

Non classifié

ENV/JM/MONO(99)23



Organisation de Coopération et de Développement Economiques
Organisation for Economic Co-operation and Development

OLIS : 27-Oct-1999
Dist. : 28-Oct-1999

Or. Ang.

PARIS

**DIRECTION DE L'ENVIRONNEMENT
REUNION CONJOINTE DU COMITE SUR LES PRODUITS CHIMIQUES ET
DU GROUPE DE TRAVAIL SUR LES PRODUITS CHIMIQUES**

**Série sur les Principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire
et Vérification du Respect de ces Principes
Numéro 7 (version révisée)**

**Document de consensus sur les BPL
APPLICATION DES PRINCIPES DE BPL AUX ETUDES A COURTE TERME**

83516

Document complet disponible sur OLIS dans son format d'origine
Complete document available on OLIS in its original format

ENV/JM/MONO(99)23
Non classifié

Or. Ang.

DOCUMENT DE CONSENSUS REVISE

SERIE OCDE

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

Numéro 7 (version révisée)

Document de consensus sur les BPL

**APPLICATION DES PRINCIPES DE BPL AUX
ETUDES A COURT TERME**

Direction de l'environnement

ORGANISATION DE CO-OPERATION ET DE DEVELOPPEMENT ECONOMIQUES

Paris 1999

AVANT-PROPOS

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

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

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

Note du Groupe de travail de l'OCDE sur les BPL relative au Document de consensus révisé portant sur l'application des Principes de BPL aux études à court terme.

(approuvé par la Réunion conjointe du Comité des produits chimiques et du Groupe de travail sur les produits chimiques en août 1999)

Les Principes de BPL correspondent à des orientations générales qui ont été, à l'origine, principalement établies dans le but de définir les modalités à suivre pour planifier les études de toxicité chronique, les conduire et en diffuser les résultats. Avec l'extension du champ d'application des BPL à d'autres types d'études pouvant différer notablement des études de toxicité chronique, il devient nécessaire d'interpréter l'application des Principes de BPL à ces domaines particuliers.

L'un des domaines pour lesquels une interprétation complémentaire de l'application des Principes de BPL peut s'avérer indispensable est celui des « études à court terme ». Les Principes révisés de l'OCDE et le présent Document de consensus révisé fournissent des indications supplémentaires dans ce domaine. Cependant, l'expression « études à court terme » désigne une si grande diversité de types d'études qu'il s'est révélé impossible de parvenir à une définition qui soit pertinente, globale et sans ambiguïté mais néanmoins concise. Les travaux menés à l'OCDE n'ont pas permis de se mettre d'accord sur une définition précise ni même sur une liste exhaustive des essais à court terme.

Dans les Principes révisés de l'OCDE relatifs aux BPL, les études à court terme sont simplement définies comme des « études de courte durée réalisées avec des techniques courantes, largement utilisées » - définition qui laisse l'expression « de courte durée » ouverte à l'interprétation. Eu égard à la grande diversité des études concernées, il n'a pas été possible de d'associer l'adjectif « court » à une durée d'étude déterminée, ce qui aurait permis de définir avec précision et de façon complète une étude à court terme. La raison en est que ce qui peut être tenu pour « court » dans le cadre d'études biologiques ne l'est pas nécessairement dans celui d'une étude physico-chimique. C'est pourquoi il est recommandé, lors de l'application des dispositions relatives aux études à court terme, d'établir une distinction entre les études biologiques et les études physico-chimiques.

Pour les raisons évoquées ci-dessus, le Groupe de travail de l'OCDE sur les BPL a jugé plus utile de prendre en considération les caractéristiques du déroulement d'une étude qui permettent de la classer parmi les « études à court terme ». Ces caractéristiques sont notamment la durée des phases critiques, la fréquence avec laquelle ces études sont menées et la complexité du système d'essai, ainsi que les tâches courantes du personnel impliqué, qui sera d'autant plus important qu'augmentera la fréquence des études entreprises. Il est admis qu'il faudra faire appel au bon sens pour définir les études pouvant être considérées comme des « études à court terme », telles qu'évoquées ci-dessus.

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|---|----|
| AVANT-PROPOS | 4 |
| DOCUMENT DE CONSENSUS SUR LES BPL | 7 |
| APPLICATION DES PRINCIPES DE BONNES PRATIQUES DE LABORATOIRE AUX ETUDES A COURTE TERME | 7 |
| Généralités | 7 |
| NOTES RELATIVES AUX PRINCIPES REVISES DE BPL..... | 8 |
| II.1 <u>ORGANISATION ET PERSONNEL DE L'INSTALLATION D'ESSAI</u> | 8 |
| II.2 <u>PROGRAMME D'ASSURANCE QUALITE</u> | 8 |
| II.3. <u>INSTALLATIONS</u> | 10 |
| II.4 <u>APPAREILS, MATERIAUX ET REACTIFS</u> | 10 |
| II.5 <u>SYSTEMES D'ESSAIS</u> | 11 |
| II.6 <u>ELEMENTS D'ESSAI ET DE REFERENCE</u> | 12 |
| II.7 <u>MODES OPERATOIRES NORMALISES</u> | 13 |
| II.8. <u>REALISATION DE L'ETUDE</u> | 13 |
| II.9 <u>ETABLISSEMENT DU RAPPORT SUR LES RESULTATS DE L'ETUDE</u> | 15 |

DOCUMENT DE CONSENSUS SUR LES BPL

APPLICATION DES PRINCIPES DE BONNES PRATIQUES DE LABORATOIRE AUX ETUDES A COURTE TERME

Généralités

Les principes de l'OCDE relatifs aux bonnes pratiques de laboratoire (Principes de BPL) ont une portée générale et ne visent pas particulièrement un type ou un domaine d'essai déterminé. La vérification du respect de ces principes dans les pays Membres de l'OCDE a surtout porté, à l'origine, sur les études de toxicité à long terme. Bien qu'elles soient soumises aux Principes de BPL de l'OCDE, les études à court terme posent aux responsables des laboratoires et aux autorités chargées du respect de ces Principes des problèmes particuliers liés à l'existence de modalités et de techniques spécifiques.

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

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

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

NOTES RELATIVES AUX PRINCIPES REVISES DE BPL

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

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

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

II.1.2.g) (La direction de l'installation d'essai doit) vérifier que, pour chaque étude, une personne possédant les qualifications, la formation et l'expérience requises soit nommée Directeur de l'étude par la direction, avant le début de l'étude....

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

II.2 PROGRAMME D'ASSURANCE QUALITE

II.2.1. Généralités

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

[NOTE 1] : L'appellation de « programme d'assurance qualité » correspond, dans le présent document, à la définition retenue pour les Principes de BPL élaborés par l'OCDE et repris dans le Document de consensus sur les BPL intitulé *Assurance qualité et BPL*¹. Dans le cas des études physicochimiques, il est admis que d'autres normes publiées (la série des normes ISO 9000, par exemple) attribuent un sens différent à « l'assurance qualité ».

1. Série OCDE sur les Principes de bonnes pratiques de laboratoire et la vérification du respect de ces principes, n°4, *Assurance qualité et BPL*, Paris, 1992 (révisé en 1999).

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

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

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

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

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

II.2.2.1. Le personnel chargé de l'assurance qualité est responsable des tâches suivantes, dont la liste n'est pas limitative :

- a) conserver des copies de tous les plans d'étude et modes opératoires normalisés approuvés qui sont utilisés dans l'installation d'essai et avoir accès à un exemplaire à jour du schéma directeur ;
- b) vérifier que le plan de l'étude contient les informations nécessaires au respect des présents Principes de bonnes pratiques de laboratoire. Cette vérification devra être étayée par des documents ;
- c) procéder à des inspections afin de déterminer si toutes les études se déroulent conformément aux présents Principes de Bonnes pratiques de laboratoire. Des inspections doivent également établir si des plans d'étude et des modes opératoires normalisés ont été mis à la disposition du personnel d'étude et sont respectés.

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

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

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

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

II.3. INSTALLATIONS

II.3.1. Généralités

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

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

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

II.4 APPAREILS, MATERIAUX ET REACTIFS

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

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

II.5 SYSTEMES D'ESSAIS

II.5.1. *Physiques et chimiques*

[NOTE] : Les conditions requises au titre des « systèmes d'essais physiques et chimiques » dans la section II.5.1.1 des Principes révisés de l'OCDE relatifs aux BPL et les obligations liées aux « appareils » dans la section II.4.1 font double emploi. Ces recoupements n'ont, semble-t-il, aucune conséquence pratique pour les études considérées. Les appareils utilisés dans un système d'essai physique et chimique doivent être régulièrement inspectés, nettoyés, entretenus et étalonnés, conformément aux modes opératoires normalisés précisés ci-dessus (section II.4 des Principes révisés de BPL).

II.5.2. *Biologiques*

II.5.2.1. Il faut créer et maintenir des conditions convenables pour le stockage, le logement, la manipulation et l'entretien des systèmes d'essai biologiques, afin de s'assurer de la qualité des données.

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

II.5.2.3. Il faut tenir des registres mentionnant l'origine, la date d'arrivée et l'état à l'arrivée des systèmes d'essai.

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

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

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

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

de déterminer et de consigner l'origine, la souche et l'entretien du système d'essai pour les études *in vitro*.

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

[NOTE 3] : Confinement des systèmes d'essai : pour les études biologiques à court terme, le confinement des systèmes d'essai animaux ou végétaux ne s'impose pas toujours. Les modes opératoires normalisés relatifs aux installations d'essai doivent définir le système en vue de l'évaluation de son état sanitaire (historique de la colonie et informations sur le fournisseur, observations, évaluation sérologique, etc.) et d'actions ultérieures.

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

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

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

II.6 ELEMENTS D'ESSAI ET DE REFERENCE

II.6.2. Caractérisation

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

II.7 MODES OPERATOIRES NORMALISES

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

II.8. REALISATION DE L'ETUDE

II.8.1. *Plan de l'étude*

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

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

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

Les informations propres aux études ajoutées à ces plans (précisions sur l'élément d'essai et date du commencement des expériences, par exemple) doivent alors faire l'objet d'un document complémentaire simplement daté et signé par le directeur désigné pour l'étude considérée. Le document regroupant le plan type général et les informations complémentaires propres à l'étude considérée constitue le plan de l'étude. Il importe que ces informations complémentaires soient fournies rapidement à la direction de l'installation d'essai et au personnel chargé de l'assurance qualité.

II.8.2. Contenu du plan de l'étude

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

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

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

- a) un titre descriptif ;
- b) un exposé précisant la nature et l'objet de l'étude ;

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

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

II.8.2.5. *Points particuliers (lorsqu'il y a lieu)*

- a) la justification du choix du système d'essai.
- b) la caractérisation du système d'essai, c'est-à-dire l'espèce, la race, la variété, l'origine, le nombre d'individus, la gamme de poids, le sexe, l'âge et autres informations pertinentes ;
- c) la méthode d'administration et les raisons de son choix ;
- d) les taux de dose et/ou les concentrations, ainsi que la fréquence et la durée de l'administration ou de l'application .

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

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

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

II.9 ETABLISSEMENT DU RAPPORT SUR LES RESULTATS DE L'ETUDE

II.9.1. Généralités

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

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

II.9.2. Contenu du rapport final

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

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

II.9.2.1. *Identification de l'étude et des éléments d'essai et de référence*

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

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

II.9.2.4. *Déclaration*

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

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