

DIFFUSION GÉNÉRALE

OCDE/GD(95)67

SERIE OCDE

**LES PRINCIPES DE BONNES PRATIQUES DE LABORATOIRE ET LA VERIFICATION DU
RESPECT DE CES PRINCIPES
NUMÉRO 3 (RÉVISÉ)**

**ORIENTATIONS A L'INTENTION DES AUTORITES DE VERIFICATION
EN MATIERE DE BPL
DIRECTIVES REVISEES POUR LA CONDUITE D'INSPECTIONS DE LABORATOIRES ET
DE VERIFICATION D'ETUDES
MONOGRAPHIE SUR L'ENVIRONNEMENT NO. 111**

ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES

Paris 1995

DOCUMENT DISPONIBLE SUR OLIS EN TOTALITÉ, DANS SON FORMAT D'ORIGINE

SERIE OCDE

LES PRINCIPES DE BONNES PRATIQUES DE LABORATOIRE ET
LA VERIFICATION DU RESPECT DE CES PRINCIPES

Numéro 3 (Révisé)

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

**DIRECTIVES REVISEES
POUR LA CONDUITE D'INSPECTIONS
DE LABORATOIRES ET
DE VERIFICATIONS D'ETUDES**

MONOGRAPHIE SUR L'ENVIRONNEMENT NO. 111

Direction de l'Environnement

ORGANISATION DE CO-OPERATION ET DE DEVELOPPEMENT ECONOMIQUES

Paris 1995

Copyright OCDE, 1995

Les demandes de reproduction ou de traduction doivent être adressées à : M. Le Chef du Service des Publications, OCDE, 2 rue André-Pascal, 75775 Paris Cédex 16, France.

AVANT-PROPOS

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 laboratoire¹ font partie intégrante, l'OCDE a été chargée d'entreprendre des activités visant "à faciliter la mise en oeuvre 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 oeuvre 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 oeuvre 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 Etats-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 1982.² Les Directives actuelles ont été publiées pour la première fois en 1988 dans le Rapport final du Groupe de travail.³ 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 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

¹ Voir *Les Principes de l'OCDE de bonnes pratiques de laboratoire* (no. 1 dans cette série OCDE sur les Principes de BPL et la vérification du respect de ces Principes).

² *Les bonnes pratiques de laboratoire dans les essais des produits chimiques*, OCDE, 1982, épuisé.

³ *Rapport final du groupe de travail sur la reconnaissance mutuelle de la mise en conformité aux bonnes pratiques de laboratoire*, Monographie de l'OCDE sur l'environnement no. 15, mars 1988.

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)].

La première partie de ce document comporte les Directives pour la conduite d'inspections de laboratoires et de vérifications d'études telles qu'elles sont apparues dans l'Acte du Conseil de 1989 [C(89)87(Final)] et révisées par le Conseil en 1995 [C(95)8(Final)]. Le texte de l'Acte du Conseil de 1989 est reproduit dans la deuxième partie.

Le présent document annule et remplace la monographie sur l'environnement no. 47 intitulée "Directives pour la conduite d'inspections de laboratoires et de vérifications d'études", publiée en 1992.

TABLE DES MATIERES

Première partie :	Directives révisées pour la conduite d'inspections de laboratoires et de vérifications d'études	9
Deuxième partie :	Décision-recommandation du Conseil sur le respect des principes de bonnes pratiques de laboratoire	23

PREMIERE PARTIE :

**DIRECTIVES REVISEES POUR LA CONDUITE
D'INSPECTIONS D'INSTALLATIONS D'ESSAIS ET
DE VERIFICATIONS D'ETUDES⁴**

(telles que révisées par le Conseil, le 9 mars 1995)

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).

DEFINITIONS

Les définitions de termes dans les "Principes de l'OCDE de bonnes pratiques de laboratoire"⁵ [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"⁶ [l'Annexe I à la Décision-Recommandation du Conseil C(89)87(Final)] s'appliquent au présent document.

⁴ Les *Directives révisées pour la conduite d'inspections de laboratoires et de vérification d'études* figurent dans la révision de l'Annexe II à la Décision-Recommandation du Conseil sur le respect des Principes de bonnes pratiques de laboratoire [C(89)87(Final) and C(95)8(Final)]. Pour le texte de cet Acte du Conseil, voir page 23 de cette publication.

⁵ Voir *Les Principes de l'OCDE de bonnes pratiques de laboratoire* (numéro 1 dans cette série OCDE sur les Principes de BPL et la vérification du respect de ces principes).

⁶ Voir *Guides révisés pour les systèmes de vérification du respect des bonnes pratiques de laboratoire* (No. 2 (révisé) dans cette série OCDE sur les Principes de BPL et la vérification du respect de ces Principes).

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.

PROCEDURES D'INSPECTION

Pré-inspection

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 pré-inspection 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. A 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 (provisaires 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.

VERIFICATIONS D'ETUDES

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 VERIFICATION D'ETUDE

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.

DEUXIEME PARTIE :

DECISION-RECOMMANDATION DU CONSEIL sur le respect des principes de bonnes pratiques de laboratoire [C(89)87(Final)]

(adoptée par le Conseil lors de sa 717^{ème} session le 2 octobre 1989)

Le Conseil,

Vu les articles 5 a) et 5 b) de la Convention relative à l'Organisation de Coopération et de Développement Economiques, en date du 14 décembre 1960 ;

Vu la Recommandation du Conseil, en date du 7 juillet 1977, fixant les lignes directrices pour la procédure et les éléments nécessaires à l'évaluation des effets potentiels des produits chimiques sur l'homme et dans l'environnement [C(77)97(Final)] ;

Vu la Décision du Conseil, en date du 12 mai 1981, relative à l'acceptation mutuelle des données pour l'évaluation des produits chimiques [C(81)30(Final)] et, en particulier, la Recommandation invitant les pays Membres, lors d'essais de produits chimiques, à appliquer les Principes de l'OCDE de bonnes pratiques de laboratoire, présentés dans l'Annexe 2 à cette Décision ;

Vu la Recommandation du Conseil du 26 juillet 1983 relative à la reconnaissance mutuelle de la mise en conformité aux bonnes pratiques de laboratoire [C(83)95(Final)] ;

Vu les conclusions de la troisième Réunion à haut niveau du Groupe des produits chimiques (OCDE, Paris, 1988) ;

Considérant la nécessité d'assurer que les données d'essais sur des produits chimiques fournies aux autorités responsables à des fins d'évaluation et pour d'autres utilisations liées à la protection de la santé humaine et de l'environnement, sont de haute qualité, valides et fiables ;

Considérant la nécessité de réduire autant que possible la répétition des essais de produits chimiques et donc d'utiliser de façon plus efficace le nombre limité de laboratoires et de spécialistes et de diminuer le nombre d'animaux utilisés dans les essais ;

Considérant que la reconnaissance de ces systèmes de vérification du respect des bonnes pratiques de laboratoire facilitera l'acceptation mutuelle des données et de ce fait, limitera la répétition d'essais de produits chimiques ;

Considérant que la reconnaissance de ces systèmes de vérification repose sur la compréhension des systèmes établis dans le pays Membre où les données sont obtenues et sur la confiance à leur accorder ;

Considérant que des approches harmonisées de la vérification faciliteraient considérablement l'établissement de la confiance nécessaire que les systèmes établis dans d'autres pays doivent inspirer ;

Sur la proposition de la Réunion conjointe du Comité de gestion du Programme spécial sur le contrôle des produits chimiques et du Groupe des produits chimiques, approuvée par le Comité de l'environnement ;

PARTIE I

Principes de BPL et vérification du respect de ces principes

1. DECIDE : les pays Membres dans lesquels, à des fins d'évaluation liée à la protection de la santé et de l'environnement, des essais de produits chimiques sont réalisés conformément à des principes de bonnes pratiques de laboratoire compatibles avec les Principes de l'OCDE de bonnes pratiques de laboratoire tels qu'ils sont présentés dans l'Annexe 2 de la Décision du Conseil C(81)30(Final) (ci-après dénommés "Principes de BPL"),

- i) instituent au niveau national des systèmes de vérification du respect des Principes de BPL, fondés sur des inspections de laboratoire et sur des vérifications d'études ;
- ii) désignent une ou plusieurs autorités pour remplir les fonctions requises par ces systèmes de vérification ; et
- iii) exigent de la direction des laboratoires qu'elle produise, le cas échéant, une déclaration établissant qu'un essai a été effectué conformément aux Principes de BPL et à toutes autres dispositions contenues dans les réglementations ou les procédures administratives nationales relatives aux bonnes pratiques de laboratoire.

2. RECOMMANDE que les pays Membres, en instituant en en mettant en oeuvre des systèmes de vérification du respect des Principes de BPL, se conforment aux "Guides pour les systèmes de vérification du respect des bonnes pratiques de laboratoire" et aux "Directives pour la conduite d'inspections de laboratoire et de vérifications d'études", figurant respectivement aux Annexes I et II qui font partie intégrante de la présente Décision-Recommandation.⁷

PARTIE II

Reconnaissance, entre pays Membres, du respect des BPL

1. DECIDE : Les pays Membres reconnaissent l'assurance donnée par un autre pays Membre que les données d'essais ont été obtenues conformément aux Principes de BPL, si cet autre pays Membre se conforme à la Partie I ci-dessus et à la Partie II, paragraphe 2, ci-dessous.

2. DECIDE : Les pays Membres, à des fins de reconnaissance de l'assurance dont il est question au paragraphe 1 ci-dessus :

- i) désignent une ou plusieurs autorité(s) chargée(s) d'assurer la liaison sur le plan international et de remplir d'autres fonctions liées à la reconnaissance, telles que celles

⁷ La révision de l'Annexe I à l'Acte du Conseil [présentée dans C(95)8(Final)] figure dans les *Guides révisés pour les systèmes de vérification du respect des bonnes pratiques de laboratoire*, numéro 2 (révisé) de cette série OCDE sur les Principes de BPL et la vérification du respect de ces Principes (Monographie sur l'environnement No. 110). L'on trouvera la révision de l'Annexe II dans la première partie de cette publication.

mentionnées dans la présente Partie et dans les Annexes à la présente Décision-Recommandation ;

- ii) échangent avec d'autres pays Membres des informations utiles relatives à leurs systèmes de vérification, conformément aux orientations figurant à l'Annexe III⁸, qui fait partie intégrante de la présente Décision-Recommandation ; et
- iii) mettent en place des procédures permettant, si cela est justifié, que des informations concernant le respect des BPL par un laboratoire situé sur leur territoire (y compris des informations concernant un essai particulier) puissent être obtenues par un autre pays Membre.

3. DECIDE : La Recommandation du Conseil relative à la reconnaissance mutuelle de la mise en conformité aux bonnes pratiques de laboratoire [C(83)95(Final)] est abrogée.

PARTIE III

Activités futures de l'OCDE

1. CHARGE le Comité de l'environnement et le Comité de gestion du Programme spécial sur le contrôle des produits chimiques 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 II⁹ 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.
2. CHARGE le Comité de l'environnement et le Comité de gestion du Programme spécial sur le contrôle des produits chimiques de mener un programme de travail destiné à faciliter la mise en oeuvre de la présente Décision-Recommandation, et de s'assurer que les questions techniques et administratives associées à l'application des Principes de BPL et à la mise en oeuvre de systèmes de vérification du respect de ces bonnes pratiques de laboratoire, font l'objet d'un échange continu d'informations et d'expériences.
3. CHARGE le Comité de l'environnement et le Comité de gestion du Programme spécial sur le contrôle des produits chimiques d'examiner les actions entreprises par les pays Membres en application de la présente Décision-Recommandation.

⁸ La révision de l'Annexe III à l'Acte du Conseil [*Orientations révisées pour l'échange d'informations concernant les programmes nationaux de vérification du respect des Principes de bonnes pratiques de laboratoire*], présentée dans C(95)8(Final), figure également dans les *Guides révisés pour les systèmes de vérification du respect des bonnes pratiques de laboratoire*, numéro 2 (révisé) dans cette série OCDE sur les Principes de bonnes pratiques de laboratoire et la vérification du respect de ces principes, pages 23 à 25 (Monographie sur l'environnement No. 110).

⁹ Voir note 7, page 22.