

MEMORIAL
Journal Officiel
du Grand-Duché de
Luxembourg



MEMORIAL
Amtsblatt
des Großherzogtums
Luxemburg

RECUEIL DE LEGISLATION

A — N° 124

20 septembre 1999

Sommaire

BONNES PRATIQUES DE LABORATOIRE

Règlement grand-ducal du 15 septembre 1999 concernant l'inspection et la vérification des bonnes pratiques de laboratoire	page 2258
Règlement grand-ducal du 15 septembre 1999 relatif à l'application des principes de bonnes pratiques de laboratoire et au contrôle de leur application pour les essais sur les substances chimiques	2270

Règlement grand-ducal du 15 septembre 1999 concernant l'inspection et la vérification des bonnes pratiques de laboratoire.

Nous JEAN, par la grâce de Dieu, Grand-Duc de Luxembourg, Duc de Nassau;

Vu la loi modifiée du 15 juin 1994

- relative à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses ,
- modifiant la loi du 11 mars 1981 portant réglementation de la mise sur le marché et de l'emploi de certaines substances et préparations dangereuses ;

Vu la directive 88/320/CEE du Conseil du 7 juin 1988 concernant l'inspection et la vérification des bonnes pratiques de laboratoires (BPL) ;

Vu la directive 1999/12/CE de la Commission du 8 mars 1999 portant deuxième adaptation au progrès technique de l'annexe de la directive 88/320/CEE du Conseil, concernant l'inspection et la vérification des bonnes pratiques de laboratoire (BPL) ;

Vu l'avis de la Chambre des métiers ;

Vu l'avis de la Chambre de commerce ;

Notre Conseil d'Etat entendu ;

Sur le rapport de Notre ministre de l'Environnement, de Notre ministre de l'Agriculture, de la Viticulture et du Développement Rural, de Notre ministre de la Santé et de la Sécurité Sociale et de Notre ministre du Travail et de l'Emploi et après délibération du Gouvernement en Conseil ;

Arrêtons:

Art. 1^{er}. Tout laboratoire d'essai effectuant à des fins réglementaires des essais non cliniques sur des produits chimiques, destinés à l'évaluation des effets de ces produits sur l'homme, les animaux et l'environnement, et déclarant appliquer pour ces essais les bonnes pratiques de laboratoire, est soumis au contrôle de conformité aux bonnes pratiques de laboratoire.

Aux fins du présent règlement grand-ducal, les bonnes pratiques de laboratoire sont définies par le règlement grand-ducal du 15 septembre 1999 relatif à l'application des principes de bonnes pratiques de laboratoire et au contrôle de leur application pour les essais sur les substances chimiques.

Art. 2. Le contrôle prévu par l'article 1^{er}, comporte en particulier l'inspection des laboratoires et la vérification d'études effectuées pour évaluer la conformité aux bonnes pratiques de laboratoire.

Les autorités chargées de ce contrôle sont, conformément à leurs attributions légales respectives, l'Administration de l'environnement, le Laboratoire national de santé, l'Inspection du travail et des mines et l'Administration des services techniques de l'agriculture.

Art. 3. Le contrôle s'effectue conformément aux dispositions de l'annexe du présent règlement.

Art. 4. Les informations commercialement sensibles et les autres informations confidentielles auxquelles les autorités compétentes ont accès du fait de leurs activités de contrôle de conformité aux principes de bonnes pratiques de laboratoire ne peuvent être communiquées qu'à la Commission européenne et aux autorités nationales compétentes, ainsi qu'à l'organisme finançant un laboratoire ou une étude et directement concerné par une inspection ou une vérification d'études déterminée.

Art. 5. Le règlement grand-ducal modifiée du 30 juin 1989 portant application de la directive 88/320/CEE du Conseil du 7 juin 1988 concernant l'inspection et la vérification des bonnes pratiques de laboratoire est abrogé.

Art. 6. Notre ministre de l'Environnement, Notre ministre de l'Agriculture, de la Viticulture et du Développement rural, Notre ministre de la Santé et de la Sécurité Sociale et Notre ministre du Travail et de l'Emploi sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent règlement qui sera publié au Mémorial.

Le ministre de l'Environnement,
Charles Goerens

*Le ministre de l'Agriculture, de la Viticulture
et du Développement rural.*
Fernand Boden

*Le ministre de la Santé
et de la Sécurité Sociale,*
Carlo Wagner

Le ministre du Travail et de l'Emploi,
François Biltgen

Palais de Luxembourg, le 15 septembre 1999.

Pour le Grand-Duc:
Son Lieutenant-Représentant
Henri
Grand-Duc héritier

ANNEXE

Les dispositions pour l'inspection et la vérification des BPL qui figurent aux parties A et B sont celles qui figurent respectivement aux annexes I (Guides pour les systèmes de vérification du respect des bonnes pratiques de laboratoire) et II (Directives pour la conduite d'inspections d'installation d'essais et de vérifications d'études) de la décision-recommandation du Conseil de l'OCDE sur la conformité aux principes de bonnes pratiques de laboratoire [C(89)87 (Final)] du 2 octobre 1989, telles que révisées par la décision du Conseil de l'OCDE modifiant les annexes de la décision-recommandation du Conseil sur le respect des principes de bonnes pratiques de laboratoire [C(95)8 (Final)] du 9 mars 1995.

PARTIE A

GUIDES RÉVISÉS POUR LES SYSTEMES DE VERIFICATION DU RESPECT DES BONNES PRATIQUES DE LABORATOIRE

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. Cette partie de l'annexe a pour objet de fournir aux États membres 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 États 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 États 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 alinéas suivants valent, le cas échéant, pour chacune de ces autorités et chaque programme de mise en conformité.

Définitions

Les définitions des termes données dans les «principes de l'OCDE de bonnes pratiques de laboratoire» adoptés par l'article 1er de la directive 87/18/CEE du Conseil (i) 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 qu'ils sont adoptés par l'article 1er de la directive 87/18/CEE.
- **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 État 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 État 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 État 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 États 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, aux textes normatifs (règlements, codes d'usage, par exemple), aux manuels d'inspection, aux notes d'orientation, à la 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 États 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:

- a) du nombre d'installations d'essais incluses dans le programme (national) de respect des BPL;
- b) de la périodicité à laquelle le degré de conformité des installations d'essais doit être évalué;
- c) du nombre et de la complexité des études entreprises par ces installations d'essais;
- d) 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:

- a) 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;
 - b) 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 de l'OCDE 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 ses 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 États 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:

- a) 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);
- b) 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 les 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 la partie B de cette annexe,

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

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

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

Les États 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 de l'OCDE

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 les 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 les 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 les 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.

PARTIE B

DIRECTIVES RÉVISÉES POUR LA CONDUITE D'INSPECTIONS D'INSTALLATIONS D'ESSAIS ET DE VÉRIFICATIONS D'ÉTUDES

Introduction

L'objet de cette partie de l'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 la présente **partie** de l'annexe peuvent être obtenues en se référant aux documents consensus sur les BPL de l'OCDE (**par exemple sur le rôle et les responsabilités du directeur d'étude**).

Définitions

Les définitions de termes dans les *principes de l'OCDE de bonnes pratiques de laboratoire adoptés à l'article 1er de la directive 87/18/CEE et dans la partie A de l'annexe à la présente directive s'appliquent à cette partie de l'annexe.

Inspections d'installation 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. 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,
- la (les) liste(s) 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 d'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» 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 intracellulaires. Le type de systèmes d'essai utilisés 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'essai reçus utilisés, remplacés ou rejetés, largement étayés de pièces justificatives,
- que les logements ou les récipients des systèmes d'essai sont correctement identifiés avec toutes les informations nécessaires,
- qu'il existe une séparation suffisante entre les études conduites sur les mêmes espèces animales (ou les mêmes systèmes d'essai biologiques) mais avec des substances différentes,
- que la séparation des espèces animales (et des autres systèmes d'essai biologiques) est assurée de manière satisfaisante, dans l'espace et dans le temps,
- que l'environnement des systèmes d'essai biologiques est tel qu'il est défini dans le plan d'étude ou dans les modes opératoires normalisés, notamment en ce qui concerne la température ou les cycles lumière/obscurité,
- que les registres sur la réception, la manutention, le logement ou le confinement, le soin et l'évaluation de l'état de santé sont adaptés aux caractéristiques des systèmes d'essai,

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

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 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.

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.

Règlement grand-ducal du 15 septembre 1999 relatif à l'application des principes de bonnes pratiques de laboratoire et au contrôle de leur application pour les essais sur les substances chimiques.

Nous JEAN, par la grâce de Dieu, Grand-Duc de Luxembourg, Duc de Nassau ;

Vu la loi modifiée du 15 juin 1994

- relative à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses ,

- modifiant la loi du 11 mars 1981 portant réglementation de la mise sur le marché et de l'emploi de certaines substances et préparations dangereuses ;

Vu la directive 87/18/CEE du Conseil du 18 décembre 1986 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à l'application des principes de bonnes pratiques de laboratoire et au contrôle de leur application pour les essais sur les substances chimiques ;

Vu la directive 1999/11/CE de la Commission du 8 mars 1999 portant adaptation au progrès technique des principes de bonnes pratiques de laboratoire visés dans la directive 87/18/CEE précitée ;

Vu l'avis de la Chambre des métiers ;

Vu l'avis de la Chambre de commerce ;

Notre Conseil d'Etat entendu ;

Sur le rapport de Notre ministre de l'Environnement, de Notre ministre de l'Agriculture, de la Viticulture et du Développement rural, de Notre ministre de la Santé et de la Sécurité Sociale et de Notre ministre du Travail et de l'Emploi et après délibération du Gouvernement en Conseil ;

Arrêtons:

Art. 1^{er}. 1. Les laboratoires qui réalisent des essais sur les produits chimiques, conformément à la loi du 15 juin 1994

- relative à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses

- modifiant la loi du 11 mars 1981 portant réglementation de la mise sur le marché et de l'emploi de certaines substances et préparations dangereuses

doivent respecter les principes de bonnes pratiques de laboratoire spécifiés à l'annexe du présent règlement.

2. Les substances chimiques visées au point 1. sont celles qui sont définies par l'article 2 de la loi précitée, sans préjudice des définitions identiques ou analogues qui sont prévues par d'autres réglementations en vigueur applicables aux substances chimiques.

Art. 2. Lors de la remise des résultats des essais, les laboratoires visés à l'article 1^{er} doivent certifier que les essais ont été effectués conformément aux principes de bonnes pratiques de laboratoire visés audit article.

Art. 3. 1. Les administrations chargées du contrôle du respect des principes de bonnes pratiques de laboratoire sont, conformément à leurs attributions légales respectives, l'Administration de l'environnement, le Laboratoire national de santé, l'Inspection du travail et des mines et l'Administration des services techniques de l'agriculture.

2. Les mesures nécessaires au contrôle du respect des bonnes pratiques de laboratoire comprennent en particulier des inspections et des vérifications d'études effectuées conformément à l'annexe du règlement grand-ducal du 15 septembre 1999 concernant l'inspection et la vérification des bonnes pratiques de laboratoire.

Art. 4. 1. La mise sur le marché des produits chimiques ne peut être interdite, restreinte ou entravée, pour des principes de bonnes pratiques de laboratoire, si les principes appliqués par les laboratoires sont conformes à ceux visés à l'article 1^{er}.

2. Si, du fait de l'application des principes de bonnes pratiques de laboratoire et du contrôle de leur application pour les essais sur les substances chimiques, il est constaté qu'une substance chimique, bien qu'examinée conformément à la directive 87/18/CEE, présente un danger pour l'homme ou l'environnement, sa mise sur le marché peut être provisoirement interdite ou soumise à des conditions particulières.

De telles décisions doivent faire l'objet d'une motivation circonstanciée. La (ou les) autorité(s) compétente(s) informe(nt) immédiatement la Commission européenne et les autres Etats membres de ces décisions, en précisant les motifs qui les justifient.

Art. 5. Est abrogé le règlement grand-ducal du 1^{er} août 1988 portant application de la directive 87/18/CEE du Conseil du 18 décembre 1986 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à l'application des principes de bonnes pratiques de laboratoire et au contrôle de leur application pour les essais sur les substances chimiques.

Art. 6. Notre ministre de l'Environnement, Notre ministre de l'Agriculture, de la Viticulture et du Développement rural, Notre ministre de la Santé et de la Sécurité Sociale et Notre ministre du Travail et de l'Emploi sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent règlement qui sera publié au Mémorial.

Le ministre de l'Environnement,

Charles Goerens

*Le ministre de l'Agriculture, de la Viticulture
et du Développement rural.*

Fernand Boden

Le ministre de la Santé et de la Sécurité Sociale,

Carlo Wagner

Le ministre du Travail et de l'Emploi,

François Biltgen

Palais de Luxembourg, le 15 septembre 1999.

Pour le Grand-Duc:

Son Lieutenant-Représentant

Henri

Grand-Duc héritier

ANNEXE**PRINCIPES DE L'OCDE DE BONNES PRATIQUES DE LABORATOIRE (BPL)****Table des matières****Section I**

INTRODUCTION

Préface

1. Champ d'application
2. Terminologie
 - 2.1. Bonnes pratiques de laboratoire
 - 2.2. Termes relatifs à l'organisation d'une installation d'essai
 - 2.3. Termes relatifs à l'étude de sécurité non clinique ayant trait à la santé et à l'environnement
 - 2.4. Termes relatifs à l'élément d'essai

Section II

PRINCIPES DE BONNES PRATIQUES DE LABORATOIRE

1. Organisation et personnel de l'installation d'essai
 - 1.1. Responsabilités de la direction de l'installation d'essai
 - 1.2. Responsabilités du directeur de l'étude
 - 1.3. Responsabilités du responsable principal des essais
 - 1.4. Responsabilités du personnel de l'étude
2. Programme d'assurance qualité
 - 2.1. Généralités
 - 2.2. Responsabilités du personnel chargé de l'assurance qualité
3. Installations
 - 3.1. Généralités
 - 3.2. Installations relatives au système d'essai
 - 3.3. Installations de manutention des éléments d'essai et de référence
 - 3.4. Salles d'archives
 - 3.5. Évacuation des déchets
4. Appareils, matériaux et réactifs
5. Systèmes d'essai
 - 5.1. Physiques et chimiques
 - 5.2. Biologiques
6. Éléments d'essai et de référence
 - 6.1. Réception, manutention, échantillonnage et stockage
 - 6.2. Caractérisation
7. Modes opératoires normalisés
8. Réalisation de l'étude
 - 8.1. Plan de l'étude
 - 8.2. Contenu du plan de l'étude
 - 8.3. Réalisation de l'étude
9. Établissement du rapport sur les résultats de l'étude
 - 9.1. Généralités
 - 9.2. Contenu du rapport final
10. Stockage et conservation des archives et des matériaux

Section I

INTRODUCTION

Préface

Les pouvoirs publics et l'industrie attachent une grande importance à la qualité des études de sécurité non cliniques ayant trait à la santé et à l'environnement sur lesquelles s'appuient les évaluations des dangers. C'est pourquoi les pays membres de l'OCDE ont fixé des critères relatifs à la réalisation de ces études.

Désireux d'éviter que des différences dans les modalités d'application ne puissent entraver les échanges internationaux de produits chimiques, les pays membres de l'OCDE ont poursuivi une harmonisation internationale des méthodes d'essai et des bonnes pratiques de laboratoire. En 1979 et 1980, un groupe international d'experts, constitué dans le cadre du programme spécial sur le contrôle des produits chimiques, a établi les «principes de l'OCDE de bonnes pratiques de laboratoire» (BPL), en faisant la synthèse des méthodes de gestion, des pratiques scientifiques et de l'expérience de divers organismes nationaux et internationaux. Ces principes de BPL ont été adoptés par le Conseil de l'OCDE en 1981, en annexe à la décision du Conseil relative à l'acceptation mutuelle des données pour l'évaluation des produits chimiques [C(81)30(Final)].

En 1995 et 1996, un nouveau groupe d'experts a été constitué pour réviser et mettre à jour ces principes. Le présent document résulte du consensus auquel ce groupe est parvenu. Il annule et remplace les principes initialement adoptés en 1981.

Les présents principes relatifs aux bonnes pratiques de laboratoire ont pour objet de promouvoir l'obtention de données d'essai de qualité. Une qualité comparable des données d'essai est la base même de l'acceptation mutuelle de ces données par les pays. Si chaque pays peut se fier sans réserve aux données d'essais obtenues dans d'autres pays, il sera possible d'éviter une répétition des essais et donc d'économiser du temps et des ressources. L'application de ces principes devrait contribuer à empêcher la création d'obstacles techniques aux échanges et améliorer encore la protection de la santé humaine et de l'environnement.

1. Champ d'application

Les présents principes relatifs aux bonnes pratiques de laboratoire devront s'appliquer aux essais de sécurité non cliniques pratiqués sur des éléments contenus dans des produits pharmaceutiques, des pesticides, des cosmétiques, des médicaments vétérinaires, des additifs pour l'alimentation humaine et animale et des produits chimiques industriels. Ces éléments soumis à des essais sont souvent des produits chimiques de synthèse, mais peuvent avoir une origine naturelle ou biologique et être des organismes vivants dans certaines circonstances. Les essais effectués sur ces éléments visent à fournir des données sur leurs propriétés et/ou leur innocuité du point de vue de la santé humaine et/ou de l'environnement.

Les études de sécurité non cliniques ayant trait à la santé et à l'environnement couvertes par les principes de bonnes pratiques de laboratoire comprennent les recherches effectuées au laboratoire, en serre et sur le terrain.

Sauf exemption expressément prévue dans la législation nationale, les présents principes de bonnes pratiques de laboratoire s'appliquent à toutes les études de sécurité non cliniques ayant trait à la santé et à l'environnement requises par la réglementation à des fins d'homologation ou d'autorisation de produits pharmaceutiques, de pesticides, d'additifs pour l'alimentation humaine et animale, de cosmétiques, de médicaments vétérinaires et de produits analogues, ainsi qu'aux fins de la réglementation de produits chimiques industriels.

2. Terminologie

2.1. Bonnes pratiques de laboratoire

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

2.2. Termes relatifs à l'organisation d'une installation d'essai

1. **L'installation d'essai** comprend les personnes, les locaux et les équipements qui sont nécessaires à la réalisation de l'étude de sécurité non clinique ayant trait à la santé et à l'environnement. Pour les études multisites, réalisées sur plusieurs sites, l'installation d'essai comprend le site où se trouve le directeur de l'étude et tous les autres sites d'essai, qui peuvent être considérés individuellement ou collectivement comme des installations d'essai.
2. Le **site d'essai** comprend le ou les emplacements sur lesquels une ou des phases d'une étude donnée sont réalisées.
3. La **direction de l'installation d'essai** comprend la ou les personnes investies de l'autorité et de la responsabilité officielle de l'organisation et du fonctionnement de l'installation d'essai, conformément aux présents principes de bonnes pratiques de laboratoire.

4. La *direction du site d'essai* comprend la ou les personnes (si on en a désigné) chargées d'assurer que la ou les phases de l'étude, dont elles sont responsables, se déroulent conformément aux présents principes de bonnes pratiques de laboratoire.
5. Le *donneur d'ordre* est la personne morale qui commande, parraine ou soumet une étude de sécurité non clinique ayant trait à la santé et à l'environnement.
6. Le *directeur de l'étude* est la personne responsable de la conduite générale de l'étude de sécurité non clinique ayant trait à la santé et à l'environnement.
7. Le *responsable principal des essais* est la personne qui, dans le cas d'une étude multisites, exerce, au nom du directeur de l'étude, des responsabilités bien définies pour les phases de l'étude qui lui sont déléguées. Le directeur de l'étude ne peut déléguer au ou aux responsables principaux des essais sa responsabilité de la conduite générale de l'étude, -s'agissant notamment d'approuver le plan de l'étude, avec ses amendements, et le rapport final et de veiller au respect de tous les principes pertinents de bonnes pratiques de laboratoire.
8. Le *programme d'assurance qualité* est un système précis, englobant le personnel correspondant qui est indépendant de la conduite de l'étude et vise à donner à la direction de l'installation d'essai l'assurance que les présents principes de bonnes pratiques de laboratoire sont bien respectés.
9. Les *modes opératoires normalisés* sont des modes opératoires étayés par des documents qui décrivent la façon de réaliser des essais ou travaux dont le détail ne figure pas normalement dans le plan de l'étude ou dans les lignes directrices pour les essais.
10. Le *schéma directeur* est une compilation des informations devant aider à l'évaluation de la charge de travail et au suivi des études réalisées dans une installation d'essai.

2.3. Termes relatifs à l'étude de sécurité non clinique ayant trait à la santé et à l'environnement

1. Une *étude de sécurité non clinique ayant trait à la santé et à l'environnement*, appelée simplement «étude» ci-après, consiste en une expérience ou un ensemble d'expériences au cours desquelles on examine un élément d'essai, au laboratoire ou dans l'environnement, en vue d'obtenir sur ses propriétés **et/ou** sur sa sécurité des données destinées à être soumises aux autorités réglementaires compétentes.
2. Une *étude à court terme* est une **étude** de courte durée **réalisée** avec des techniques courantes, largement utilisées.
3. Le *plan de l'étude* est un document qui définit les objectifs de l'étude et les dispositifs expérimentaux nécessaires à son déroulement, avec tout amendement éventuel.
4. Un *amendement au plan de l'étude* est une modification apportée délibérément à ce plan après la date du début de l'étude.
5. Une *déviati on du plan de l'étude* est un écart non délibéré à ce plan, survenant après la date du début de l'étude.
6. Le **système d'essai** désigne tout système biologique, chimique **ou** physique, **ou** toute combinaison de ceux-ci, 'qui est utilisé dans une étude.
7. Les *données brutes* représentent l'ensemble des comptes rendus et des documents originaux de l'installation d'essai, **ou** des copies conformes de ceux-ci, qui résultent des observations et des travaux originaux réalisés dans le cadre d'une étude. Les données brutes peuvent aussi comporter, par exemple, des photographies, des copies sur microfilm ou sur microfiche, des données sur support informatique, des relevés d'observations sur cassette, des enregistrements automatiques de données ou tout autre moyen de conservation de données réputé capable d'assurer un stockage des informations en toute sécurité pour une certaine durée, comme indiqué à la section 10 ci-dessous.
8. Un *spécimen* désigne tout matériau prélevé dans un système d'essai pour examen, analyse **ou** conservation.
9. La *date du commencement des expériences* est la date à laquelle les premières données particulières à l'étude sont obtenues.
10. La *date de la fin des expériences* est la dernière date à laquelle des données provenant de l'étude sont obtenues.
11. La *date du début de l'Etude* est la date à laquelle le directeur de l'étude signe le plan de l'étude.
12. La *date de la fin de l'étude* est la date à laquelle le directeur de l'étude signe le rapport final.

2.4. **Termes relatifs à l'élément d'essai**

1. Un **élément d'essai** est un article qui fait l'objet d'une étude.
2. Un **élément de référence** («élément de contrôle») représente tout article utilisé en vue de fournir une base de comparaison avec l'élément d'essai.
3. Un **lot** représente une quantité déterminée d'un élément d'essai ou de référence qui est produite au cours d'un cycle de fabrication bien défini de façon qu'elle présente normalement un caractère uniforme et qui doit être désignée comme telle.
4. Un **véhicule** représente tout agent dont on se sert comme milieu porteur pour mélanger, disperser ou solubiliser l'élément d'essai ou de référence en vue de faciliter son administration ou son application au système d'essai.

Section II

PRINCIPES DE BONNES PRATIQUES DE LABORATOIRE

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

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

1. La direction de toute installation d'essai, doit veiller au respect des présents principes relatifs aux bonnes pratiques de laboratoire dans l'installation.
2. Elle doit, à tout le moins:
 - a) s'assurer de l'existence d'une déclaration qui désigne la ou les personnes exerçant, dans une installation d'essai, les responsabilités de gestion telles qu'elles sont définies par les présents principes de bonnes pratiques de laboratoire;
 - b) s'assurer qu'un nombre suffisant de personnes qualifiées, ainsi que d'installations, équipements et matériaux appropriés, sont disponibles pour que l'étude se déroule en temps voulu et de façon adéquate;
 - c) veiller à la tenue d'un dossier contenant les qualifications, la formation, l'expérience et la description des tâches de toutes les personnes de niveau professionnel et technique;
 - d) veiller à ce que le personnel comprenne clairement les tâches qu'il doit remplir et, lorsqu'il y a lieu, le former à ces tâches;
 - e) veiller à ce que des modes opératoires normalisés pertinents et techniquement valides soient définis et suivis, et approuver tout mode opératoire normalisé nouveau ou révisé;
 - f) veiller à l'existence d'un programme d'assurance qualité doté d'un personnel spécifiquement affecté et vérifier que la responsabilité de l'assurance qualité est assumée conformément aux présents principes de bonnes pratiques de laboratoire;
 - g) 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. Le remplacement du directeur de l'étude doit se faire conformément à des procédures établies et doit être étayé par des documents;
 - h) vérifier, dans le cas d'une étude multisites, qu'un responsable principal des essais possédant la formation, les qualifications et l'expérience requises est désigné, s'il y a lieu, pour superviser la ou les phases de l'étude qui lui sont déléguées. Le remplacement d'un responsable principal des essais doit se faire conformément à des procédures établies et doit être étayé par des documents;
 - i) veiller à ce que le directeur de l'étude approuve le plan de l'étude en toute connaissance de cause;
 - j) vérifier que le directeur de l'étude a mis le plan de l'étude approuvé à la **disposition** du personnel chargé de l'assurance qualité;
 - k) veiller au maintien d'un fichier chronologique de tous les modes opératoires normalisés;
 - l) s'assurer qu'une personne est désignée comme responsable de la gestion des archives;

- m) veiller au maintien d'un schéma directeur,
 - n) veiller à ce que les fournitures reçues par l'installation d'essai remplissent les conditions nécessaires à leur utilisation dans une étude;
 - o) vérifier, dans le cas d'une étude multisites, qu'il existe un système transparent de communication entre le directeur de l'étude, le ou les responsables principaux des essais, les responsables du ou des programmes d'assurance qualité et le personnel de l'étude;
 - p) vérifier que les éléments d'essai et les éléments de référence sont correctement caractérisés;
 - q) instaurer des procédures garantissant que les systèmes informatiques conviennent à l'objectif recherché et qu'ils sont validés, utilisés et entretenus conformément aux présents principes de bonnes pratiques de laboratoire.
3. Lorsqu'une ou plusieurs phases d'une étude se déroulent sur un site d'essai, la direction du site (si on en a désigné une) assumera les responsabilités décrites précédemment, à l'exception de celles qui figurent aux points 1.1.2. g), i), j) et 0).

1.2. Responsabilités du directeur de l'étude

1. Le directeur de l'étude est seul en charge du contrôle de l'étude et assume la responsabilité de la conduite générale de l'étude et de l'établissement du rapport final.
2. Le directeur de l'étude est notamment investi des responsabilités suivantes, dont la liste n'est pas limitative. Il doit:
 - a) approuver, par une signature datée, le plan de l'étude et tout amendement qui lui serait apporté;
 - b) veiller à ce que le personnel chargé de l'assurance qualité dispose en temps utile d'une copie du plan de l'étude et de tout amendement éventuel et communiquer de façon efficace avec le personnel chargé de l'assurance qualité en fonction des besoins du déroulement de l'étude;
 - c) s'assurer que le personnel qui réalise l'étude dispose bien des plans de l'étude, avec leurs amendements et les modes opératoires normalisés;
 - d) vérifier que le plan de l'étude et le rapport final dans le cas d'une étude multisites décrivent et définissent le rôle de chaque responsable principal des essais et de chaque site ou installation d'essai intervenant dans le déroulement de l'étude;
 - e) veiller au respect des procédures décrites dans le plan de l'étude, évaluer et répertorier l'incidence de toute déviation du plan sur la qualité et l'intégrité de l'étude, et prendre des mesures correctives appropriées, le cas échéant; constater les déviations par rapport aux modes opératoires normalisés au cours de la réalisation de l'étude;
 - f) veiller à ce que toutes les données brutes obtenues soient pleinement étayées par des documents et enregistrées;
 - g) vérifier que les systèmes informatiques utilisés dans l'étude ont été validés;
 - h) signer et dater le rapport final afin d'indiquer qu'il accepte la responsabilité de la validité des données et préciser dans quelle mesure l'étude respecte les présents principes de bonnes pratiques de laboratoire;
 - i) veiller à ce que le plan de l'étude, le rapport final, les données brutes et les pièces justificatives soient transférés aux archives après achèvement (conclusion comprise) de l'étude.

1.3. Responsabilités du responsable principal des essais

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

1.4. Responsabilités du personnel de l'étude

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

3. Installations

3.1. Généralités

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.
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.

3.2. Installations relatives au système d'essai.

1. L'installation d'essai doit comporter un nombre suffisant de salles ou de locaux pour assurer la séparation des systèmes d'essai et le confinement des projets utilisant des substances ou des organismes connus pour être, OU suspectés d'être, biologiquement dangereux.
2. L'installation d'essai doit disposer de salles ou de locaux appropriés pour le diagnostic, le traitement et le contrôle des maladies, de sorte que les systèmes d'essai ne subissent pas un degré inacceptable de détérioration.
3. L'installation d'essai doit disposer de salles ou d'aires de stockage en suffisance pour les fournitures et pour les équipements. Les salles ou aires de stockage doivent être séparées des salles ou locaux accueillant les systèmes d'essai et suffisamment protégées contre l'infestation, la contamination et/ou la détérioration.

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

1. Pour éviter une contamination ou des mélanges, il doit exister des salles ou des locaux distincts pour la réception et le stockage des éléments d'essai et de référence, ainsi que pour le mélange des éléments d'essai avec un véhicule.
2. Les salles ou aires de stockage des éléments d'essai doivent être séparées des salles ou locaux abritant les systèmes d'essai. Elles doivent permettre le maintien de l'identité, de la concentration, de la pureté et de la stabilité et assurer un stockage sûr des substances dangereuses.

3.4. Salles d'archives

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

3.5. Evacuation des déchets

La manutention et l'évacuation des déchets doivent s'effectuer de manière à ne pas mettre en péril l'intégrité des études. Il faut pour cela disposer d'installations permettant de collecter, de stocker et d'évacuer les déchets de façon appropriée, et définir des procédures de décontamination et de transport

4. Appareils, matériaux et réactifs

1. Les appareils, notamment les systèmes informatiques validés, utilisés pour l'obtention, le stockage et la consultation des données et pour la régulation des facteurs d'environnement qui interviennent dans l'étude doivent occuper un emplacement correct, être de conception appropriée et avoir une capacité suffisante.
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.
3. Les appareils et matériaux utilisés dans une étude ne doivent pas interférer de façon préjudiciable avec les systèmes d'essai.

2. Le personnel de l'étude aura accès au plan de l'étude et aux modes opératoires normalisés qui s'appliquent à sa participation à l'étude. Il lui incombe de respecter les instructions données dans ces documents. Toute déviation par rapport à ces instructions doit être étayée par des documents et signalée directement au directeur de l'étude ou, le cas échéant, au ou aux responsables principaux des essais.
3. Il incombe à tout le personnel de l'étude d'enregistrer les données brutes de manière rapide et précise, conformément aux présents principes de bonnes pratiques de laboratoire, et d'assumer la responsabilité de la qualité de ces données.
4. Le personnel de l'étude doit prendre les précautions d'hygiène nécessaires pour réduire au minimum le risque auquel il est exposé et pour assurer l'intégrité de l'étude. Il doit avertir les personnes compétentes de tout état de santé ou affection dont il a connaissance et qui peut influencer sur l'étude, de façon que les membres du personnel concernés -puissent être exclus des opérations où leur intervention pourrait nuire à l'étude.

2. Programme d'assurance qualité

2.1. Généralités

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

2.2. Responsabilités du personnel chargé de l'assurance qualité

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

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

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

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

Les comptes rendus de ces inspections doivent être conservés;

- d) examiner les rapports finals afin de confirmer que les méthodes, les modes opératoires et les observations sont fidèlement et entièrement décrits et que les résultats consignés reflètent de façon exacte et complète les données brutes des études;
- e) rendre compte promptement par écrit de tout résultat d'inspection à la direction et au directeur de l'étude, ainsi qu'au ou aux responsables principaux des essais et aux directions respectives, le cas échéant;
- f) rédiger et signer une déclaration, qui sera insérée dans le rapport final et précisera la nature des inspections et les dates auxquelles elles ont eu lieu, y compris la ou les phases de l'étude inspectées, ainsi que les dates auxquelles les résultats des inspections ont été communiqués à la direction et au **directeur de l'étude**, ainsi qu'au **OU** aux responsables principaux des essais, le cas échéant. Cette **déclaration servira**, en outre, à confirmer que le rapport final reflète les données brutes.

4. Il faut étiqueter les produits chimiques, réactifs et solutions et en mentionner la nature (avec la concentration, le cas échéant), la date d'expiration et les instructions particulières pour le stockage. Il faut disposer d'informations sur l'origine, la date de préparation et la stabilité. La date d'expiration peut être prorogée sur la base d'une évaluation ou d'une analyse étayée par des documents.

5. Systèmes d'essai

5.1. Physiques et chimiques

1. Les appareils utilisés pour l'obtention de données chimiques et physiques doivent occuper un emplacement correct, être de conception appropriée et avoir une capacité suffisante.
2. L'intégrité des systèmes d'essai physiques et chimiques doit être vérifiée.

5.2. Biologiques

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. .
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 être, s'il y a lieu, 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.
3. Il faut tenir des registres mentionnant l'origine, la date d'arrivée et l'état à l'arrivée des systèmes d'essai.
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.
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.
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.
7. Les systèmes d'essai utilisés dans des études sur le terrain doivent être disposés de façon à éviter que la dispersion de produits épandus et l'utilisation antérieure de pesticides ne viennent interférer avec l'étude.

6. Éléments d'essai et de référence

6.1. Réception, manutention, échantillonnage et stockage

1. Il faut tenir des registres mentionnant la caractérisation des éléments d'essai et de référence, la date de réception, la date d'expiration et les quantités reçues et utilisées dans les études.
2. Il faut définir des méthodes de manipulation, d'échantillonnage et de **stockage qui assurent le** maintien de l'homogénéité et de la stabilité dans toute la mesure du **possible et évitent une** contamination ou un mélange.
3. Les récipients de stockage doivent porter des renseignements d'identification, la date d'expiration et les instructions particulières de stockage.

6.2. **Caractérisation**

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].
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.
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, qui permet de vérifier l'identité de l'élément d'essai soumis à l'étude.
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.
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.
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.

7. Modes opératoires normalisés

1. Une installation d'essai doit posséder des modes opératoires normalisés écrits, approuvés par la direction de l'installation, qui doivent assurer la qualité et l'intégrité des données obtenues par cette installation. Les révisions des modes opératoires normalisés doivent être approuvées par la direction de l'installation d'essai.
2. Chaque section ou zone distincte de l'installation d'essai doit avoir un accès immédiat aux modes opératoires normalisés correspondant aux travaux qui s'y effectuent. Des ouvrages, méthodes d'analyse, articles et manuels publiés peuvent servir de compléments à des modes opératoires normalisés.
3. Les déviations par rapport aux modes opératoires normalisés relatifs à l'étude doivent être étayées par des documents et reconnues comme applicables par le directeur de l'étude, ainsi que par le ou les responsables principaux des essais, le cas échéant.
4. On doit disposer de modes opératoires normalisés pour les catégories suivantes d'activités de l'installation d'essai, dont la liste n'est pas limitative. Les tâches précises mentionnées sous chaque rubrique ci-après doivent être considérées comme des exemples.

1. Éléments d'essai et de référence

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

2. Appareils, matériaux et réactifs

a) Appareils:

Utilisation, entretien, nettoyage et étalonnage.

b) Systèmes informatiques:

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

c) Matériaux, réactifs et solutions:

Préparation et étiquetage.

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

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

4. Système d'essai (lorsqu'il y a lieu)
 - a) Préparation du local et conditions d'ambiance pour le système d'essai.
 - b) Méthodes de réception, de transfert, de mise en place correcte, de caractérisation, d'identification et d'entretien du système d'essai.
 - c) Préparation du système d'essai, observations et examens avant pendant et à la conclusion de l'étude.
 - d) Manipulation des individus appartenant au système d'essai qui sont trouvés mourants ou morts au cours de l'étude.
 - e) Collecte, identification et manipulation de spécimens, y compris l'autopsie et l'histopathologie.
 - f) Installation et disposition de systèmes d'essai sur des parcelles expérimentales.
5. Mécanismes d'assurance qualité

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

8. Réalisation' de l'étude

8.1. Plan de l'étude

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 au point 2.2. 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.
2. a) Les amendements apportés au plan de l'étude doivent être justifiés et approuvés par le directeur de l'étude, qui les date et les signe, puis conservés avec le plan de l'étude.
 - b) Les déviations du plan de l'étude doivent être décrites, expliquées, déclarées et datées en temps utile par le directeur de l'étude et par le ou les responsables principaux des essais, puis conservées avec les données brutes de l'étude.
3. Pour les études à court terme, on peut utiliser un plan général d'étude accompagné d'un complément spécifique de l'étude considérée.

8.2. Contenu du plan de l'étude

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

1. Identification de l'étude, de l'élément d'essai et de l'élément de référence:
 - a) un titre descriptif;
 - b) un exposé précisant la nature et l'objet de l'étude;
 - c) l'identification de l'élément d'essai par un code ou par un nom (IUPAC, numéro du **CAS**, paramètres biologiques, etc.);
 - d) l'élément de référence à utiliser.
2. Renseignements relatifs au donneur d'ordre et à l'installation d'essai:
 - a) le nom et l'adresse du donneur d'ordre;
 - b) le nom et l'adresse de toute installation d'essai et de tout site d'essai concernés;
 - c) le nom et l'adresse du directeur de l'étude;
 - d) le nom et l'adresse du ou des responsables principaux des essais, et la ou les phases de l'étude déléguées par le directeur de l'étude au ou aux responsables principaux des essais.

3. Dates:

- a) la date de l'approbation du plan de l'étude par apposition de **la signature du directeur** de l'étude. La date de l'approbation du plan de l'étude par apposition de la signature de la direction de l'installation d'essai et du donneur d'ordre si la réglementation ou la législation du pays où l'étude est effectuée l'impose;
- b) les dates proposées pour le début et la fin de l'expérimentation.

4. Méthodes d'essai:

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

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;
- 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).

6. Enregistrements et comptes rendus

La liste des enregistrements et des comptes rendus qu'il faut conserver.

8.3. Réalisation de l'étude

1. Il faut donner à chaque étude une identification qui lui soit propre. Tous les éléments relatifs à une étude donnée doivent porter cette identification. Les spécimens de l'étude doivent être identifiés de façon à confirmer leur origine. Cette identification doit permettre la traçabilité, en tant que de besoin, du spécimen et de l'étude.
2. L'étude doit se dérouler conformément au plan arrêté.
3. Toutes les données obtenues au cours de la réalisation de l'étude doivent être enregistrées de manière directe, rapide, précise et lisible par la **personne** qui les relève. Les relevés de données doivent être signés ou paraphés et datés.
4. Toute modification des données brutes doit être consignée de façon à ne pas cacher la mention précédente; il faut indiquer la raison du changement avec la date, la signature ou le paraphe de la personne qui y procède.
5. Les données obtenues directement sous forme d'entrée informatique doivent être identifiées comme telles lors de l'introduction des données par la ou les personnes responsables de la saisie directe. La conception du système informatique doit toujours permettre la rétention de l'intégralité des vérifications à rebours de façon à montrer toutes les modifications apportées aux données sans cacher la mention initiale. Il doit être possible d'associer toutes les modifications apportées aux données avec les personnes y ayant procédé grâce, par exemple, à des signatures électroniques mentionnant la date et l'heure. Les raisons des modifications seront mentionnées.

9. Établissement du rapport sur les résultats de l'étude

9.1. Généralités

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.

2. Les responsables principaux des essais ou les scientifiques participant à l'étude doivent signer et dater leurs rapports.
3. Le directeur de l'étude doit signer et dater le rapport final afin d'indiquer qu'il assume la responsabilité de la validité des données. Le degré de conformité avec les présents principes de bonnes pratiques de laboratoire doit être indiqué.
4. Les corrections et additions apportées à un rapport final doivent se présenter sous forme d'amendements. Ces amendements doivent préciser clairement la raison des corrections ou des additions et être signés et datés par le directeur de l'étude.
5. La remise en forme du rapport final pour se conformer aux conditions de soumission imposées par une autorité nationale réglementaire ou chargée de l'homologation ne constitue pas une correction, une addition ou un amendement à ce rapport final.

9.2. *Contenu du rapport final*

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

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 un nom;
 - d) la caractérisation de l'élément d'essai, notamment sa pureté, sa stabilité et son homogénéité.
2. Renseignements relatifs au donneur d'ordre et à l'installation d'essai:
 - a) le nom et l'adresse du donneur d'ordre;
 - b) le nom et l'adresse de chaque installation et site d'essai concernés;
 - c) le nom et l'adresse du directeur de l'étude;
 - d) le nom et l'adresse du ou des responsables principaux des essais et les **phases de l'étude** qui leur sont déléguées, le cas échéant;
 - e) le nom et l'adresse des scientifiques ayant fourni des comptes rendus pour le rapport final.
3. Dates:

Les dates de **début** et d'achèvement de l'expérimentation.
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.
5. Description des matériaux et des méthodes d'essai:
 - a) une description des méthodes et des matériaux utilisés;
 - b) l'indication de la ligne directrice de l'OCDE pour les essais, ou d'une autre ligne directrice ou méthode.
6. Résultats:
 - a) un résumé des résultats;
 - b) toutes les informations et les données demandées par le plan de l'étude;

- c) un exposé des résultats, comprenant les calculs et les déterminations d'intérêt statistique;
- d) une évaluation et un examen des résultats et, s'il y a lieu, des conclusions.

7. Stockage:

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

10. Stockage et conservation des archives et des matériaux

10.1. Seront conservés dans les archives pendant la période spécifiée par les autorités compétentes:

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

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

- 10.2. Le matériel conservé dans des archives sera indexé **de** façon à en faciliter le stockage et la consultation méthodiques.
- 10.3. Seul le personnel autorisé par la direction **aura** accès aux archives. Toute **entrée** et **sortie** de matériel archivé doit être correctement consignée.
- 10.4. Si une installation d'essai ou **un** dépôt d'archives cesse ses activités et n'a pas de successeur légal, **les** archives doivent être remises au ou aux donneurs d'ordre la ou des études.