quel que soit l'endroit où se déroulent les activités.

Le personnel des sites d'essai est incité à suivre les modes opératoires normalisés en vigueur sur ces sites. S'il est tenu de suivre d'autres modes opératoires précisés par le directeur de l'étude, par exemple des modes opératoires normalisés émanant de la direction de l'installation d'étude, cette exigence doit figurer dans le plan de l'étude. Le responsable principal est chargé de veiller à ce que le personnel du site d'essai connaisse les modes opératoires à mettre en œuvre et ait accès à la documentation voulue.

Si le personnel d'un site d'essai est tenu de suivre des modes opératoires normalisés émanant de la direction de l'installation d'essai, la direction du site d'essai doit signifier son acceptation par écrit.

Lorsque des modes opératoires normalisés ont été établis par une installation d'essai pour un site d'essai, la direction de l'installation d'essai doit s'assurer que les révisions éventuellement apportées pendant l'étude sont bien transmises au site d'essai et que les versions périmées n'ont plus cours. Le responsable principal doit faire en sorte que l'ensemble du personnel du site d'essai soit au courant de la révision et n'ait accès qu'à la version en vigueur.

Lorsque les modes opératoires normalisés provenant d'une installation d'essai doivent être suivis sur des sites d'essai, leur traduction dans d'autres langues peut s'avérer indispensable. Il importe alors que toutes les traductions soient rigoureusement vérifiées pour que les instructions et acceptions restent inchangées dans les différentes versions. La langue d'origine doit être précisée dans la traduction des modes opératoires normalisés.

Stockage et conservation des relevés et matériaux

Pendant le déroulement des études multisites, il convient de prêter attention au stockage temporaire des matériaux. Les installations utilisées à cet effet doivent être sûres et protéger l'intégrité des données et matériaux. Lorsque le lieu de stockage est éloigné de l'installation d'essai, le personnel du site doit avoir des garanties d'accès immédiat aux données qu'il peut avoir besoin d'examiner.

Les relevés et matériaux doivent être stockés conformément aux principes de BPL. Lorsque les installations de stockage du site d'essai ne répondent pas aux conditions requises par les BPL, il convient de transférer les relevés et matériaux vers d'autres lieux d'archivage conformes aux BPL.

La direction du site d'essai doit faire en sorte que des relevés suffisamment complets mettent en évidence la participation du site d'essai à l'étude.

Table des matières

Partie I

Principes de l'OCDE de bonnes pratiques de laboratoire

Section I – Introduction	9
Section II – Principes de bonnes pratiques de laboratoire	13

Partie II

Documents de consensus et documents indicatifs relatifs à l'application des principes de bonnes pratiques de laboratoire

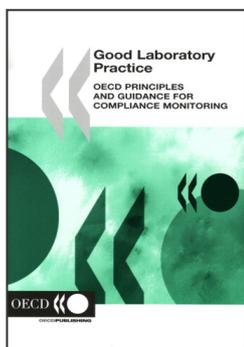
<i>Chapitre 1.</i> Document de consensus	27
1. Assurance qualité et les principes de bonnes pratiques de laboratoire	28
2. Respect des principes des bonnes pratiques de laboratoire par les fournisseurs d'équipements de laboratoire	36
3. Application des principes des bonnes pratiques de laboratoire aux études sur le terrain	41
4. Application des principes de bonnes pratiques de laboratoire aux études à court terme	52
5. Rôle et responsabilités du directeur de l'étude dans les travaux sur les bonnes pratiques de laboratoire	61
6. Application des principes de BPL aux systèmes informatiques	68
7. Application des principes de BPL de l'OCDE à l'organisation et la conduite des études multisites	79
<i>Chapitre 2.</i> Documents indicatifs du sous-groupe de l'OCDE sur les bonnes pratiques de laboratoire	91
8. Le rôle et les responsabilités du donneur d'ordre lors de l'application des principes de bonnes pratiques de laboratoire	92
9. Application des principes de BPL aux études <i>in vitro</i>	96

Partie III

Documents d'orientation et documents indicatifs destinés aux autorités chargées de veiller au respect des bonnes pratiques de laboratoire

<i>Chapitre 3.</i> Orientations à l'intention des autorités de vérification en matière de BPL	111
1. Guides pour les systèmes de vérification du respect des bonnes pratiques de laboratoire	112

2. Directives révisées pour la conduite d'inspections de laboratoires et de vérifications d'études.	119
3. Directives pour la préparation de rapports d'inspection en matière de BPL	132
<i>Chapitre 4. Document indicatif du Sous-groupe sur les BPL</i>	137
4. Recommandations concernant la demande et la réalisation d'inspections et de vérifications d'études dans un autre pays	138
<i>Annexe : Actes du Conseil de l'OCDE relatifs à l'acceptation mutuelle des données</i> ..	141
Introduction : Accords juridiquement contraignants dans l'OCDE sur l'Acceptation mutuelle des données pour l'évaluation des produits chimiques (AMD)	141
1. Décision du Conseil relative à l'acceptation mutuelle des données pour l'évaluation des produits chimiques [C(81)30(Final)]	143
2. Décision-recommandation du Conseil sur le respect des Principes de Bonnes pratiques de laboratoire [C(89)87(Final)]	145
3. Décision du Conseil sur l'adhésion de pays non membres aux Actes du Conseil relatifs à l'acceptation mutuelle des données pour l'évaluation des produits chimiques [C(81)30(FINAL) et C(89)87(FINAL)] [C(97)114/FINAL]	153



Extrait de :

Good Laboratory Practice

OECD Principles and Guidance for Compliance Monitoring

Accéder à cette publication :

<https://doi.org/10.1787/9789264012837-en>

Merci de citer ce chapitre comme suit :

OCDE (2006), « Document de consensus », dans *Good Laboratory Practice : OECD Principles and Guidance for Compliance Monitoring*, Éditions OCDE, Paris.

DOI: <https://doi.org/10.1787/9789264014107-3-fr>

Cet ouvrage est publié sous la responsabilité du Secrétaire général de l'OCDE. Les opinions et les arguments exprimés ici ne reflètent pas nécessairement les vues officielles des pays membres de l'OCDE.

Ce document et toute carte qu'il peut comprendre sont sans préjudice du statut de tout territoire, de la souveraineté s'exerçant sur ce dernier, du tracé des frontières et limites internationales, et du nom de tout territoire, ville ou région.

Vous êtes autorisés à copier, télécharger ou imprimer du contenu OCDE pour votre utilisation personnelle. Vous pouvez inclure des extraits des publications, des bases de données et produits multimédia de l'OCDE dans vos documents, présentations, blogs, sites Internet et matériel d'enseignement, sous réserve de faire mention de la source OCDE et du copyright. Les demandes pour usage public ou commercial ou de traduction devront être adressées à rights@oecd.org. Les demandes d'autorisation de photocopier une partie de ce contenu à des fins publiques ou commerciales peuvent être obtenues auprès du Copyright Clearance Center (CCC) info@copyright.com ou du Centre français d'exploitation du droit de copie (CFC) contact@cfcopies.com.