

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DE LA PROTECTION SOCIALE

Arrêté du 10 août 2004 pris pour l'application de l'article L. 5131-5 du code de la santé publique relatif aux bonnes pratiques de laboratoire pour les produits cosmétiques

NOR : SANP0422540A

Le ministre de la santé et de la protection sociale, le ministre délégué à l'industrie et le ministre délégué aux petites et moyennes entreprises, au commerce, à l'artisanat, aux professions libérales et à la consommation,

Vu la directive 76/768/CEE du Conseil du 27 juillet 1976 modifiée concernant le rapprochement des législations des Etats membres relatives aux produits cosmétiques ;

Vu la directive 86/609/CEE du Conseil du 24 novembre 1986 modifiée concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques ;

Vu la directive 2004/10/CE du Parlement européen et du Conseil du 11 février 2004 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 (version codifiée) ;

Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5131-4, L. 5131-5, L. 5131-6 et R. 5131-2 ;

Vu le décret n° 87-848 du 19 octobre 1987 modifié relatif aux expériences pratiquées sur les animaux vertébrés ;

Sur la proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé en date du 9 avril 2004,

Arrêtent :

Art. 1^{er}. – Les bonnes pratiques de laboratoire prévues à l'article L. 5131-5 du code de la santé publique sont décrites en annexe du présent arrêté.

Art. 2. – Le directeur général de la santé, le directeur général de l'industrie, des technologies de l'information et des postes, le directeur général de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes, le directeur des entreprises commerciales, artisanales et des services et le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 10 août 2004.

*Le ministre de la santé
et de la protection sociale,
Pour le ministre et par délégation :
Le directeur général de la santé,
W. DAB*

*Le ministre délégué à l'industrie,
Pour le ministre et par délégation :
Le directeur général de l'industrie,
des technologies de l'information et des postes,
J.-P. FALQUE-PIERROTIN*

*Le ministre délégué
aux petites et moyennes entreprises,
au commerce, à l'artisanat,
aux professions libérales
et à la consommation,
CHRISTIAN JACOB*

A N N E X E

SOMMAIRE

Préambule**Glossaire****Principes relatifs aux bonnes pratiques de laboratoire***Introduction*

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 de la qualité.
 - 2.1. Généralités.
 - 2.2. Responsabilités du personnel chargé de l'assurance de la 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. Evacuation des déchets.
4. Appareils, matériels et réactifs.
5. Systèmes d'essai.
 - 5.1. Physiques et chimiques.
 - 5.2. Biologiques.
6. Eléments 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. Etablissement du rapport sur les résultats de l'étude.
 - 9.1. Généralités.
 - 9.2. Contenu du rapport final.
10. Stockage et conservation des enregistrements et des matériels.
11. Application aux études réalisées par des organismes prestataires de service.

PRÉAMBULE

Les bonnes pratiques de laboratoire mentionnées à l'article L. 5131-5 du code de la santé publique ont pour but de garantir la qualité et l'intégrité des résultats obtenus lors des essais de sécurité non cliniques. A cet

égard, l'évaluation de la sécurité pour la santé humaine du produit fini, établie notamment en prenant en considération le profil toxicologique des ingrédients, leur structure chimique et leur niveau d'exposition, doit être exécutée en conformité avec les dispositions relatives à ces bonnes pratiques de laboratoire.

Les dispositions de ces bonnes pratiques sont établies par la directive 2004/10/CE du Parlement européen et du Conseil du 11 février 2004.

Les dispositions relatives à la protection des animaux de laboratoire utilisés à des fins expérimentales figurant dans le décret n° 87-848 du 19 octobre 1987 modifié relatif aux expériences pratiquées sur les animaux vertébrés et établies par la directive du Conseil n° 86/609/CEE modifiée ont été prises en compte dans le présent arrêté.

La présente annexe énonce les principes des bonnes pratiques de laboratoire.

GLOSSAIRE

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

- 1.1. *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. Pour les études multi-site, 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.
- 1.2. *Le site d'essai* comprend le ou les emplacements sur lesquels une ou des phases d'une étude donnée sont réalisées.
- 1.3. *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.
- 1.4. *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.
- 1.5. *Le directeur de l'étude* est la personne responsable de la conduite générale de l'étude telle que définie en 2.1.
- 1.6. *Le responsable principal des essais* est la personne qui, dans le cas d'une étude multi-site, 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.
- 1.7. *L'assurance de la qualité* est un large concept qui couvre tout ce qui doit, individuellement ou collectivement, influencer la qualité : c'est l'ensemble des activités préétablies et systématiques mises en œuvre pour permettre le déroulement de l'étude en conformité avec les principes de bonnes pratiques de laboratoire.
- 1.8. *Le programme d'assurance de la 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.
- 1.9. *L'audit* est un examen méthodique et indépendant, par le personnel chargé de l'assurance de la qualité, des activités et des documents relatifs aux études de sécurité et aux installations d'essai impliquées en vue de vérifier l'adéquation des moyens mis en œuvre avec les objectifs recherchés conformément à un référentiel donné.
- 1.10. *Les modes opératoires normalisés (ou procédures opératoires standardisées)* sont des modes opératoires étayés par des documents qui décrivent la façon de réaliser certains essais ou travaux courants de l'installation d'essai dont le détail ne figure normalement pas dans les plans d'étude ou dans les lignes directrices pour les essais.
- 1.11. *Le donneur d'ordre* est la personne morale qui commande, parraine ou soumet une étude telle que définie en 2.1.
- 1.12. *Le plan chronologique des études* est la liste des études comportant notamment, pour chacune d'entre elles, le numéro de l'étude, le numéro de code du produit étudié, le système d'essai, le calendrier de l'étude et le nom du directeur de l'étude.

C'est un schéma directeur devant aider à l'évaluation de la charge de travail et au suivi des études réalisées dans une installation d'essai.

2. Termes relatifs à l'étude de sécurité non clinique

- 2.1. *Une étude de sécurité non clinique*, ou essai de sécurité appelé simplement « étude » ci-après, consiste en une expérience ou en un ensemble d'expériences, au cours desquelles un élément d'essai est examiné en laboratoire ou dans l'environnement, en vue d'obtenir sur sa sécurité des informations destinées à figurer dans le dossier mentionné aux articles L. 5131-6 et R. 5131-2 du code de la santé publique, qui doit être tenu à disposition des autorités de contrôle et qui rassemble toutes les informations utiles sur cette évaluation.

- 2.2. *Une étude à court terme* est une étude de courte durée réalisée avec des techniques courantes, largement utilisées.
- 2.3. *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.
- 2.4. *Un amendement au plan de l'étude* est une modification apportée délibérément à ce plan après la date du début de l'étude.
- 2.5. *Une déviation du plan de l'étude* est un écart non délibéré à ce plan, survenant après la date du début de l'étude.
- 2.6. *Les lignes directrices pour les essais* sont des textes qui décrivent les méthodes d'essai. Elles peuvent être notamment les lignes directrices du SCCNFP (1), les lignes directrices de l'OCDE (2) ou une autre ligne directrice ou méthode à utiliser.
- 2.7. *Le système d'essai* désigne tout système biologique, chimique ou physique, ou toute combinaison de ceux-ci, qui est utilisé dans une étude.
- 2.8. *Les données brutes* représentent l'ensemble des enregistrements originaux sur support papier ou électronique de l'installation d'essai, ou des copies authentifiées de ceux-ci, qui résultent des observations et des activités d'une installation d'essai (qui peuvent être communes à plusieurs études telles que les données d'environnement des études), qui sont nécessaires pour la reconstruction et l'évaluation 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 reconnu capable d'assurer un stockage des informations en toute sécurité pour une certaine durée, comme indiqué au chapitre 10 de ce document.
- 2.9. *Un spécimen* désigne tout matériel prélevé dans un système d'essai pour examen, analyse ou stockage.
- 2.10. *L'enregistrement* est un document écrit par une personne, un document produit par un appareil (notamment bandes magnétiques, disques, négatifs photographiques), un document imprimé provenant d'un appareil (notamment impressions sur papier, tracés). Les enregistrements doivent être authentifiés et datés.
- 2.11. *La date du commencement des expériences* est la date à laquelle les premières données particulières à l'étude sont obtenues.
- 2.12. *La date de la fin des expériences* est la dernière date à laquelle des données provenant de l'étude sont obtenues.
- 2.13. *La date du début de l'étude* est la date à laquelle le directeur de l'étude signe le plan de l'étude.
- 2.14. *La date de la fin de l'étude* est la date à laquelle le directeur de l'étude signe le rapport final.

(1) Comité scientifique des produits cosmétiques et des produits non alimentaires, placé auprès de la Commission européenne.

(2) Organisation de coopération et de développement économiques.

3. Termes relatifs à l'élément d'essai

- 3.1. *Un élément d'essai* est un ingrédient, une combinaison d'ingrédients ou un produit fini qui fait l'objet d'une étude.
- 3.2. *Un élément de référence* (« élément de contrôle ») représente toute substance ou mélange de substances utilisé(e) en vue de fournir une base de comparaison avec l'élément d'essai.
- 3.3. *Un lot* représente une quantité déterminée d'un élément d'essai ou de référence fabriqué en une opération ou en une série d'opérations, définie(s) telle qu'elle puisse être considérée comme homogène.
- 3.4. *Le 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.

PRINCIPES RELATIFS AUX BONNES PRATIQUES DE LABORATOIRE

Introduction

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 et sur les conditions dans lesquelles ces études sont planifiées, réalisées, contrôlées, enregistrées, rapportées, archivées et diffusées.

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

Note : le terme « responsabilité » est utilisé dans le présent texte dans le sens d'une répartition des tâches à accomplir entre les différents acteurs intervenant dans une étude. Il ne permet aucunement de préjuger des

responsabilités juridiques ou administratives susceptibles de découler de l'exécution défectueuse ou de la non-exécution de ces tâches ni d'exonérer le donneur d'ordre, le fabricant, le responsable de la mise sur le marché des produits cosmétiques importés pour la première fois d'un Etat non membre de la Communauté européenne ou non partie à l'accord sur l'Espace économique européen ou l'installation d'essai, de ces responsabilités.

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

1.1.1. La direction de toute installation d'essai doit veiller au respect des présents principes relatifs aux bonnes pratiques de laboratoire dans l'installation.

1.1.2. 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) Veiller à ce que l'on dispose d'un personnel qualifié, en nombre suffisant, et d'installations, d'équipements, d'appareils et de matériels appropriés pour que l'étude se déroule en temps voulu et de façon adéquate ;

c) Veiller à la tenue d'un dossier des qualifications, de la formation, de l'expérience et de 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, approuvés et suivis, et approuver tout mode opératoire normalisé nouveau ou révisé ;

f) Veiller à ce qu'existe un programme sur l'assurance de la qualité et à ce que du personnel lui soit spécifiquement affecté et vérifier que la responsabilité de l'assurance de la qualité est assumée conformément aux présents principes de bonnes pratiques de laboratoire ;

g) Veiller au maintien d'un fichier chronologique de tous les modes opératoires normalisés ;

h) Vérifier que pour chaque étude une personne possédant les qualifications, la formation et l'expérience requises soit désignée en qualité de 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 modes opératoires normalisés établis et doit être étayé par des documents ;

i) Vérifier, dans le cas d'une étude multi-site, 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 modes opératoires normalisés établis et doit être étayé par des documents ;

j) Veiller à ce que le directeur de l'étude approuve le plan de l'étude en toute connaissance de cause ;

k) Vérifier que le directeur de l'étude a mis le plan de l'étude approuvé à la disposition du personnel chargé de l'assurance de la qualité ;

l) Veiller à ce qu'une personne soit désignée comme responsable de la gestion des archives ;

m) Veiller au maintien d'un plan chronologique des études (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 multi-site, 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 de la 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 modes opératoires normalisés garantissant que les systèmes informatisés conviennent à l'objectif recherché et qu'ils sont validés, utilisés et entretenus conformément aux présents principes de bonnes pratiques de laboratoire.

1.1.3. 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) doit assumer les responsabilités décrites précédemment, à l'exception de celles qui figurent aux alinéas 1.1.2 h, j, k et o.

1.2. Responsabilités du directeur de l'étude.

1.2.1. Le directeur de l'étude est seul en charge du contrôle de l'étude et est responsable de la conduite générale de l'étude et de l'établissement du rapport final.

1.2.2. 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 et s'assurer de la diffusion de celui-ci aux personnes concernées ;

b) Veiller à ce que le personnel chargé de l'assurance de la 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 de la 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 multi-site, décrit et définit 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 modes opératoires normalisés décrits 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 obtenues soient entièrement enregistrées et soient étayées par tous les documents utiles ;

g) Vérifier que les systèmes informatisés utilisés dans l'étude ont été validés ;

h) Signer et dater le rapport final, attestant 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 doit s'assurer 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.

1.4.1. Tout le personnel participant à la réalisation de l'étude doit bien connaître les principes et l'application des parties des bonnes pratiques de laboratoire relatives à sa participation à l'étude.

1.4.2. Le personnel de l'étude a 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.

1.4.3. 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.

1.4.4. 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 la ou les personnes identifiées à cet effet 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 de la qualité

2.1. Généralités.

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

2.1.2. Le programme d'assurance de la qualité doit être confié à une ou à des personnes, désignées par la direction, directement responsables devant celle-ci et qui ont l'expérience des méthodes d'essai.

2.1.3. Ces personnes ne doivent pas participer à la réalisation de l'étude soumise à vérification.

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

2.2.1. Ce personnel est notamment responsable des tâches suivantes dans le cadre du programme d'assurance de la qualité fixé au point 2.1.2 :

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 plan chronologique des études (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 doit être étayée par des documents ;

c) Procéder à des audits pour établir si toutes les études se déroulent conformément aux présents principes de bonnes pratiques de laboratoire. Des audits 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 audits peuvent être de trois types, comme le précisent les modes opératoires normalisés du programme d'assurance de la qualité :

- audits portant sur l'étude ;
- audits portant sur l'installation ;
- audits portant sur le procédé.

Les comptes rendus de ces audits 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 indiqués reflètent avec exactitude les données brutes des études ;

e) Rendre compte promptement par écrit de tout résultat d'audit 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 attestation qui sera insérée dans le rapport final et qui précisera la nature des audits et les dates auxquelles ils ont eu lieu, la phase ou segment d'étude concerné ainsi que les dates auxquelles les résultats des audits ont été portés à l'attention de la direction et du directeur de l'étude ainsi qu'au ou aux responsables principaux des essais, le cas échéant. Cette attestation servira, en outre, à confirmer que le rapport final reflète les données brutes.

3. Installations

3.1 Généralités.

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

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

3.2. Installations relatives au système d'essai.

3.2.1. L'installation d'essai doit comporter un nombre suffisant de salles ou de locaux pour assurer la séparation des systèmes d'essai et l'isolement de projets déterminés utilisant des substances ou des organismes connus pour être, ou suspectés d'être, biologiquement dangereux.

3.2.2. L'installation d'essai doit disposer de salles ou de locaux appropriés pour le diagnostic, le traitement et le contrôle des maladies, afin de faire en sorte que les systèmes d'essai ne subissent pas un degré inacceptable de détérioration. Ces installations doivent permettre d'isoler effectivement des autres systèmes d'essai ceux atteints ou soupçonnés d'être atteints de maladie contagieuse.

3.2.3. 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 locaux accueillant les systèmes d'essai et doivent être suffisamment protégées contre l'infestation, la contamination ou la détérioration. Il faut assurer la conservation des matières périssables.

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

3.3.1. En vue d'empêcher une contamination ou des mélanges entre les éléments d'essai et de référence, des salles ou aires de stockage distinctes doivent être prévues pour les opérations suivantes :

- réception ;
- stockage ;
- mélange avec un véhicule.

3.3.2. Les salles ou aires de stockage des éléments d'essai et, s'il y a lieu, des éléments de référence, doivent être séparées des salles ou locaux abritant les systèmes d'essai ; elles doivent permettre le maintien de leur identité, de leur concentration, de leur pureté et de leur stabilité. Les substances dangereuses doivent faire l'objet d'un stockage sûr.

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.

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 appropriées de collecte, de stockage et d'évacuation ainsi que des modes opératoires normalisés de décontamination et de transport. Il faut tenir des registres relatifs à ces activités.

4. Appareils, matériels et réactifs

4.1. Les appareils, notamment les systèmes informatisés 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.

4.2. Les appareils utilisés dans une étude doivent être périodiquement vérifiés, nettoyés, entretenus et étalonnés conformément aux modes opératoires normalisés. Il faut tenir un relevé de ces opérations et des éventuelles pannes et réparations. L'étalonnage doit pouvoir, s'il y a lieu, être raccordé aux étalons de métrologie nationaux ou internationaux.

4.3. Le matériel défectueux doit être retiré ou au moins clairement étiqueté en tant que tel.

4.4. Les appareils et les matériels utilisés dans les études ne doivent pas interférer de façon préjudiciable avec les systèmes d'essai.

4.5. Il faut étiqueter, dès lors qu'ils ne le sont pas *a priori*, les produits chimiques, réactifs et solutions, et en mentionner la nature (avec la concentration, le cas échéant), la date de péremption et les instructions particulières pour le stockage, telles que les conditions de température, de lumière ou d'humidité, si

nécessaire. Il faut disposer d'informations sur leur origine, leur date de préparation et leur stabilité. La date de péremption 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.

5.1.1. Les appareils utilisés pour l'obtention de données physiques et chimiques doivent occuper un emplacement correct, être de conception appropriée et avoir une capacité suffisante.

5.1.2. L'intégrité des systèmes d'essai physiques et chimiques doit être vérifiée.

5.2. Biologiques.

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

5.2.2. Les systèmes d'essai animaux et végétaux récemment reçus doivent être isolés jusqu'à ce que l'on ait évalué leur état sanitaire. Si l'on observe une mortalité ou une morbidité anormale, le lot considéré ne doit pas être utilisé dans les études et, lorsqu'il y a lieu, sera détruit dans le respect des règles en vigueur. 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 systèmes 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. Le diagnostic et le traitement de toute maladie qui se déclare avant ou pendant une étude doivent être enregistrés.

5.2.3. Il faut tenir des registres mentionnant notamment l'origine, la date d'arrivée et l'état à l'arrivée des systèmes d'essai ; ces registres doivent indiquer le nombre de systèmes d'essai reçus utilisés, remplacés ou rejetés, étayés de pièces justificatives.

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

5.2.5. Tous les renseignements nécessaires à une identification correcte des systèmes d'essai doivent figurer sur leurs dispositifs d'hébergement tels que cages, récipients, etc. 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.

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

5.2.7. Les systèmes d'essai utilisés dans des études sur le terrain (dans l'environnement) 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. Eléments d'essai et de référence

6.1. Réception, manutention, échantillonnage et stockage.

6.1.1. Il faut tenir des registres mentionnant la caractérisation des éléments d'essai et de référence, la date de réception, la date de péremption et les quantités reçues et utilisées dans les études afin d'en assurer la traçabilité. La responsabilité de la tenue de ces registres doit être clairement établie.

6.1.2. 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 non intentionnel.

6.1.3. Les récipients de stockage doivent porter des renseignements d'identification, la date de péremption (éventuellement avec prorogation) et les instructions particulières pour le stockage.

6.2. Caractérisation.

6.2.1. Tout élément d'essai et de référence doit être identifié de façon appropriée (par exemple, par un code, par le numéro d'enregistrement [numéro CAS] attribué par le Chemical Abstracts Service, division de l'American Chemical Society, par leurs paramètres biologiques ou par leur nom).

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

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

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

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

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

7. Modes opératoires normalisés

- 7.1. Une installation d'essai doit posséder des modes opératoires normalisés écrits, techniquement valides et approuvés par la direction. Ces modes opératoires, qui doivent assurer la qualité et l'intégrité des données obtenues au cours de l'étude, sont évolutifs. Les révisions des modes opératoires normalisés doivent être approuvées par la direction de l'installation d'essai.
- 7.2. 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, articles, méthodes d'analyse et manuels publiés peuvent servir de compléments à des modes opératoires normalisés.
- 7.3. 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.
- 7.4. Des modes opératoires normalisés doivent être disponibles pour les catégories suivantes de travaux réalisés dans 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 :
- 7.4.1. Eléments d'essai et de référence, mélanges :
Réception, identification, étiquetage, manutention et utilisation, échantillonnage, stockage.
- 7.4.2. Appareils, matériels et réactifs :
a) Appareils et matériels : utilisation, entretien, vérification, nettoyage et étalonnage ;
b) Systèmes informatisés : validation, exploitation, entretien, sécurité, maîtrise des modifications et sauvegarde ;
c) Réactifs et solutions : préparation et étiquetage.
- 7.4.3. Enregistrement des données, établissement des rapports, stockage et consultation des données :
Tenue des registres, codage des études, collecte des données, établissement des rapports, systèmes d'indexation, exploitation des données, y compris l'emploi de systèmes informatisés.
- 7.4.4. Système d'essai (lorsqu'il y a lieu) :
a) Préparation du local et conditions d'ambiance (alimentation, environnement,...) 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 fin 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) Méthodes d'élimination des déchets ;
g) Installation et disposition de systèmes d'essai sur des parcelles expérimentales.
- 7.4.5. Modes opératoires normalisés d'assurance de la qualité :
Interventions du personnel chargé de l'assurance de la qualité en matière de planification, programmation, réalisation, éléments documentaires d'explication et élaboration des rapports d'audits portant sur les études, l'installation et les procédés.

8. Réalisation de l'étude

- 8.1. Plan de l'étude.
- 8.1.1. Pour chaque étude, il convient d'établir un plan écrit avant le début des travaux qui sera diffusé auprès du personnel concerné. Le plan de l'étude doit être approuvé par le directeur de l'étude, qui le date et le signe, et sa conformité aux bonnes pratiques de laboratoire doit être vérifiée par le personnel d'assurance de la qualité comme indiqué à la section 2.2.1 *b* ci-dessus. Ce plan doit également être approuvé par la direction de l'installation d'essai et le donneur d'ordre.
- 8.1.2. 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, attestées 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.
- 8.1.3. Pour les études à court terme, on peut utiliser un plan général d'étude accompagné d'un complément spécifique de l'étude considérée.
- 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 :
- 8.2.1. Identification de l'étude et des éléments d'essai et de référence :
a) Un titre descriptif ;

- b) Un énoncé de la nature et de l'objet de l'étude ;
- c) L'identification de l'élément d'essai (par exemple, par un code, par le numéro d'enregistrement [numéro CAS] attribué par le Chemical Abstracts Service, division de l'American Chemical Society, par ses paramètres biologiques ou par son nom) ;
- d) L'élément de référence à utiliser.

8.2.2. 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 ;
- e) Le nom et l'adresse des prestataires de services auxquels les différentes sections identifiées sont confiées.

8.2.3. Dates :

- a) La date de l'approbation du plan de l'étude, c'est-à-dire de sa signature par le 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 ;
- b) Les dates proposées pour les phases importantes du déroulement de l'étude.

8.2.4. Méthodes d'essai :

L'indication de toute ligne directrice particulière pour les essais.

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

- a) La justification du choix du système d'essai ;
- b) La caractérisation du système d'essai ; c'est-à-dire, l'espèce, la race ou souche, la variété, l'origine, le nombre d'individus, la gamme de masse corporelle, le sexe, l'âge et d'autres informations pertinentes ;
- c) La méthode d'administration ou d'application et les raisons qui ont guidé le choix de celle-ci ;
- d) Les doses 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 de la chronologie de l'étude, de tous les matériels, méthodes et conditions, de la nature et de la fréquence des analyses, des mesures, des observations et des examens à réaliser et des méthodes statistiques à employer (le cas échéant) ;
- f) S'il y a lieu, l'énoncé de la nature et des taux des substances étrangères inévitables et des contaminants présents dans l'aliment et l'eau de boisson.

8.2.6. Enregistrements et comptes rendus :

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

8.3. Réalisation de l'étude.

8.3.1. Il faut donner à chaque étude une identification qui lui soit propre. Tous les éléments relatifs à une étude 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.

8.3.2. L'étude doit se dérouler conformément au plan de l'étude.

8.3.3. Toutes les données obtenues au cours de la réalisation d'une étude doivent être enregistrées de manière directe, rapide, précise, lisible et de façon indélébile par la personne qui relève les données. Ces relevés de données doivent être signés ou paraphés et datés (jour et heure si nécessaire).

8.3.4. Toute modification des données brutes doit être portée de façon à ne pas cacher la mention précédente ; il faut indiquer la raison du changement, qui doit être identifié par sa date et par la signature ou le paraphe de la personne qui y procède.

8.3.5. Les données obtenues directement sous forme d'entrée informatisée doivent être identifiées comme telles lors de l'introduction des données par la ou les personnes responsables de la saisie directe (date d'entrée et personne responsable). La conception du système informatisé 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 doivent être mentionnées.

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

9.1. Généralités.

9.1.1. Il faut établir un rapport final écrit 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.

- 9.1.2. Les responsables principaux des essais ou les scientifiques participant à l'étude doivent signer et dater leurs rapports.
- 9.1.3. Le rapport final doit être signé et daté par le directeur de l'étude 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.
- 9.1.4. Les corrections et les additions apportées à un rapport final doivent se présenter sous la forme d'amendements. Les amendements doivent préciser clairement la raison des corrections ou des additions et doivent être signés et datés par le directeur de l'étude.

9.2. Contenu du rapport final.

Le rapport final doit fournir les renseignements relatifs à l'étude, et notamment :

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

- a) Un titre descriptif ;
- b) L'identification de l'élément d'essai (par exemple, par un code, par le numéro d'enregistrement [numéro CAS] attribué par le Chemical Abstracts Service, division de l'American Chemical Society, par ses paramètres biologiques ou par son nom) ;
- c) L'identification de l'élément de référence par son nom chimique ou par un code ;
- d) La caractérisation de l'élément d'essai, et notamment la pureté, la stabilité et l'homogénéité.

9.2.2. 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 qui ont été pris en compte dans le rapport final.

9.2.3. Dates :

Les dates de début et d'achèvement de l'expérimentation.

9.2.4. Attestations :

- a) Une attestation du personnel chargé de l'assurance de la qualité certifie les types d'audits réalisés et les dates auxquelles les audits ont eu lieu, y compris la ou les phases inspectées et les dates auxquelles des observations résultant de ces audits ont été communiquées à la direction et au directeur de l'étude ainsi qu'au ou aux responsables principaux des essais, le cas échéant. Cette attestation servira, en outre, à confirmer que le rapport final reflète les données brutes ;
- b) Par la signature du rapport, le directeur de l'étude précise dans quelle mesure l'étude respecte les principes des bonnes pratiques de laboratoire (voir paragraphe 1.2.2 h).

9.2.5. Description des matériels et des méthodes d'essai :

- a) Une description des méthodes et des matériels utilisés avec, notamment, la caractérisation du système d'essai (espèce, race ou souche, variété, origine, nombre, masse corporelle, sexe, âge et autre information pertinente, si nécessaire) ; indication des doses, description de la voie, de la durée et de la fréquence d'administration ou d'application de l'élément d'essai ou de référence ;
- b) Les références aux lignes directrices appliquées pour l'étude ;
- c) La description de toutes les circonstances qui ont pu affecter la qualité et l'intégrité des données.

9.2.6. 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 méthodes statistiques utilisées ;
- d) Une évaluation et une discussion des résultats et, s'il y a lieu, des conclusions.

9.2.7. Stockage :

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

10. Stockage et conservation des enregistrements et des matériels

10.1. Le service des archives doit être conçu et équipé pour l'accueil et le stockage sûr :

- a) Du plan de l'étude, des données brutes, des échantillons des éléments d'essai et de référence, des spécimens et du rapport final de chaque étude ;
- b) Des rapports sur tous les audits réalisés conformément au programme d'assurance de la qualité, ainsi que des plans chronologiques des études (schémas directeurs) ;
- c) Des 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) Des documents relatifs à la validation des systèmes informatisés ;
- f) Du 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 est indexé de façon à en faciliter le stockage et la consultation méthodiques.
- 10.3. Seul le personnel autorisé par la direction a 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 de la ou des études ou à un dépôt d'archives indiqué par lui.

11. Application aux études réalisées par des organismes prestataires de services

Dans le cas des études subventionnées ou sous contrat, le donneur d'ordre doit informer le responsable de l'installation d'essai chargée de réaliser tout ou partie de l'étude que celle-ci doit être effectuée selon les bonnes pratiques de laboratoire décrites dans le présent texte.