

PART III

Chapitre 3

**Orientations à l'intention des autorités
de vérification en matière de BPL**

1. GUIDES POUR LES SYSTÈMES DE VÉRIFICATION DU RESPECT DES BONNES PRATIQUES DE LABORATOIRE*

Histoire

Aux termes de la Décision du Conseil relative à l'acceptation mutuelle de données [C(81)30(Final)], dont les Principes OCDE relatifs aux Bonnes pratiques de laboratoire font partie intégrante, l'OCDE a été chargée d'entreprendre des activités visant « à faciliter la mise en œuvre de méthodes harmonisées au plan international qui puissent assurer le respect des Principes de l'OCDE relatifs aux bonnes pratiques de laboratoire ». Par conséquent, afin de promouvoir la mise en œuvre de procédures comparables de vérification de la conformité et leur acceptation internationale parmi les pays membres, le Conseil a adopté en 1983 une Recommandation relative à la Reconnaissance mutuelle de la conformité aux Bonnes pratiques de laboratoire [C(83)95(Final)], qui présentait les caractéristiques fondamentales des procédures à suivre lors de la vérification de la conformité.

Un Groupe de travail sur la reconnaissance mutuelle de la conformité aux bonnes pratiques de laboratoire fut établi en 1985, sous la présidence du Professeur V. Silano (Italie), afin de faciliter la mise en œuvre pratique des actes du Conseil relatifs aux bonnes pratiques de laboratoire, d'élaborer des approches communes pour résoudre les difficultés techniques et administratives liées à la conformité aux BPL ainsi qu'à ses procédures de vérification. Les pays et organisations suivants ont participé au Groupe de travail : l'Australie, la Belgique, le Canada, le Danemark, la République fédérale allemande, la Finlande, la France, l'Italie, le Japon, la Norvège, les Pays-Bas, le Portugal, l'Espagne, la Suède, la Suisse, le Royaume-Uni, les États-Unis, la Commission des Communautés européennes, l'Organisation internationale de la standardisation, la Convention des inspections pharmaceutiques et l'Organisation mondiale de la Santé.

Le Groupe de travail a mis au point, entre autres, des Guides pour les systèmes de vérification du respect des bonnes pratiques de laboratoire, qui prennent en considération les besoins des administrations, du personnel et des programmes de vérification du respect des BPL. Ceux-ci ont été publiés pour la première fois en 1988 dans le Rapport final du Groupe de travail sur l'acceptation mutuelle du respect de bonnes pratiques de laboratoire. Une version légèrement abrégée a été annexée à la Décision-Recommandation du Conseil sur la Conformité aux principes relatifs aux bonnes pratiques de laboratoire [C(89)87(Final)], qui annule et remplace l'Acte du Conseil de 1983.

Aux termes de la partie III.1 de cette Décision-Recommandation adoptée par le Conseil, le Comité de l'environnement et le Comité de gestion du Programme spécial sur le contrôle des produits chimiques sont chargés de s'assurer que les « Guides pour les systèmes de vérification du respect des bonnes pratiques de laboratoire » et les « Directives

* N° 2 dans la Série OCDE sur les Principes de BPL et la vérification du respect de ces principes.

pour la conduite d'inspections de laboratoire et de vérifications d'études » figurant aux Annexes I et II, sont mis à jour et complétés, le cas échéant, à la lumière de l'évolution des connaissances et de l'expérience des pays membres, ainsi que des travaux pertinents menés dans d'autres organisations internationales.

La Commission de l'OCDE sur les bonnes pratiques de laboratoire a mis au point des propositions d'amendements de ces Annexes, ainsi que de l'Annexe III qui fournit des « Orientations pour l'échange d'informations concernant les programmes nationaux de vérification du respect des principes de BPL », amendée essentiellement en vue d'inclure un appendice sur des « Orientations à l'intention des autorités de vérification en matière de bonnes pratiques de laboratoire pour la préparation des rapports annuels sur les installations d'essais inspectées ». Ces Annexes révisées ont été approuvées par le Conseil le 9 mars 1995, dans une Décision « Modifiant les annexes à la Décision-Recommandation du Conseil sur le respect des principes de bonnes pratiques de laboratoire » [C(95)8(Final)].

Les « Guides révisées pour les systèmes de vérification du respect des bonnes pratiques de laboratoire » font partie de la révision de l'Annexe I de la « Décision-Recommandation du Conseil sur le respect des Principes de bonnes pratiques de laboratoire [C(89)87(Final)] », [C(95)8(Final) adopté par le Conseil le 9 mars 1995]. [Voir l'annexe, section 2 de cette publication.]

Introduction

Afin de faciliter l'acceptation mutuelle des données d'essai obtenues en vue de leur soumission aux Autorités responsables des pays membres de l'OCDE, il est essentiel d'harmoniser dans une certaine mesure les systèmes adoptés afin de vérifier la conformité aux bonnes pratiques de laboratoire, leur équivalence, leur qualité et leur rigueur. Ce document a pour objet de fournir aux pays membres de l'OCDE des conseils pratiques et détaillés sur la structure, les dispositifs et les systèmes qu'ils doivent adopter pour élaborer les Programmes nationaux de vérification du respect des bonnes pratiques de laboratoire, de manière à ce que leurs Programmes soient acceptables à l'échelon international.

Il est entendu que les pays membres adopteront des Principes de BPL et établiront des systèmes de vérification, conformément aux pratiques légales et administratives en vigueur dans leur pays et aux priorités fixées pour certaines questions telles que les catégories de produits chimiques et les types d'essais entrant dans le domaine d'application, initial et ultérieur, de ces mesures. Étant donné que les pays membres peuvent établir plus d'une Autorité chargée de contrôler la conformité aux bonnes pratiques de laboratoire en raison du cadre juridique qu'ils ont instauré en vue du contrôle des produits chimiques, il se peut que plus d'un Programme de respect des bonnes pratiques de laboratoire soit établi. Les conseils formulés dans les paragraphes suivants valent, le cas échéant, pour chacune de ces Autorités et chaque Programme de mise en conformité.

Definitions

Les définitions des termes données dans les « Principes de l'OCDE de bonnes pratiques de laboratoire » [Annexe 2 à la Décision-Recommandation du Conseil C(81)30(Final)] sont applicables à ce document. S'y ajoutent les définitions suivantes :

Principes de BPL : Principes de bonnes pratiques de laboratoire compatibles avec les Principes de l'OCDE de bonnes pratiques de laboratoire, tels que exposés dans l'Annexe 2 de la Décision du Conseil C(81)30(Final).

Vérification du respect des BPL : inspection périodique d'installations d'essais et/ou vérification d'études réalisées afin de s'assurer du respect des Principes de BPL.

Programme (national) de respect des BPL : dispositif particulier établi par un pays membre pour vérifier le respect des BPL par les installations d'essais situées sur son territoire, au moyen d'inspections et de vérifications d'études.

Autorité (nationale) de vérification en matière de BPL : organisme créé dans un pays membre pour contrôler le respect des BPL par les installations d'essais situées sur son territoire et remplir d'autres fonctions du même ordre relatives aux BPL, qui pourront être définies au niveau national. Il est entendu que plusieurs organismes de ce type peuvent être créés dans un pays membre.

Inspection d'installation d'essais : examen sur place des procédures et des méthodes appliquées dans l'installation d'essais afin d'évaluer le degré de conformité aux Principes de BPL. Au cours des inspections, la structure administrative et les modes opératoires normalisés de l'installation d'essais sont examinés, le personnel technique d'encadrement est interviewé, la qualité ainsi que l'intégrité des données obtenues par l'installation sont évaluées, et il en est rendu compte dans un rapport.

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

Inspecteur : personne qui réalise l'inspection de l'installation d'essais et la vérification d'étude pour le compte de l'Autorité (nationale) de vérification en matière de BPL.

Degré de conformité aux BPL : degré d'adhésion aux principes de BPL d'une installation d'essais, qui est évalué par l'Autorité (nationale) de vérification en matière de BPL.

Autorité réglementaire : organisme national ayant juridiquement compétence pour les questions touchant au contrôle des produits chimiques.

Composantes des systèmes de vérification du respect des BPL

Administration

Un Programme (national) de respect des BPL doit relever des compétences d'un organisme constitué dans les règles, ayant une identité juridique, pourvu d'un personnel adéquat et fonctionnant dans un cadre administratif bien précis.

Les pays membres doivent :

- s'assurer que l'Autorité (nationale) de vérification en matière de BPL est directement responsable des activités menées par une « équipe » appropriée d'inspecteurs, ayant les compétences techniques et scientifiques nécessaires, ou est responsable en dernier ressort des activités de ladite « équipe » ;
- publier les documents concernant l'adoption des Principes de BPL sur leur territoire ;

- publier des documents fournissant des informations détaillées sur le Programme (national) de respect des BPL, y compris des informations sur le cadre juridique ou administratif de ce programme et des références aux lois promulguées, textes normatifs (règlements, codes d'usage, par exemple), manuels d'inspection, notes d'orientation, périodicité des inspections et/ou critères retenus pour en établir le calendrier etc. ;
- conserver des archives sur les inspections d'installations d'essais (et leur degré de conformité aux BPL), et les vérifications d'études, à des fins tant nationales qu'internationales.

Confidentialité

Les Autorités (nationales) de vérification en matière de BPL ont accès à des informations ayant une valeur commerciale et, éventuellement, peuvent même avoir besoin de retirer d'une installation d'essais des documents sensibles sur le plan commercial, ou s'y référer de façon détaillée dans leurs rapports.

Les pays membres doivent :

- prendre des dispositions appropriées pour empêcher toute divulgation, non seulement par les inspecteurs mais aussi par toute autre personne ayant accès à des informations confidentielles du fait d'activités de vérification de la conformité aux BPL ;
- s'assurer que, excepté le cas où toutes les informations sensibles sur le plan commercial et confidentiel ont été retirées, les rapports d'inspections des installations d'essais et de vérifications d'études ne sont mis à la disposition que des Autorités réglementaires et, le cas échéant, des installations d'essais inspectées ou concernées par les vérifications d'études et/ou des commettants des études.

Personnel et formation

Les Autorités (nationales) de vérification en matière de BPL doivent :

- *S'assurer qu'il y a un nombre suffisant d'inspecteurs.*

Le nombre d'inspecteurs requis dépend :

- du nombre d'installations d'essais incluses dans le Programme (national) de respect des BPL ;
 - de la périodicité à laquelle le degré de conformité des installations d'essais doit être évalué ;
 - du nombre et de la complexité des études entreprises par ces installations d'essais ;
 - du nombre d'inspections ou de vérifications particulières, expressément demandées par les Autorités réglementaires.
- *S'assurer que les inspecteurs possèdent des qualifications suffisantes et une formation adéquate.*
- Les inspecteurs doivent avoir des qualifications et une expérience pratique dans l'ensemble des disciplines intéressant les essais de produits chimiques. Les Autorités (nationales) de vérification en matière de BPL doivent :

- faire en sorte que des dispositions soient prises pour donner une formation appropriée aux inspecteurs de BPL, compte tenu des qualifications et de l'expérience de chacun ;
- encourager les consultations, y compris les activités conjointes de formation, le cas échéant, avec le personnel des Autorités (nationales) de vérification en matière de

BPL des autres pays membres en vue de favoriser l'harmonisation, au niveau international, de l'interprétation et de l'application des Principes relatifs aux BPL et de la vérification du respect de ces Principes.

- *S'assurer que le personnel d'inspection, y compris les experts employés sous contrat, n'a pas un intérêt financier ou autre dans les installations d'essais inspectées, les études vérifiées ou dans les entreprises participant au financement de ces études.*
- *Fournir aux inspecteurs un moyen approprié d'identification (par exemple, une carte d'identité).*

Les inspecteurs peuvent :

- faire partie du personnel permanent de l'Autorité (nationale) de vérification en matière de BPL ;
- faire partie du personnel permanent d'un organisme distinct de l'Autorité (nationale) de vérification en matière de BPL; ou
- être employés sous contrat, ou sous une autre forme, par l'Autorité (nationale) de vérification en matière de BPL pour réaliser des inspections d'installations d'essais ou des vérifications d'études.

Dans ces deux derniers cas, l'Autorité (nationale) de vérification en matière de BPL doit avoir en dernier ressort la responsabilité de déterminer le degré de conformité aux BPL des installations d'essais et la qualité et l'acceptabilité d'une vérification d'étude, et de prendre toute mesure pouvant s'avérer nécessaire, compte tenu des résultats des inspections d'installations d'essais ou des vérifications d'études.

Programmes (nationaux) de respect des BPL

La vérification du respect des BPL vise à établir si les installations d'essais ont appliqué, pour la conduite de leurs études, les Principes de bonnes pratiques de laboratoire et s'ils sont en mesure de garantir une qualité suffisante pour les données obtenues. Comme cela est indiqué ci-dessus, les pays membres doivent publier des informations détaillées sur leurs Programmes (nationaux) de mise en conformité aux BPL. Ces informations doivent entre autres :

- *Définir la portée et l'ampleur du Programme*

Un Programme (national) de respect des BPL peut porter seulement sur une gamme restreinte de produits chimiques, par exemple les produits chimiques industriels, les pesticides, les produits pharmaceutiques, etc., ou peut inclure tous les produits chimiques. La portée du contrôle doit être précisée en ce qui concerne tant les catégories de produits chimiques que les types d'essais en faisant l'objet, qui peuvent être notamment physiques, chimiques, toxicologiques et/ou écotoxicologiques.

- *Donner une indication sur le mécanisme par lequel les installations d'essais sont inscrites au programme de respect des BPL*

L'application des Principes de BPL aux données concernant l'innocuité des produits pour la santé et l'environnement, qui ont été obtenues à des fins réglementaires, peut être obligatoire. Il convient de mettre en place une procédure en vertu de laquelle les installations d'essais pourront faire vérifier par l'Autorité (nationale) de vérification en matière de BPL compétente, leur conformité aux BPL.

- *Contenir des informations sur les catégories d'inspections d'installations d'essais et de vérifications d'études*

Un Programme (national) de respect des BPL doit comprendre :

- i) des dispositions appropriées pour des inspections d'installations d'essais. Ces inspections comprennent à la fois une inspection générale de l'installation d'essais et la vérification d'une ou de plusieurs étude(s) en cours ou déjà achevée(s) ;
 - ii) des dispositions appropriées pour des inspections d'installations d'essais et vérifications d'études spéciales faites à la demande d'une Autorité réglementaire – par exemple les inspections et vérifications déclenchées par une demande formulée à la suite de la soumission des données à une Autorité réglementaire.
- *Définir les pouvoirs des inspecteurs quant à leur accès aux installations d'essais et aux données détenues par ceux-ci (y compris aux spécimens, aux modes opératoires normalisés, à toute autre documentation, etc.)*

Si les inspecteurs ne veulent pas le plus souvent pénétrer dans les installations d'essais contre le gré de la direction de l'installation, il peut se produire que l'accès à l'installation d'essais et aux données soit essentiel pour protéger la santé publique ou l'environnement. Les pouvoirs, dont dispose l'Autorité (nationale) de vérification en matière de BPL, doivent être définis pour de telles circonstances.

- *Décrire les procédures d'inspection d'installation d'essais et de vérification d'études pour contrôler la conformité aux BPL*

La documentation doit indiquer les méthodes qui seront employées pour examiner à la fois la structure administrative et les conditions dans lesquelles les études sont préparées, réalisées, contrôlées et enregistrées. Les Directives applicables à ces procédures figurent dans les *Directives pour la conduite d'inspections d'installations d'essais et de vérifications d'études* (numéro 3 de cette série OCDE sur les Principes de BPL et la vérification du respect de ces Principes).

- *Décrire les mesures susceptibles d'être prises dans le cadre du suivi des inspections d'installations d'essais et vérifications d'études*

Suivi des inspections d'installations d'essais et des vérifications d'études

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

Les pays membres doivent prendre des mesures lorsque des écarts par rapport aux Principes de BPL sont constatés pendant ou après une inspection d'installation d'essais ou une vérification d'étude. Ces mesures doivent être décrites dans des documents émanant de l'Autorité (nationale) de vérification en matière de BPL.

Si une inspection d'installation d'essais ou une vérification d'étude ne révèle que des écarts mineurs par rapport aux Principes de BPL, l'installation est tenue de rectifier de tels écarts mineurs. L'inspecteur peut avoir besoin, à un moment opportun, de retourner sur les lieux pour vérifier que des rectifications ont été apportées.

Si aucun écart n'est constaté, ou seulement un écart mineur, les Autorités (nationales) de vérification en matière de BPL peuvent :

- publier une déclaration indiquant que l'installation d'essais a été inspectée et que son fonctionnement a été estimé conforme aux Principes de BPL. La date de l'inspection doit y figurer, et, le cas échéant, les catégories d'essais inspectés dans l'installation d'essais à

ce moment là devront être inclus; ces déclarations peuvent être utilisées pour fournir des informations aux Autorités (nationales) de vérification en matière de BPL dans d'autres pays membres ;

et/ou

- communiquer à l'Autorité réglementaire qui a demandé la vérification d'étude, un rapport détaillé sur les conclusions.

Quand de graves écarts sont constatés, les mesures que peuvent prendre les Autorités (nationales) de vérification en matière de BPL dépendent des circonstances particulières à chaque cas et des dispositions légales ou administratives en vertu desquelles le contrôle de la mise en conformité aux BPL a été institué dans chaque pays. Sans qu'elles ne se limitent à cela, les mesures susceptibles d'être prises consistent notamment à :

- publier une déclaration fournissant des détails sur les défaillances ou anomalies constatées et susceptibles d'altérer la validité des études conduites dans l'installation d'essais;
- publier une recommandation à l'intention de l'Autorité réglementaire de rejeter une étude;
- suspendre les inspections ou vérifications d'études d'une installation d'essais et, par exemple, lorsque cela est possible sur le plan administratif, exclure l'installation d'essais du Programme (national) de respect des BPL ou de toute liste ou de tout registre existants d'installations d'essais soumises aux inspections en matière de BPL ;
- exiger qu'une déclaration indiquant de façon détaillée les écarts soit jointe aux rapports d'études spécifiques ;
- introduire une action devant les tribunaux, dès lors que la situation le justifie et que les procédures légales ou administratives le permettent.

Procédures d'appel

Les problèmes ou divergences de vues surgissant entre les inspecteurs et la direction des installations d'essais sont normalement résolus pendant l'inspection de l'installation d'essais ou la vérification d'étude. Toutefois, il n'est pas toujours possible de parvenir à un accord. Il faut faire en sorte qu'il existe une procédure donnant la possibilité à l'installation d'essais d'exposer son point de vue concernant les conclusions d'une inspection d'installation d'essais ou d'une vérification d'étude en vue de contrôler la conformité aux BPL, et/ou les mesures que l'Autorité de vérification en matière de BPL se propose de prendre.

2. DIRECTIVES RÉVISÉES POUR LA CONDUITE D'INSPECTIONS DE LABORATOIRES ET DE VÉRIFICATIONS D'ÉTUDES*

Histoire

Aux termes de la Décision du Conseil relative à l'acceptation mutuelle de données [C(81)30(Final)], dont les Principes OCDE relatifs aux Bonnes pratiques de laboratoire font partie intégrante, l'OCDE a été chargée d'entreprendre des activités visant « à faciliter la mise en œuvre de méthodes harmonisées au plan international qui puissent assurer le respect des Principes de l'OCDE relatifs aux bonnes pratiques de laboratoire ». Par conséquent, afin de promouvoir la mise en œuvre de procédures comparables de vérification de la conformité et leur acceptation internationale parmi les pays membres, le Conseil a adopté en 1983 une Recommandation relative à la Reconnaissance mutuelle de la conformité aux Bonnes pratiques de laboratoire [C(83)95(Final)], qui présentait les caractéristiques fondamentales des procédures à suivre lors de la vérification de la conformité.

Un Groupe de travail sur la reconnaissance mutuelle de la conformité aux bonnes pratiques de laboratoire fut établi en 1985, sous la présidence du Professeur V. Silano (Italie), afin de faciliter la mise en œuvre pratique des actes du Conseil relatifs aux bonnes pratiques de laboratoire, d'élaborer des approches communes pour résoudre les difficultés techniques et administratives liées à la conformité aux BPL ainsi qu'à ses procédures de vérification. Les pays et organisations suivants ont participé au Groupe de travail : l'Australie, la Belgique, le Canada, le Danemark, la République fédérale allemande, la Finlande, la France, l'Italie, le Japon, la Norvège, les Pays-Bas, le Portugal, l'Espagne, la Suède, la Suisse, le Royaume-Uni, les États-Unis, la Commission des Communautés européennes, l'Organisation internationale de la standardisation, la Convention des inspections pharmaceutiques et l'Organisation mondiale de la Santé.

Le Groupe de travail a mis au point, entre autres, des Directives pour la conduite d'inspections de laboratoire et de vérifications d'études. Elles étaient fondées sur un texte mis au point par le Groupe d'experts en matière de BPL et présentées dans son Rapport final en 1982 (« Good Laboratory Practice in the Testing of Chemicals », OECD 1982 (out of print)). Les Directives actuelles ont été publiées pour la première fois en 1988 dans le Rapport final du Groupe de travail On Mutual Recognition of Compliance with Good Laboratory Practice (« OECD Environment Monograph n° 15 » [March 1988 (out of print)]). Une version légèrement abrégée a été annexée à la Décision-Recommandation du Conseil sur la conformité aux principes relatifs aux bonnes pratiques de laboratoire [C(89)87(Final)], qui a annulé et remplacé l'Acte du Conseil de 1983.

Aux termes de la partie III.1 de cette Décision-Recommandation adoptée par le Conseil, le Comité de l'environnement et le Comité de gestion du Programme spécial sur le

* N° 3 dans la Série OCDE sur les Principes de BPL et la vérification du respect de ces principes

contrôle des produits chimiques sont chargés de s'assurer que les « Guides pour les systèmes de vérification du respect des bonnes pratiques de laboratoire » et les « Directives pour la conduite d'inspections de laboratoire et de vérifications d'études » figurant aux Annexes I et II, sont mis à jour et complétés, le cas échéant, à la lumière de l'évolution des connaissances et de l'expérience des pays membres, ainsi que des travaux pertinents menés dans d'autres organisations internationales.

La Commission de l'OCDE sur les bonnes pratiques de laboratoire a mis au point des propositions d'amendements de ces Annexes. Ces Annexes révisées ont été approuvées par le Conseil le 9 mars 1995, dans une Décision « Modifiant les annexes à la Décision-Recommandation du Conseil sur le respect des principes de bonnes pratiques de laboratoire » [C(95)8(Final)].

Les « Guides révisées pour les systèmes de vérification du respect des bonnes pratiques de laboratoire » font partie de la révision de l'Annexe I de la « Décision-Recommandation du Conseil sur le respect des Principes de bonnes pratiques de laboratoire [C(89)87(Final)] », [C(95)8(Final)] adopté par le Conseil le 9 mars 1995. [Voir l'annexe, section 2 de cette publication.]

Introduction

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

Les inspections d'installations d'essais visent à déterminer le degré de conformité des installations d'essais et des études aux Principes de BPL et à vérifier l'intégrité des données pour s'assurer que les résultats obtenus sont d'une qualité suffisante pour que les Autorités nationales réglementaires puissent procéder à une évaluation et prendre des décisions. Les inspections donnent lieu à l'établissement de rapports qui décrivent le degré de conformité des installations d'essais aux Principes de BPL. Les installations d'essais doivent être inspectées de façon régulière sur une base routinière afin que l'on puisse constituer et tenir à jour des dossiers sur le respect des BPL par des installations d'essais.

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

Définitions

Les définitions de termes dans les « Principes de l'OCDE de bonnes pratiques de laboratoire » [Annexe 2 à la Décision du Conseil C(81)30(Final)] et dans « Guides pour les systèmes de vérification du respect des Principes de bonnes pratiques de laboratoire » (Part III, chapter 1 of this publication) [l'Annexe I à la Décision-Recommandation du Conseil C(89)87(Final)] s'appliquent au présent document.

Inspections d'installations d'essais

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

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

Dans les sections suivantes, des directives sont données sur les divers aspects de l'installation d'essais, y compris à son personnel et aux procédures qui sont susceptibles d'être examinées par les inspecteurs. Dans chacune des sections, l'objet visé est indiqué et les points précis qui pourraient faire l'objet d'un examen lors d'une inspection d'installation d'essais sont énumérés à titre d'exemple. Ces listes ne se veulent pas exhaustives et ne doivent pas être considérées comme telles.

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

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

Lors des inspections d'installations d'essais et vérifications d'études, les inspecteurs ont accès à des données confidentielles ayant une valeur commerciale. Il est indispensable qu'ils veillent à ce que ces informations ne soient vues que par le personnel autorisé. Leurs obligations à cet égard auront été définies dans leur Programme (national) de vérification du respect des BPL.

Procédures d'inspection

Préinspection

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

Avant d'effectuer une inspection d'installation d'essais ou une vérification d'étude, les inspecteurs doivent se familiariser avec l'installation qu'ils vont visiter. Ils doivent passer en revue toutes les informations existantes sur l'installation. Ces informations peuvent

comprendre des rapports d'inspection antérieurs, un plan des locaux, des organigrammes, des rapports d'étude, des protocoles d'essai, ainsi qu'un curriculum vitae (CV) du personnel. Ces documents apporteront des renseignements sur :

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

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

Les installations d'essais peuvent être informées de la date et de l'heure d'arrivée des inspecteurs, de l'objectif et de la durée prévue de la visite d'inspection. Les installations d'essais pourront ainsi veiller à ce que le personnel concerné soit présent et que la documentation appropriée soit disponible. Dans les cas où des documents ou dossiers particuliers doivent être examinés, il peut être utile d'en informer l'installation d'essais à l'avance afin que celle-ci puisse les communiquer immédiatement à l'inspecteur au cours de sa visite.

Réunion préliminaire

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

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

- présenter dans leurs grandes lignes l'objet et la portée de leur visite ;
- indiquer la documentation dont ils ont besoin pour procéder à l'inspection de l'installation d'essais, telle que listes des études en cours et terminées, plans des études, modes opératoires normalisés, rapports d'étude, etc. C'est à ce stade qu'il convient de décider de l'accès aux documents pertinents et, le cas échéant, de prendre des dispositions permettant leur reproduction ;
- demander des précisions ou des informations sur la structure administrative (organisation) et le personnel de l'installation ;
- demander des informations sur la conduite d'études qui ne sont pas soumises aux BPL dans les secteurs de l'installation d'essais où sont menées des études de BPL ;
- procéder à une première détermination des parties de l'installation d'essais concernées par l'inspection d'installation d'essais ;
- décrire les documents et spécimens qui seront nécessaires pour l'étude (les études) en cours ou terminée(s) sélectionnée(s) en vue d'une vérification d'étude ;
- indiquer qu'une réunion de clôture aura lieu à la fin de l'inspection.

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

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

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

Organisation et personnel

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

La direction doit être invitée à fournir certains documents, tels que :

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

L'inspecteur doit vérifier, en particulier :

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

Programme d'assurance qualité

OBJET : Déterminer si la direction dispose de systèmes appropriés pour s'assurer que les études sont conduites en accord avec les Principes de BPL.

Le responsable du service Assurance Qualité (ci-après dénommé AQ) doit être invité à faire la démonstration des systèmes et des méthodes prévues pour l'inspection et la vérification de la qualité des études, ainsi que du système utilisé pour enregistrer les

observations effectuées lors de la vérification de la qualité. Les inspecteurs doivent vérifier :

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

Installations

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

L'inspecteur doit vérifier :

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

Soin, logement et confinement des systèmes d'essai biologiques

OBJET : Déterminer si, dans le cas d'études sur les animaux ou d'autres systèmes d'essai biologiques, l'installation d'essais dispose d'un équipement approprié et des conditions suffisantes pour assurer leur soin, leur logement et leur confinement, de

manière à prévenir le stress et autres problèmes qui pourraient affecter les systèmes d'essai et donc la qualité des données.

Une installation d'essais peut réaliser des études nécessitant diverses espèces animales ou végétales ainsi que des systèmes microbiologiques ou d'autres systèmes cellulaires ou infracellulaires. Le type de systèmes d'essai utilisé détermine les aspects relatifs aux soins, au logement et au confinement que l'inspecteur doit vérifier. En se fiant à son jugement, l'inspecteur vérifie selon les systèmes d'essai :

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

Appareils, matériaux, réactifs et spécimens

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

L'inspecteur doit vérifier :

- que les appareils sont propres et en bon état de marche ;
- que des registres ont été tenus sur le fonctionnement, l'entretien, la vérification, l'étalonnage et la validation des équipements et des appareils de mesure (y compris des systèmes informatiques) ;

- que les matériaux et les réactifs chimiques sont correctement étiquetés et stockés à la bonne température et que les dates d'expiration sont respectées. Les étiquettes des réactifs devraient en indiquer l'origine, la nature et la concentration et/ou d'autres informations pertinentes ;
- que l'identification des spécimens précise bien le système d'essai, l'étude effectuée, la nature et la date de prélèvement du spécimen ;
- que les appareils et les matériaux utilisés n'altèrent pas de façon appréciable le système d'essai.

Systèmes d'essai

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

Systèmes d'essai physiques et chimiques

L'inspecteur doit vérifier :

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

Systèmes d'essai biologiques

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

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

- qu'il existe des registres sur l'examen, la quarantaine, la morbidité, la mortalité, le comportement, ainsi que sur le diagnostic et le traitement des affections des systèmes ;
- d'essai animaux et végétaux ou sur d'autres aspects analogues adaptés à chaque système d'essai biologique ;
- que des dispositions sont prévues pour l'élimination satisfaisante des systèmes d'essai à l'issue des essais.

Substances d'essai et de référence

OBJET : Déterminer si l'installation d'essais dispose de procédures destinées :

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

L'inspecteur doit vérifier :

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

Modes opératoires normalisés

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

L'inspecteur doit vérifier :

- que chaque secteur de l'installation d'essais a un accès immédiat à des exemplaires agréés des modes opératoires normalisés appropriés ;

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

Réalisation de l'étude

OBJET : Vérifier qu'il existe des plans d'étude écrits et que les plans et le déroulement des études sont en accord avec les Principes de BPL.

L'inspecteur doit vérifier :

- que le plan d'étude a été signé par le directeur d'étude ;
- que toutes les modifications apportées au plan d'étude ont été signées et datées par le directeur d'étude ;
- lorsqu'il y a lieu, que la date d'agrément du plan de l'étude par le commettant a été enregistrée ;
- que les mesures, les observations et les examens sont réalisés conformément au plan d'étude et aux modes opératoires normalisés appropriés ;
- que les résultats de ces mesures, observations et examens ont été enregistrés de manière directe, rapide, précise et lisible et qu'ils ont été signés (ou paraphés) et datés ;
- que toutes les modifications apportées aux données brutes, y compris à celles mises en mémoire sur ordinateur, ne se superposent pas aux mentions précédentes, indiquent la raison, la date de la modification et l'identité de la personne qui y a procédé ;

- que les données obtenues par ordinateur ou mises en mémoire sont identifiées et que les procédures de sauvegarde ou de protection contre les amendements non autorisés sont appropriés ;
- que les systèmes informatiques utilisés dans le cadre de l'étude sont fiables, exacts et ont été validés ;
- que tous les événements imprévus consignés dans les données brutes ont été étudiés et évalués ;
- que les résultats présentés dans les rapports (provisoires ou finals) de l'étude sont concordants et complets et qu'ils reflètent correctement les données brutes.

Compte rendu des résultats de l'étude

OBJET : Vérifier que les rapports finals sont établis en accord avec les Principes de BPL.

Lorsqu'il examine un rapport final, l'inspecteur doit vérifier :

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

Stockage et conservation des documents

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

L'inspecteur doit vérifier :

- qu'une personne a été désignée comme responsable des archives ;
- les salles « d'archives » servant au stockage des plans d'étude, des données brutes (y compris celles obtenues dans le cadre d'études sur les BPL ayant été interrompues), des rapports finaux, des échantillons et des spécimens, ainsi que des registres sur les qualifications et la formation du personnel ;
- la procédure de consultation du matériel archivé ;
- les procédures qui limitent l'accès aux archives au personnel autorisé et les registres où figure le nom des personnes ayant accès aux données brutes, diapositives, etc. ;
- qu'un inventaire des matériels retirés des archives, ou à l'inverse rentrés est tenu ;
- que les documents et les matériaux sont conservés pendant le temps nécessaire ou approprié et que des mesures sont prises pour éviter qu'ils ne soient perdus ou endommagés par le feu, des conditions ambiantes nocives, etc.

Vérifications d'études

En général, les inspections d'installations d'essais comportent, entre autres, des vérifications d'études qui consistent en des examens d'études en cours ou complétées. Des vérifications d'études particulières sont également souvent requises par les Autorités réglementaires; celles-ci peuvent être effectuées indépendamment d'inspections d'installations d'essais. En raison de la grande diversité des études qui peuvent être ainsi vérifiées, il ne convient de donner que des indications d'ordre général, et les inspecteurs et autres personnes prenant part à la vérification devront toujours exercer leur jugement sur la nature et la portée des examens qu'ils effectueront. Leur but doit être de reconstruire l'étude en comparant le rapport final au plan d'étude, aux modes opératoires normalisés, aux données brutes et autres documents archivés.

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

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

- obtenir le nom, la description des tâches et le résumé de la formation et de l'expérience de certains membres du personnel engagés dans l'étude ou les études, tels que le directeur d'étude et les principaux chercheurs ;
- s'assurer qu'il existe un nombre suffisant de personnes formées dans les domaines se rapportant à l'étude ou aux études entreprises ;
- déterminer les différents appareils ou équipements spéciaux utilisés dans l'étude et examiner les registres relatifs à la calibration, à l'entretien et au service de ces équipements ;
- examiner les registres relatifs à la stabilité des substances d'essai, aux analyses de ces substances et des préparations, aux analyses d'aliments ;
- essayer de déterminer, dans la mesure du possible à travers un entretien, les tâches dévolues à des personnes choisies participant à l'étude, pour savoir si ces personnes ont disposé de suffisamment de temps pour accomplir les tâches qui leur étaient assignées dans le plan d'étude ;
- se procurer des exemplaires de tous les documents décrivant les procédures de contrôle ou faisant partie intégrante de l'étude, notamment :
 - i) le plan de l'étude ;
 - ii) les modes opératoires normalisés en vigueur à l'époque où l'étude a été faite;
 - iii) les registres, carnets de laboratoire, dossiers, fiches de travail, sorties d'imprimante, etc.; la vérification des calculs, le cas échéant; et
 - iv) le rapport final.

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

- le poids corporel des animaux, les quantités d'eau et d'aliments ingérées, la préparation et l'administration des doses, etc. ;
- les observations cliniques et les résultats d'autopsie ;

- les examens biologiques ;
- la pathologie.

Fin de l'inspection ou de la vérification d'étude

Lorsqu'une inspection d'installation d'essais ou une vérification d'étude est achevée, l'inspecteur doit se tenir prêt à discuter ses conclusions avec les représentants de l'installation d'essais et établir un rapport écrit pour les présenter – Rapport d'inspection –, lors d'une réunion de clôture.

L'inspection de toute grande installation révèle généralement un certain nombre d'écarts mineurs par rapport aux Principes de BPL, mais le plus souvent, ces écarts ne sont pas assez graves pour risquer de compromettre la validité des études réalisées par l'installation d'essais. Dans ce cas, l'inspecteur peut légitimement indiquer dans son rapport que l'installation opère en conformité avec les Principes de BPL en accord avec les critères fixés par l'Autorité (nationale) de vérification en matière de BPL. Néanmoins, l'inspecteur doit communiquer à l'installation d'essais le détail des insuffisances ou des anomalies décelées et s'assurer auprès de la direction que des mesures seront prises pour y remédier. L'inspecteur devra éventuellement rendre de nouveau visite à l'installation après un certain temps, afin de vérifier que les mesures nécessaires ont été prises.

Si une vérification d'étude ou une inspection d'installation d'essais fait apparaître un grave écart par rapport aux Principes de BPL, et si l'inspecteur estime que cet écart peut avoir compromis la validité de l'étude vérifiée ou d'autres études réalisées dans l'installation, il doit le notifier à l'Autorité (nationale) de vérification en matière de BPL. Les mesures prises par cette Autorité et/ou l'Autorité réglementaire, le cas échéant, dépendront de la nature et de l'ampleur du manquement au respect des principes ainsi que des dispositions juridiques et/ou administratives figurant dans le Programme de respect des BPL.

Lorsqu'une vérification d'étude a été réalisée à la demande d'une Autorité réglementaire, un compte rendu complet des conclusions doit être établi et adressé à l'Autorité réglementaire concernée par l'intermédiaire de l'Autorité (nationale) compétente de vérification en matière de BPL.

3. DIRECTIVES POUR LA PRÉPARATION DE RAPPORTS D'INSPECTION EN MATIÈRE DE BPL*

Histoire

Sous les auspices de la Commission de l'OCDE sur les bonnes pratiques de laboratoire, un Groupe de travail s'est réuni à Rockville, Maryland, du 21 au 23 septembre 1994, pour mettre au point des directives harmonisées pour la préparation des rapports d'inspection en matière de BPL. Ce Groupe de travail était présidé par M. Paul Lepore de la Food and Drug Administration des États-Unis. Les participants venaient d'autorités nationales chargées de vérifier la conformité aux BPL dans les pays suivants : Allemagne, Canada, États-Unis, France, Norvège, Suisse et Suède. Le Groupe de travail a approuvé d'un commun accord un projet de document visant à donner aux autorités de vérification en matière de BPL des directives sur les informations, relatives à des inspections d'installations d'essais données, susceptibles d'être échangées avec leurs collègues appartenant à d'autres autorités assurant les mêmes tâches.

La Commission sur les BPL a examiné, et modifié, la première version du document établi par le groupe de travail et l'a transmis par la suite à la Réunion conjointe du Groupe des produits chimiques et du Comité de gestion du Programme spécial sur le contrôle des produits chimiques pour approbation en 1995. Il a été déclassifié sous la responsabilité du Secrétaire général.

Introduction

Un des objectifs des travaux de la Commission de l'OCDE sur les bonnes pratiques de laboratoire est de faciliter le partage d'informations émanant des programmes de vérification du respect des BPL appliqués par les pays membres. Cet objectif nécessite davantage que la promulgation des principes de BPL à mettre en application et la conduite d'inspections par l'autorité nationale de vérification. Il faut aussi que les rapports d'inspections soient établis de façon constructive et cohérente. Les Directives pour la préparation de rapports d'inspection en matière de BPL, établies par la Commission sur les BPL, énoncées ci-après proposent des éléments et/ou des concepts susceptibles d'aboutir à la rédaction d'un rapport utile après inspection et vérification d'étude. Les pays membres peuvent se servir de ces directives en les incorporant à leurs programmes de vérification de la conformité.

Têtes de chapitre d'un rapport

Il y a beaucoup de façons acceptables de présenter un rapport d'inspection, mais l'essentiel est de s'assurer qu'il contienne les informations requises et réponde aux attentes de l'Autorité réglementaire. En général, un rapport comporte un résumé, une

* N° 9 dans la Série OCDE sur les Principes de BPL et la vérification du respect de ces principes.

introduction, le corps du texte, une synthèse finale et des annexes. Toutes les informations figurant sous ces titres doivent donner une idée précise de la façon dont l'installation d'essais respecte les Principes de BPL et posséder la qualité de tout compte rendu d'étude qui pourrait avoir été vérifié.

On peut trouver les informations suivantes sous les diverses têtes de chapitre :

1. **Résumé**

Le résumé du rapport doit venir en premier et donner des informations générales sur l'installation d'essais, indiquer la catégorie d'inspection qui a été effectuée, les écarts par rapport aux Principes de BPL qui ont été constatés et les explications qui ont été données par le personnel de l'installation pour les écarts relevés. Suivant les pratiques nationales, le rapport peut donner des indications sur le niveau de conformité du laboratoire constaté par les inspecteurs.

2. **Introduction**

L'introduction peut comporter une partie ou la totalité des éléments suivants :

- 2.1. L'objectif et un rappel global de l'inspection, notamment la compétence juridique des inspecteurs et les normes de qualité sur lesquelles l'inspection se fonde.
- 2.2. L'identité des inspecteurs et les dates de l'inspection.
- 2.3. La description de la catégorie de l'inspection (installation, vérification d'étude, etc.).
- 2.4. L'identification de l'installation d'essais, notamment la personne morale, l'adresse postale et la ou les personnes à contacter (avec numéros de téléphone et de télécopie).
- 2.5. La description de l'installation d'essais, précisant les catégories de substances d'essai utilisées et d'essais réalisés, et donnant des informations sur l'agencement matériel et sur le personnel.
- 2.6. La date de la précédente inspection en matière de BPL, le niveau de conformité aux BPL qui en a résulté, ainsi que toute modification connexe apportée depuis à l'installation d'essais.

3. **Corps du texte**

Le corps du texte du rapport doit contenir une description complète et objective des observations effectuées et des activités poursuivies au cours de l'inspection. En général, les informations figurant dans cette partie doivent correspondre aux rubriques des Principes de BPL, selon la liste suivante :

- 3.1. Organisation et personnel
- 3.2. Programme d'assurance qualité
- 3.3. Installations
- 3.4. Appareils, réactifs, matériaux et spécimens
- 3.5. Systèmes d'essai
- 3.6. d'essai et de référence
- 3.7. Modes opératoires normalisés
- 3.8. Réalisation de l'étude

3.9. Compte rendu des résultats de l'étude

3.10. Stockage et conservation des documents

Les écarts par rapport aux Principes de BPL doivent être justifiés par des documents (tels que photocopies, photographies, échantillons d'essai, etc.). Toute cette documentation doit être référencée, analysée, dans le corps du texte et jointe dans les annexes.

Lorsqu'une étude a été retenue pour vérification, le rapport d'inspection doit décrire la procédure adoptée pour effectuer la vérification, avec une description de la partie des données ou de l'étude qui a effectivement été examinée. Tout constat au cours de la vérification doit être décrit dans le corps du texte, et les éléments à l'appui joints dans les annexes.

4. Synthèse finale

À la fin d'une inspection/vérification d'étude, l'équipe d'inspection et les responsables de la gestion de l'installation d'essais doivent tenir une conférence de clôture au cours de laquelle ils peuvent débattre les écarts par rapport aux BPL observés durant l'inspection/vérification d'étude. Pendant cette conférence, si le droit administratif national le permet, il est présenté une liste d'observations décrivant les écarts par rapport aux BPL, lorsque des écarts ont été observés. La synthèse finale doit être résumée dans cette partie du texte.

Le rapport doit indiquer la date et l'heure de la conférence de clôture, le nom des personnes présentes (équipe d'inspection, personnel de l'installation et autres), avec leurs attributions. Il doit aussi résumer succinctement les écarts par rapport aux BPL constatés par l'équipe d'inspection au cours de sa visite de l'installation et/ou des vérifications d'étude. Les réponses des représentants de l'installation aux remarques de l'équipe d'inspection doivent aussi être consignées.

Au cas où une liste écrite d'observations a été fournie, les responsables de l'installation d'essais devront accuser réception des constats des inspecteurs et s'engager à prendre des mesures correctives.

Si un reçu pour les documents emportés par l'équipe d'inspection a été établi et signé par un responsable de l'installation, la personne à qui le reçu des documents a été remis doit être identifiée. Une copie du reçu doit figurer dans les annexes.

5. Annexes

Les annexes doivent contenir des copies des documents évoqués dans le rapport. Ces documents peuvent être :

- des organigrammes de l'installation ;
- le calendrier prévu pour l'inspection ;
- la liste des modes opératoires normalisés qui ont fait l'objet de démonstrations pendant l'inspection ;
- la liste des écarts qui ont été observés ;
- des photocopies à l'appui des écarts observés ;

Autres informations

En plus des informations précédemment indiquées, les rapports peuvent contenir d'autres rubriques et informations si besoin est ou si le programme de vérification de conformité en vigueur dans un pays membre donné l'exige. Par exemple, le rapport d'inspection peut traiter de la correction des carences constatées lors d'inspections précédentes ou de toute mesure corrective prise au cours de la présente inspection. D'autres rapports d'inspection peuvent comporter une page de couverture contenant des informations descriptives qui illustrent succinctement l'inspection. Dans d'autres cas, on pourrait estimer utile d'avoir une table des matières, surtout lorsqu'il s'agit de l'inspection d'une installation vaste et complexe, afin de répertorier, d'indexer et d'identifier les informations figurant dans le rapport. Certains rapports comportent une partie « conclusion » qui attribue à l'installation d'essais un classement de niveau de conformité suivant le verdict des inspecteurs. Quelles qu'elles soient, toutes ces informations sont acceptables.

Approbation

Les rapports doivent être signés et datés par l'inspecteur principal et par les autres inspecteurs en fonction de leurs responsabilités.

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

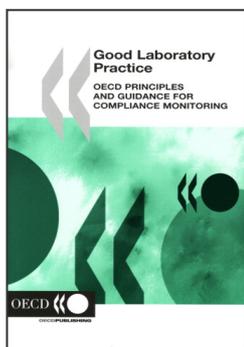
<i>Chapitre 1.</i> Document de consensus	27
1. Assurance qualité et les principes de bonnes pratiques de laboratoire	28
2. Respect des principes des bonnes pratiques de laboratoire par les fournisseurs d'équipements de laboratoire	36
3. Application des principes des bonnes pratiques de laboratoire aux 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), « Orientations à l'intention des autorités de vérification en matière de BPL », dans *Good Laboratory Practice : OECD Principles and Guidance for Compliance Monitoring*, Éditions OCDE, Paris.

DOI: <https://doi.org/10.1787/9789264014107-5-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.