

## ANNEXE

PRINCIPES DE BONNES PRATIQUES DE LABORATOIRE  
POUR LES PRODUITS COSMÉTIQUES

## SOMMAIRE

Préambule

Section I : Glossaire

Section II : Principes de 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.

Section III : Vérification du respect des bonnes pratiques de laboratoire

1. Généralités
  - 1.1 Inspections d'installations d'essai et vérifications d'études à Monaco
  - 1.2. Inspections dans le contexte de l'Union européenne
2. Modalités
  - 2.1. Inspections des installations d'essai

- 2.2. Procédures d'inspection
  - 2.2.1. Préinspection
  - 2.2.2. Réunion préliminaire
  - 2.2.3. Organisation et personnel
  - 2.2.4. Programme d'assurance de la qualité
  - 2.2.5. Installations
  - 2.2.6. Soins, logement et confinement des systèmes d'essai
  - 2.2.7. Appareils, matériaux, réactifs et spécimens
  - 2.2.8. Systèmes d'essai
    - 2.2.8.1. Systèmes d'essai physiques et chimiques
    - 2.2.8.2. Systèmes d'essai biologiques
  - 2.2.9. Éléments d'essai et de référence
  - 2.2.10. Modes opératoires normalisés
  - 2.2.11. Réalisation de l'étude
  - 2.2.12. Établissement du rapport sur les résultats de l'étude
  - 2.2.13. Stockage et conservation des enregistrements et des matériels
- 2.3. Vérifications d'études
- 2.4. Fin de l'inspection

#### PRÉAMBULE

Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL) 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, est exécutée en conformité avec les dispositions relatives à ces BPL.

Les dispositions relatives à la protection des animaux de laboratoire utilisés à des fins expérimentales figurant dans l'ordonnance souveraine n° 10.572 du 9 juin 1992 relative à la pratique d'expériences ou de recherches sur les animaux vivants, modifiée, et les textes pris pour son application ont été prises en compte dans le présent arrêté.

En outre, l'évaluation du degré de conformité aux BPL des établissements ou organismes dans lesquels sont réalisés les essais susmentionnés est assurée par les pharmaciens-inspecteurs ainsi que par les agents mentionnés à l'article 13 de la loi n° 1.266 du 23 décembre 2002 relative aux produits cosmétiques.

La présente annexe énonce les principes de BPL, les règles générales relatives aux modalités de vérification de ces bonnes pratiques et d'inspection, ainsi qu'à la délivrance de documents attestant de leur respect.

#### SECTION I - GLOSSAIRE

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

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.
  - 1.2. Site d'essai
 

Le site d'essai comprend le ou les emplacements sur lesquels une ou des phases d'une étude donnée sont réalisées.

- 1.3. Direction de l'installation d'essai
 

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 principes de BPL.
- 1.4. Direction du site d'essai
 

La direction du site d'essai comprend la ou les personnes (si elles sont désignées) chargées d'assurer que la ou les phases de l'étude, dont elles sont responsables, se déroulent conformément aux principes de BPL.
- 1.5. Directeur de l'étude
 

Le directeur de l'étude est la personne responsable de la conduite générale de l'étude de sécurité non clinique.
- 1.6. Responsable principal des essais
 

Le responsable principal des essais est la personne qui, dans le cas d'une étude multisite, 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 BPL.
- 1.7. L'assurance de la qualité
 

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 BPL.
- 1.8. Programme d'assurance de la qualité
 

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 principes de BPL sont bien respectés.
- 1.9. Audit
 

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. Modes opératoires normalisés (ou procédures opératoires standardisées)
 

Les modes opératoires normalisés (ou procédures opératoires standardisées) sont des modes opératoires étayés par des documents qui décrivent la façon de réaliser des essais ou

travaux courants de l'installation d'essai dont le détail ne figure pas normalement dans le plan de l'étude ou dans les lignes directrices pour les essais.	
1.11. Donneur d'ordre  Le donneur d'ordre est la personne physique ou morale qui commande, parraine ou soumet une étude de sécurité non clinique.	2.7. Système d'essai  Le système d'essai désigne tout système biologique, chimique ou physique, ou toute combinaison de ceux-ci, qui est utilisé dans une étude.
1.12. Plan chronologique des études (ou schéma directeur)  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.	2.8. Données brutes  Les données brutes représentent l'ensemble des enregistrements originaux sur support papier ou électronique de l'installation d'essai, ou des copies certifiées conformes 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 réputé capable d'assurer un stockage des informations en toute sécurité pour une certaine durée, comme indiqué au 10 de la section II.
2. Termes relatifs à l'étude de sécurité non clinique	
2.1. Etude de sécurité non clinique  Une étude de sécurité non clinique ayant trait à la santé et à l'environnement ou essai de sécurité, appelée simplement « étude » ci-après, consiste en une expérience ou un ensemble d'expériences au cours desquelles un élément d'essai est examiné, en laboratoire ou dans l'environnement, en vue d'obtenir sur ses propriétés et/ou sur sa sécurité des informations destinées à être soumises aux autorités compétentes.	2.9. Spécimen  Un spécimen désigne tout matériel prélevé dans un système d'essai pour examen, analyse ou conservation.
2.2. Etude à court terme  Une étude à court terme est une étude de courte durée réalisée avec des techniques courantes, largement utilisées.	2.10. Enregistrement  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 sont authentifiés et datés.
2.3. Plan de l'étude  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.	2.11. Date du commencement des expériences  La date du commencement des expériences est la date à laquelle les premières données particulières à l'étude sont obtenues.
2.4. Amendement au plan de l'étude  Un amendement au plan de l'étude est une modification apportée délibérément à ce plan après la date du début de l'étude.	2.12. Date de la fin des expériences  La date de la fin des expériences est la dernière date à laquelle des données provenant de l'étude sont obtenues.
2.5. Déviation au plan de l'étude  Une déviation au plan de l'étude est un écart non délibéré à ce plan, survenant après la date du début de l'étude.	2.13. Date du début de l'étude  La date du début de l'étude est la date à laquelle le directeur de l'étude signe le plan de l'étude.
2.6. Lignes directrices pour les essais  Les lignes directrices sont des textes qui décrivent les méthodes d'essai.	2.14. Date de la fin de l'étude  La date de la fin de l'étude est la date à laquelle le directeur de l'étude signe le rapport final.

3. Termes relatifs à l'élément d'essai
- 3.1. Élément d'essai  
Un élément d'essai est un ingrédient, une combinaison d'ingrédients ou un produit fini qui fait l'objet d'une étude.
- 3.2. Élément de référence (ou élément de contrôle)  
Un élément de référence (ou élément de contrôle) représente toute substance utilisée en vue de fournir une base de comparaison avec l'élément d'essai.
- 3.3. Lot  
Un lot représente une quantité déterminée d'un élément d'essai ou de référence fabriqué en une opération ou en série d'opérations, définies telle qu'elle puisse être considérée comme homogène.
- 3.4. Véhicule  
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.
4. Termes relatifs au contrôle des BPL
- 4.1. Vérification du respect des BPL  
La vérification du respect des BPL représente l'inspection périodique d'installations d'essai et la vérification d'études réalisées afin de s'assurer du respect des BPL.
- 4.2. Programme de respect des BPL  
Le programme de respect des BPL est un dispositif particulier établi par les autorités compétentes pour vérifier le respect des BPL par les installations d'essai situées à Monaco, au moyen d'inspections d'installations d'essai et de vérifications d'étude.
- 4.3. Inspection d'installation d'essai  
L'inspection d'installation d'essai est l'examen sur place des procédures et des méthodes appliquées dans l'installation d'essai afin d'évaluer le degré de conformité aux BPL. Au cours des inspections, la structure administrative et les modes opératoires normalisés de l'installation d'essai sont examinés, le personnel concerné est interrogé, la qualité ainsi que l'intégrité des données obtenues par l'installation sont évaluées et il en est rendu compte dans un rapport.
- 4.4. Vérification d'étude (ou examen)  
La vérification d'étude (ou examen) est la comparaison des données brutes et des rapports qui y sont associés avec le rapport de l'étude, 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.

#### 4.5. Degré de conformité aux BPL

Le degré de conformité aux BPL est le respect des principes de BPL d'une installation d'essai, qui est évalué par les autorités compétentes.

### SECTION II

#### PRINCIPES DE 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 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

À noter : le terme « responsabilité » est utilisé dans la présente annexe 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, l'importateur, la personne responsable des produits cosmétiques 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 veille au respect des principes de BPL dans l'installation.

1.1.2. A tout le moins, elle :

- a) s'assure 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 principes de BPL ;
- b) veille 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) veille 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) veille 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) veille à ce que des modes opératoires normalisés pertinents et techniquement valides soient définis, approuvés et suivis, et approuve tout mode opératoire normalisé nouveau ou révisé ;
- f) veille à ce qu'existe un programme sur l'assurance de la qualité et à ce que du personnel lui soit spécifiquement affecté et vérifie que la responsabilité de l'assurance de la qualité est assumée conformément aux principes de BPL ;
- g) veille au maintien d'un fichier chronologique de tous les modes opératoires normalisés ;

- h) vérifie 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 se fait conformément à des modes opératoires normalisés établis et est étayé par des documents ;
- i) vérifie, dans le cas d'une étude multisite, 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 se fait conformément à des modes opératoires normalisés établis et est étayé par des documents ;
- j) veille à ce que le directeur de l'étude approuve le plan de l'étude en toute connaissance de cause ;
- k) vérifie 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) veille à ce qu'une personne soit désignée comme responsable de la gestion des archives ;
- m) veille au maintien d'un plan chronologique des études (schéma directeur) ;
- n) veille à ce que les fournitures reçues par l'installation d'essai remplissent les conditions nécessaires à leur utilisation dans une étude ;
- o) vérifie, dans le cas d'une étude multisite, 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) vérifie que les éléments d'essai et les éléments de référence sont correctement caractérisés ;
- q) instaure des modes opératoires normalisés garantissant que les systèmes informatisés conviennent à l'objectif recherché et qu'ils sont validés, utilisés et entretenus conformément aux principes de BPL.
- 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) assume les responsabilités décrites précédemment, à l'exception de celles qui figurent au 1.1.2 h), j), k) et o) de la présente section.
- 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 :
- a) approuve, par une signature datée, le plan de l'étude et tout amendement qui lui serait apporté et s'assure de la diffusion de celui-ci aux personnes concernées ;
- b) veille 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 communique de façon efficace avec le personnel chargé de l'assurance de la qualité en fonction des besoins du déroulement de l'étude ;
- c) s'assure que le personnel qui réalise l'étude dispose bien des plans de l'étude, avec leurs amendements et les modes opératoires normalisés ;
- d) vérifie que le plan de l'étude et, dans le cas d'une étude multisite, le rapport final, décrit et définit le rôle du ou des responsables principaux des essais et de chaque site ou installation d'essai intervenant dans le déroulement de l'étude ;
- e) veille au respect des modes opératoires normalisés décrits dans le plan de l'étude, évalue et répertorie l'incidence de toute déviation du plan sur la qualité et l'intégrité de l'étude et prend des mesures correctives appropriées, le cas échéant ; constate les déviations par rapport aux modes opératoires normalisés au cours de la réalisation de l'étude ;
- f) veille à ce que toutes les données brutes obtenues soient entièrement enregistrées et soient étayées par tous les documents utiles ;
- g) vérifie que les systèmes informatisés utilisés dans l'étude ont été validés ;
- h) signe et date le rapport final, attestant qu'il accepte la responsabilité de la validité des données et précise dans quelle mesure l'étude respecte les principes de BPL ;
- i) veille 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'assure que les phases de l'étude qui lui sont déléguées se déroulent conformément aux principes de BPL.
- 1.4. Responsabilités du personnel de l'étude.
- 1.4.1. Tout le personnel participant à la réalisation de l'étude connaît bien les principes de BPL, notamment ceux qui concernent 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 respecte les instructions données dans ces documents. Toute déviation par rapport à ces instructions est étayée par des documents et signalée directement au directeur de l'étude ou, le cas échéant, à chacun des responsables principaux des essais.
- 1.4.3. Tout le personnel de l'étude enregistre les données brutes de manière rapide et précise, conformément aux principes de BPL, et assume la responsabilité de la qualité de ces données.
- 1.4.4. Le personnel de l'étude prend les précautions d'hygiène nécessaires pour réduire au minimum le risque auquel il est exposé et pour assurer l'intégrité de l'étude.

Il avertit 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 de la qualité

### 2.1. Généralités

2.1.1. L'installation d'essai a un programme d'assurance de la qualité faisant appel à tout document utile, lequel permet de vérifier que les études sont réalisées conformément aux principes de BPL.

2.1.2. Le programme d'assurance de la qualité est 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. Le personnel chargé de l'assurance de la qualité est notamment responsable des tâches suivantes dans le cadre du programme d'assurance de la qualité fixé au 2.1.2. de la présente section :

- 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 principes de BPL. Cette vérification doit être étayée par des documents ;
- c) procéder à des audits pour établir si toutes les études se déroulent conformément aux principes de BPL. Des audits établissent également 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 sont 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'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 répond aux exigences de l'étude et permet de réduire au minimum les perturbations qui pourraient altérer la validité de l'étude.

3.1.2. L'agencement de l'installation d'essai permet 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 comporte 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 dispose 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 permettent 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 dispose de salles ou d'aires de stockage en suffisance pour les fournitures et pour les équipements. Les salles ou aires de stockage sont séparées des locaux accueillant les systèmes d'essai et sont suffisamment protégées contre l'infestation, la contamination ou la détérioration.

La conservation des matières périssables est assurée.

### 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 sont 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, sont séparées des salles ou locaux abritant les systèmes d'essai.  
Elles permettent le maintien de leur identité, de leur concentration, de leur pureté et de leur stabilité.  
Les substances dangereuses font l'objet d'un stockage sûr.

### 3.4. Salles d'archives

Des salles d'archives sont prévues 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 protègent le contenu contre toute détérioration.
- 3.5. Evacuation des déchets
- La manutention et l'évacuation des déchets s'effectuent de manière à ne pas mettre en péril l'intégrité des études. Pour ce faire, des installations appropriées de collecte, de stockage et d'évacuation ainsi que des modes opératoires normalisés de décontamination et de transport sont prévus. Des registres relatifs à ces activités sont tenus.
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 occupent un emplacement correct, sont de conception appropriée et ont une capacité suffisante.
- 4.2. Les appareils utilisés dans une étude sont périodiquement vérifiés, nettoyés, entretenus et étalonnés conformément aux modes opératoires normalisés. Un relevé de ces opérations et des éventuelles pannes et réparations est tenu. L'étalonnage doit pouvoir, s'il y a lieu, être raccordé aux étalons de métrologie nationaux ou internationaux.
- 4.3. Le matériel défectueux est retiré ou au moins clairement étiqueté en tant que tel.
- 4.4. Les appareils et les matériels utilisés dans les études n'interfèrent pas de façon préjudiciable avec les systèmes d'essai.
- 4.5. Il est prévu un étiquetage, dès lors qu'ils ne le sont pas a priori, des produits chimiques, réactifs et solutions, mentionnant 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 occupent un emplacement correct, sont de conception appropriée et ont une capacité suffisante.
- 5.1.2. L'intégrité des systèmes d'essai physiques et chimiques est vérifiée.
- 5.2. Biologiques
- 5.2.1. Des conditions convenables sont créées et maintenues 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 sont isolés jusqu'à ce que leur état sanitaire ait été évalué. Si l'on observe une mortalité ou une morbidité anormale, le lot considéré n'est pas utilisé dans les études et, lorsqu'il y a lieu, est détruit dans le respect des règles en vigueur. Au commencement de la phase expérimentale d'une étude, les systèmes d'essai sont 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 sont 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 sont enregistrés.
- 5.2.3. Des registres sont tenus mentionnant notamment l'origine, la date d'arrivée et l'état à l'arrivée des systèmes d'essai ; ces registres indiquent le nombre de systèmes d'essai reçus utilisés, remplacés ou rejetés, étayés de pièces justificatives.
- 5.2.4. Les systèmes d'essai biologiques sont 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 figurent sur leurs dispositifs d'hébergement (cages, récipients, etc.). Chaque système d'essai susceptible d'être extrait de son logement ou de son récipient pendant le déroulement de l'étude porte dans la mesure du possible des marques d'identification appropriées.
- 5.2.6. Pendant leur utilisation, les logements ou récipients des systèmes d'essai sont nettoyés et désinfectés à intervalles appropriés. Toute matière venant au contact d'un système d'essai ne contient pas de contaminants à des concentrations qui interféreraient avec l'étude. La litière des animaux est changée selon les impératifs de bonnes pratiques d'élevage. L'utilisation de produits biocides est explicitée.
- 5.2.7. Les systèmes d'essai utilisés dans des études sur le terrain (dans l'environnement) sont disposés de façon à éviter que la dispersion de produits épanchés 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. Des registres sont tenus 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 est clairement établie.
- 6.1.2. Il est défini 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 portent 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 est identifié de façon appropriée (par un code, par le numéro d'enregistrement attribué par le Chemical Abstracts Service, division de l'American Chemical Society [numéro CAS], par leurs paramètres biologiques, par leur nom, etc.).

6.2.2. La nature exacte des éléments d'essai ou de référence est connue 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 existe 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, la stabilité des éléments d'essai et de référence dans les conditions de stockage et d'essai est connue.

6.2.5. Si l'élément d'essai est administré ou appliqué dans un véhicule, l'homogénéité, la concentration et la stabilité de l'élément d'essai dans ce véhicule est déterminée. 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 est 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 possède des modes opératoires normalisés écrits, techniquement valides et approuvés par la direction.

Ces modes opératoires, qui assurent la qualité et l'intégrité des données obtenues au cours de l'étude, sont évolutifs. Les révisions des modes opératoires normalisés sont approuvées par la direction de l'installation d'essai.

7.2. Chaque section ou zone distincte de l'installation d'essai a 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 sont 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 sont disponibles pour les catégories suivantes de travaux réalisés dans l'installation d'essai, dont la liste n'est pas limitative (les tâches précises mentionnées ci-après sont considérées comme des exemples) :

7.4.1. Éléments 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 : intervention 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, un plan écrit est établi avant le début des travaux, lequel est diffusé auprès du personnel concerné. Le plan de l'étude est approuvé par le directeur de l'étude, qui le date et le signe, et sa conformité aux BPL est vérifiée par le personnel d'assurance de la qualité. Ce plan est également 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 sont 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 sont 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, un plan général d'étude accompagné d'un complément spécifique de l'étude considérée peut être utilisé.

## 8.2. Contenu du plan de l'étude

Le plan de l'étude comporte 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 un code, par le numéro d'enregistrement attribué par le Chemical Abstracts Service, division de l'American Chemical Society [numéro CAS], par ses paramètres biologiques, par son nom, etc.) ;  
 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 est donné à chaque étude une identification qui lui soit propre.  
 Tous les éléments relatifs à une étude portent cette identification. Les spécimens de l'étude sont identifiés de façon à confirmer leur origine.  
 Cette identification permet la traçabilité, en tant que de besoin, du spécimen et de l'étude.
- 8.3.2. L'étude se déroule conformément au plan de l'étude.
- 8.3.3. Toutes les données obtenues au cours de la réalisation d'une étude sont enregistrées de manière directe, rapide, précise, lisible et de façon indélébile par la personne qui relève les données.  
 Ces relevés de données sont signés ou paraphés et datés (jour et heure si nécessaire).
- 8.3.4. Toute modification des données brutes est portée de façon à ne pas cacher la mention précédente ; il est indiqué la raison du changement, qui est 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 sont 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 permet toujours 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 est 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 sont mentionnées.
9. Etablissement du rapport sur les résultats de l'étude
- 9.1. Généralités
- 9.1.1. Un rapport final écrit est établi pour chaque étude.  
 Pour les études à court terme, un rapport final normalisé peut 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 signent et datent leurs rapports.
- 9.1.3. Le rapport final est 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 aux BPL est indiqué.
- 9.1.4. Les corrections et les additions apportées à un rapport final se présentent sous la forme d'amendements.  
 Les amendements précisent clairement la raison des corrections ou des additions et sont signés et datés par le directeur de l'étude.
- 9.2. Contenu du rapport final
- Le rapport final fournit 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 un code, par le numéro d'enregistrement attribué par le Chemical Abstracts Service, division de l'American Chemical Society [numéro CAS], par ses paramètres biologiques, par son nom, etc.) ;  
 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 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 sert, 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 de BPL.

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 sont conservés.

10. Stockage et conservation des enregistrements et des matériels

10.1. Le service des archives est 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 est 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 est justifiée et étayée par des documents.

Des échantillons des éléments d'essai et de référence et des spécimens sont conservés 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 est 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 sont 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 informe le responsable de l'installation d'essai chargé de réaliser tout ou partie de l'étude que celle-ci est effectuée selon les principes de BPL.

### SECTION III

#### VERIFICATION DU RESPECT DES BONNES PRATIQUES DE LABORATOIRE

1. Généralités

1.1. Conduite d'inspections d'installations d'essai et de vérifications d'études à Monaco

Les inspections d'installations d'essai et de vérifications d'études sont réalisées par les pharmaciens-inspecteurs mentionnés à l'article 13 de la loi n° 1.266 du 23 décembre 2002 relative aux produits cosmétiques.

Les inspections des installations d'essai visent à déterminer le degré de conformité aux BPL de ces installations.

Elles visent également à vérifier que les études sont conduites en conformité avec ces BPL et à vérifier l'intégrité des données pour s'assurer que les résultats obtenus sont d'une qualité suffisante pour procéder à une évaluation.

Les inspections des installations d'essai comportent, sauf motivation particulière, une vérification d'étude ou « examen ».

Des vérifications d'études sont également menées de manière détaillée par les inspecteurs, à la demande, par exemple, d'une autorité compétente.

Les principes généraux de conduite des vérifications d'études détaillées sont présentés à titre d'information au 2.3 de la présente section, mais ces vérifications seront adaptées pour chaque inspection.

Les inspections donnent lieu à des rapports qui décrivent le degré de conformité des installations d'essai aux BPL.

Après l'inspection d'une installation d'essai et sans préjudice des suites, tant administratives que pénales, susceptibles d'y être données, un certificat d'évaluation de la conformité aux BPL est établi par l'autorité compétente.

Il indique la date d'inspection et le statut de conformité de l'installation.

Ce certificat ne peut être établi qu'après examen, par les inspecteurs, d'une étude achevée.

Les trois catégories d'observations suivantes sont utilisées pour rendre compte du degré de conformité aux BPL par les installations :

A = l'installation d'essai est considérée comme étant en conformité avec les BPL ;

B = la conformité de l'installation d'essai est partielle, les déviations mineures observées ne remettant pas en cause la fiabilité des études effectuées ;

C = l'inspection révèle une absence de conformité aux BPL de l'installation d'essai.

Le contrôle réalisé par les inspecteurs ne permet pas l'attribution à l'installation d'essai d'un label de qualité valable pour les études ultérieures.

Les installations d'essai sont inspectées de façon régulière, en principe tous les deux ans.

## 1.2. Conduite d'inspections dans le contexte d'accords internationaux

Lorsque la Direction de l'Action Sanitaire et Sociale estime qu'une installation d'essai située à Monaco et qui déclare respecter les BPL ne s'y conforme pas en réalité, au point que l'intégrité ou l'authenticité des études que celle-ci effectue risquent d'être compromises, elle procède aux informations prévues par les accords internationaux.

L'autorité compétente d'un État membre de l'Union européenne peut demander au Directeur de l'Action Sanitaire et Sociale des informations sur le degré de conformité aux BPL d'une installation d'essai et demander notamment une vérification d'études, éventuellement accompagnée d'une nouvelle inspection.

De la même façon, le Directeur de l'Action Sanitaire et Sociale peut demander ces informations aux autorités compétentes d'un État membre.

Lorsque l'inspection a été réalisée, un compte rendu complet des conclusions est établi et adressé à l'autorité compétente de l'État membre demandeur.

La Direction de l'Action Sanitaire et Sociale tient dûment compte des résultats des inspections d'installations d'essai et des vérifications d'études par un État membre de l'Union européenne, sans préjudice des dispositions décrites au paragraphe suivant, pour déterminer le degré de conformité de ces installations aux BPL.

Ces dispositions s'appliquent, dans la mesure du possible et notamment afin d'éviter tout risque de double emploi selon le principe de protection des animaux de laboratoire, à la validité des données résultant d'essais conduits selon les BPL.

Au cas où la Direction de l'Action Sanitaire et Sociale et les autorités compétentes de l'autre État membre ne parviendraient pas à un accord sur les conclusions de l'inspection de l'installation d'essai ou de la vérification d'étude, il est procédé aux informations prévues par les accords internationaux précisant les motifs de désaccord.

## 2. Modalités

### 2.1. Inspections des installations d'essai

Des inspections visant à vérifier la mise en conformité aux BPL peuvent être effectuées dans toute installation d'essai où sont obtenues, à des fins de réglementation, des données d'évaluation de la sécurité pour la santé humaine.

Dans certains cas, les inspecteurs peuvent avoir besoin de l'aide d'experts de disciplines particulières.

Compte tenu de la grande diversité des installations d'essai (s'agissant tant de l'agencement des locaux que de la structure administrative) et des différents types d'études rencontrés lors des inspections, l'appréciation des inspecteurs chargés d'évaluer le degré et l'ampleur de la conformité aux BPL est essentielle.

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'essai précise ou d'une étude particulière un degré de conformité adéquat est atteint pour chaque principe de BPL.

Dans les paragraphes suivants, des recommandations sont données sur les divers aspects de l'installation d'essai, y compris ceux relatifs à son personnel et aux procédures qui sont susceptibles d'être examinées par les inspecteurs.

Dans chacun des paragraphes, l'objet visé est indiqué et les points précis qui pourraient faire l'objet d'un examen lors d'une inspection d'installation d'essai sont énumérés à titre d'exemple.

Ces listes ne sont pas exhaustives et ne sauraient être considérées comme telles.

L'examen du plan scientifique de l'étude et de l'interprétation des résultats obtenus dans les études portant sur les risques pour la santé humaine et l'environnement ne relève pas de l'inspection de la conformité aux BPL.

Ces questions sont du ressort des autorités compétentes auxquelles les données sont soumises à des fins de réglementation.

Les inspecteurs effectuent leur travail de façon méthodique et selon un plan soigneusement établi et, dans la mesure du possible, tiennent compte des souhaits de la direction de l'installation d'essai quant aux heures auxquelles ils peuvent se rendre dans certaines parties de l'installation.

Les inspecteurs veillent à ce que tout document confidentiel, ayant une valeur commerciale, auquel ils ont accès ne soit vu que par le personnel autorisé.

## 2.2. Procédures d'inspection

### 2.2.1. Préinspection

*Objet : faire connaître aux inspecteurs l'installation d'essai 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'essai ou une vérification d'étude, il est nécessaire que les inspecteurs se familiarisent avec l'installation qu'ils vont visiter. Pour cela, ils passent en revue toutes les informations existantes sur l'installation d'essai.

Ces informations peuvent comprendre les rapports d'inspection antérieurs, le plan des locaux, les organigrammes, des rapports d'étude, des plans d'étude, le curriculum vitae du personnel.

Ces documents apporteront des renseignements sur :

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

Ces renseignements sont également donnés dans le dossier « état des lieux » établi par chaque installation d'essai suivant un format communiqué par la Direction de l'Action Sanitaire et Sociale ; il est recommandé de transmettre aux inspecteurs ce dossier complété au moins trois semaines avant le début de l'inspection.

Les inspecteurs notent également les carences éventuelles des inspections précédentes. Lorsqu'aucune inspection d'installation d'essai n'a été réalisée auparavant, il est possible d'effectuer une visite de pré-inspection afin d'obtenir les renseignements pertinents.

La direction de l'installation d'essai peut être informée de la date et de l'heure d'arrivée des inspecteurs, de l'objectif et de la durée prévue de la visite d'inspection.

Elle peut 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'essai à l'avance afin que celle-ci puisse les communiquer immédiatement aux inspecteurs au cours de leur visite.

### 2.2.2. Réunion préliminaire

*Objet : informer la direction et le personnel des raisons de l'inspection de l'installation d'essai ou de la vérification d'étude qui va avoir lieu. Cette réunion permet d'identifier les secteurs de l'installation d'essai, 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'essai ou d'une vérification d'étude sont examinés avec la direction de cette installation au début de la visite. A la réunion préliminaire, les inspecteurs :

- présentent dans leurs grandes lignes l'objet et la portée de leur visite ;
- indiquent la documentation dont ils ont besoin pour procéder à l'inspection de l'installation d'essai, telle que listes des études en cours et terminées, plans des études, modes opératoires normalisés, rapports d'études, 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 ;
- demandent des précisions ou des informations sur la structure administrative (organisation) et le personnel de l'installation d'essai ;
- demandent des informations sur la conduite parallèle d'études qui ne sont pas soumises aux principes de BPL dans les secteurs de l'installation où sont menées les études soumises aux principes de BPL ;
- procèdent à une première détermination des parties de l'installation d'essai concernées par l'inspection ;
- décrivent les documents et spécimens qui sont nécessaires pour l'étude (les études) en cours ou terminée(s) sélectionnée(s) en vue d'une vérification d'étude ;
- indiquent qu'une réunion de clôture aura lieu à la fin de l'inspection.

Avant de mener plus loin l'inspection, il est souhaitable que les inspecteurs prennent contact avec le service chargé de l'assurance de la qualité.

En règle générale, il est utile que les inspecteurs soient accompagnés par un membre du service interne chargé de l'assurance de la qualité lors de la visite d'une installation d'essai.

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

### 2.2.3. Organisation et personnel

*Objet : déterminer si l'installation d'essai 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 d'essai.*

La direction est 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 ;
- le curriculum vitae de chaque personne impliquée dans la ou les catégories d'études choisies pour vérification ;
- la ou les listes des études en cours et terminées ainsi que les informations sur la nature de l'étude, les dates de début et de fin des expériences et des études, les systèmes d'essai, les méthodes d'administration ou d'application de l'élément d'essai et le nom du directeur de l'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 d'essai ;
- les modes opératoires normalisés spécifiques en rapport avec les études ou les procédures inspectées ou vérifiées ;
- les listes des directeurs d'études et des donneurs d'ordre impliqués dans les études vérifiées.

Les inspecteurs vérifient, en particulier :

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

Si la direction ou le personnel d'assurance de la qualité sont localisés dans des installations extérieures à l'installation d'essai, il convient de préciser la localisation de ce personnel (cela peut être le cas également du personnel d'autres installations d'essai intervenant dans les études de sécurité) ainsi que sa place dans la hiérarchie.

Si nécessaire, les inspecteurs procéderont à une vérification des organismes prestataires de service.

#### 2.2.4. Programme d'assurance de la qualité

*Objet : déterminer si la direction de l'installation d'essai dispose de systèmes appropriés pour s'assurer que les études sont conduites en accord avec les principes de BPL.*

Le responsable du service de l'assurance de la qualité est invité à faire la démonstration des systèmes et des méthodes prévus pour l'audit 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 vérifient :

- les qualifications du responsable du service de l'assurance de la qualité et de tout le personnel du service placé sous sa direction ;
- l'indépendance du service de l'assurance de la qualité par rapport au personnel participant aux études ;
- la façon dont le service de l'assurance de la qualité programme et effectue les audits et dont il vérifie les phases critiques relevées dans une étude ainsi que les ressources disponibles pour les activités d'audit 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 de la qualité lors de la réalisation pratique de l'étude ;
- l'ampleur et la précision des vérifications d'assurance de la qualité appliquées aux tâches courantes de l'installation d'essai ;
- les procédures d'assurance de la 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 et au directeur de l'étude, par le service de l'assurance de la qualité, des problèmes de nature à altérer la qualité ou l'intégrité d'une étude ;
- les mesures prises par le service de l'assurance de la qualité lorsque des écarts sont constatés ;
- le rôle de l'assurance de la qualité (le cas échéant) dans le cas où des études sont effectuées en partie ou en totalité dans des organismes prestataires de service ;
- la contribution (le cas échéant) du service de l'assurance de la qualité à l'examen, la révision et la mise à jour des modes opératoires normalisés.

#### 2.2.5. Installations

*Objet : déterminer si les dimensions, l'agencement et la localisation de l'installation d'essai, tant à l'intérieur qu'à l'extérieur, permettent de répondre aux exigences des études entreprises.*

Les inspecteurs vérifient :

- que l'agencement de l'installation d'essai permet une séparation suffisante des différentes activités de manière que, par exemple, les éléments 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 éléments d'essai et les secteurs de l'installation d'essai ;
- que l'entretien général des diverses installations est suffisant et qu'il existe des procédures de lutte contre les nuisibles, en cas de besoin.

#### 2.2.6. Soins, logement et confinement des systèmes d'essai

*Objet : déterminer si, dans le cas d'études sur les animaux de laboratoire ou d'autres systèmes d'essai, l'installation d'essai dispose d'un équipement approprié et des conditions suffisantes pour assurer leur soins, 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'essai peut réaliser des études nécessitant diverses espèces animales ou végétales ainsi que des systèmes microbiologiques ou d'autres systèmes cellulaires ou infracellulaires.

Le type de systèmes d'essai utilisé détermine les aspects relatifs aux soins, au logement et au confinement que les inspecteurs vérifient.

Les inspecteurs vérifient selon les systèmes d'essai :

- que les installations sont adaptées aux systèmes d'essai utilisés et aux exigences de l'essai à effectuer ;
- que des dispositions sont prévues pour mettre en stabilisation (ou isolement) les animaux et les végétaux le nécessitant 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 ou d'agents pathogènes ;
- qu'un contrôle et des registres appropriés sont prévus sur la santé, le comportement ou d'autres aspects, en fonction des caractéristiques du système d'essai ;
- que l'équipement destiné à assurer les conditions d'environnement requises pour chaque système d'essai est adéquat, 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 procédures de suivi des soins et des procédures d'autopsie ;
- qu'il existe des dispositifs adaptés et respectant les dispositions législatives et réglementaires en vigueur 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 matériels tels que les éléments 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 ;
- que les aliments et les litières stockés sont à l'abri de conditions néfastes d'environnement, d'infestation et de contamination.

Pour les animaux de laboratoire utilisés comme systèmes d'essai, les inspecteurs vérifient le respect des dispositions relatives à la protection des animaux utilisés à des fins d'expériences ou de recherches telles qu'elles sont fixées par la loi n° 1.128 du 7 novembre 1989 relative au traitement des animaux et de ses textes d'application.

#### 2.2.7. Appareils, matériels, réactifs et spécimens

*Objet : déterminer si l'installation d'essai 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 matériels, les réactifs et les spécimens sont correctement étiquetés, utilisés et stockés.*

Les inspecteurs vérifient :

- 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 les systèmes informatisés) ;

- que les matériels et les réactifs chimiques sont correctement étiquetés et stockés dans des bonnes conditions et que les dates de péremption sont respectées. Les étiquettes des réactifs en indiquent l'origine, la nature, la concentration et d'autres informations pertinentes ;
- que l'identification des spécimens permet l'identification du système d'essai, de l'étude effectuée, de la nature et de la date de prélèvement du spécimen ;
- que les appareils et les matériels utilisés n'altèrent pas de façon appréciable le système d'essai ;
- que toute défaillance de l'équipement ne peut conduire à une contamination des éléments d'essai ou de référence, à des stress incontrôlés sur le système d'essai ou à des résultats erronés ;
- que si le même équipement est utilisé pour mélanger l'élément d'essai et l'élément de référence dans l'aliment, des procédures sont prévues pour prévenir toute contamination croisée.

#### 2.2.8. Systèmes d'essai

*Objet : déterminer s'il existe des modes opératoires normalisés appropriés pour la manipulation et le contrôle des divers systèmes d'essai requis par les études entreprises dans l'installation d'essai, par exemple des systèmes chimiques, physiques ou biologiques.*

##### 2.2.8.1. Systèmes d'essai physiques et chimiques

Les inspecteurs vérifient :

- que la stabilité des éléments d'essai et de référence a été déterminée conformément aux prescriptions éventuelles du plan de l'étude et que les éléments de référence visés dans les plans d'essai ont été utilisés ;
- 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.

##### 2.2.8.2. 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, les inspecteurs vérifient :

- que les systèmes d'essai correspondent à ce qui est défini dans le plan de l'étude ;
- que les systèmes d'essai sont identifiés de façon adéquate 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 éléments d'essai différents ;
- 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 de l'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 stabilisation (ou isolement), la morbidité, la mortalité, le comportement, ainsi que sur le diagnostic et le traitement des affections des systèmes d'essai ou sur d'autres aspects analogues adaptés à chaque système d'essai ;
- que des dispositions sont prévues pour l'élimination satisfaisante des systèmes d'essai à l'issue des essais.

#### 2.2.9. Éléments d'essai et de référence

*Objet : déterminer si l'installation d'essai dispose de modes opératoires normalisés destinés à assurer que la nature, le titre, la quantité et la composition des éléments d'essai et de référence sont conformes aux prescriptions et à réceptionner et à stocker correctement les éléments d'essai et de référence.*

Les inspecteurs vérifient :

- qu'il existe des registres (indiquant l'identité de la personne responsable) sur la réception, ainsi que sur la manutention, l'échantillonnage, l'utilisation et le stockage des éléments d'essai et de référence ;
- que les récipients des éléments d'essai et de référence sont correctement étiquetés ;
- que la gestion du stock des éléments d'essai et de référence est assurée ;
- que les conditions de stockage sont à même de préserver la concentration, la pureté et la stabilité des éléments 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 éléments d'essai et de référence et pour en prévenir la contamination ;
- lorsqu'il y a lieu, qu'il existe des modes opératoires normalisés pour la détermination de l'homogénéité et de la stabilité des mélanges contenant des éléments d'essai et de référence ;
- lorsqu'il y a lieu, que des registres sont tenus sur les spécifications des véhicules et des aliments utilisés comme véhicule ;
- lorsqu'il y a lieu, que les récipients contenant des mélanges (ou des dilutions) des éléments d'essai ou de référence sont étiquetés et que des registres sont tenus sur l'homogénéité et la stabilité de leur contenu ;
- que des échantillons de chaque lot d'éléments d'essai et de référence ont été prélevés à des fins d'analyse et qu'ils ont été conservés pendant une durée appropriée pour toutes les études, à l'exception des études à court terme ;
- que des modes opératoires normalisés sont prévus pour la formulation des éléments d'essai et de référence de façon à éviter les erreurs d'identification et la contamination croisée.

#### 2.2.10. Modes opératoires normalisés

*Objet : déterminer si l'installation d'essai 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 d'essai. Ces modes opératoires ont un rapport direct avec les aspects les plus courants des essais menés par l'installation d'essai.*

Les inspecteurs vérifient :

- que chaque secteur de l'installation d'essai a un accès immédiat à des exemplaires agréés des modes opératoires normalisés appropriés ;
- qu'il y a des procédures pour la création, la diffusion, 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 :
  - a) réception, identification, étiquetage, manutention, échantillonnage, utilisation, stockage et, détermination de la pureté, de la composition et de la stabilité des éléments d'essai et de référence ;
  - b) utilisation, entretien, nettoyage, étalonnage, vérification et validation des appareils de mesure, des systèmes informatisés et des équipements de régulation des conditions ambiantes ;
  - c) préparation des réactifs et dosage des préparations ;
  - d) tenue de registres, établissement de rapports, stockage et consultation des registres et rapports ;
  - e) préparation et régulation des conditions ambiantes des zones contenant le système d'essai ;
  - f) réception, transfert, localisation, caractérisation, identification et entretien des systèmes d'essai ;
  - g) manipulation des systèmes d'essai avant, pendant et à la fin de l'étude ;
  - h) élimination des systèmes d'essai ;
  - i) utilisation d'agents de lutte contre les nuisibles et d'agents nettoyants ;
  - j) opérations liées au programme d'assurance de la qualité.

Les inspecteurs peuvent demander la liste complète des modes opératoires normalisés écrits de l'installation d'essai ainsi que des extraits représentatifs de ces modes opératoires.

#### 2.2.11. Réalisation de l'étude

*Objet : vérifier qu'il existe des plans d'études écrits et que les plans et le déroulement des études sont en conformité avec les BPL.*

Les inspecteurs vérifient :

- que le plan de l'étude a été signé par le directeur de l'étude ;
- que toutes les modifications apportées au plan de l'étude ont été signées et datées par le directeur de l'étude ;
- que la date d'agrément du plan de l'étude par le donneur d'ordre a été enregistrée ;
- que les mesures, les observations et les examens sont réalisés conformément au plan de l'étude et aux modes opératoires normalisés appropriés ;
- que les résultats de ces mesures, observations et examens ont été enregistrés de manière directe, rapide, précise, indélébile 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 appropriées ;
- que les systèmes informatisés 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 de l'étude sont concordants et complets et qu'ils reflètent correctement les données brutes.

#### 2.2.12. Établissement du rapport sur les résultats de l'étude

*Objet : vérifier que les rapports finals sont établis en conformité avec les BPL.*

Lorsqu'ils examinent un rapport final, les inspecteurs vérifient :

- qu'il est signé et daté par le directeur de l'étude attestant qu'il prend la responsabilité de la validité de l'étude et précisant dans quelle mesure elle respecte les principes relatifs aux BPL ;
- qu'il est signé et daté par les autres scientifiques spécialisés, si des rapports émanant de ces chercheurs dans les disciplines auxquelles l'étude fait appel y sont inclus ;
- qu'une attestation du personnel chargé de l'assurance de la 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.

#### 2.2.13. Stockage et conservation des enregistrements et des matériels

*Objet : déterminer si l'installation d'essai 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.*

Les inspecteurs vérifient :

- l'identité du (ou des) individu(s) responsable(s) des archives ;
- les salles d'archives servant au stockage des plans d'études, des données brutes (y compris celles obtenues dans le cadre d'études réalisées selon les BPL ayant été interrompues), des rapports finals, des échantillons des éléments d'essai et de référence 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 différents matériels et enregistrements archivés ;
- qu'un inventaire des matériels retirés des archives ou, à l'inverse, rentrés est tenu ;
- que les documents et les matériels sont conservés pendant le temps nécessaire et approprié et que des mesures sont prises pour éviter qu'ils ne soient perdus ou endommagés par le feu, par des conditions ambiantes nocives, etc.

#### 2.3. Vérifications d'études

En général, les inspections d'installations d'essai comportent, entre autres, des vérifications d'études qui consistent en de brefs examens d'études en cours ou complétées.

Des vérifications d'études particulières peuvent être effectuées, sur demande des autorités compétentes, indépendamment d'inspections d'installations d'essai.

En raison de la grande diversité des études qui peuvent être ainsi vérifiées, il convient de ne donner que des indications d'ordre général, et les inspecteurs et autres personnes prenant part à la vérification exerceront leur jugement sur la nature et la portée des examens qu'ils effectueront.

Leur but est de reconstruire l'étude en comparant le rapport final au plan de l'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'ils effectuent une vérification d'étude, les inspecteurs :

- recueillent 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 de l'étude et les scientifiques spécialisés ;
- s'assurent qu'il existe un nombre suffisant de personnes formées dans les domaines se rapportant à l'étude ou aux études entreprises ;
- déterminent les différents appareils ou équipements spéciaux utilisés dans l'étude et examinent les registres relatifs à la calibration, à l'entretien et au service de ces équipements ;
- examinent les registres relatifs à la stabilité des éléments d'essai, aux analyses de ces éléments et des préparations, aux analyses d'aliments ;
- essaient 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 de l'étude ;
- se procurent des exemplaires de tous les documents décrivant les procédures de contrôle ou faisant partie intégrante de l'étude, notamment :
  - a) le plan de l'étude ;
  - b) les modes opératoires normalisés en vigueur à l'époque où l'étude a été faite ;
  - c) les registres, carnets de laboratoire, dossiers, fiches de travail, sorties d'imprimante, etc. ; la vérification des calculs le cas échéant ;
  - d) les documents relatifs aux déviations ;
  - e) le rapport final ;
- s'assurent que le plan de l'étude et les modifications autorisées ont été respectés ;
- s'assurent de la cohérence de l'ensemble des données.

Dans les études pour lesquelles des animaux (par exemple des rongeurs ou d'autres mammifères) sont utilisés, les inspecteurs examinent ce qu'il advient d'un certain pourcentage d'animaux depuis leur arrivée dans l'installation d'essai jusqu'à leur autopsie.

Ils accordent une attention particulière aux dossiers concernant :

- la masse des animaux, les quantités d'eau et d'aliments ingérées s'il y a lieu, la préparation et l'administration des doses, etc. ;
- les observations cliniques et les résultats d'autopsie ;
- les examens biologiques ;
- la pathologie.

#### 2.4. Fin de l'inspection

À la fin de la mission d'inspection, les inspecteurs présentent leurs premières conclusions aux représentants de l'installation d'essai au cours d'une réunion de clôture d'inspection.

Les informations recueillies dans le cadre de la mission d'inspection font l'objet d'un rapport transmis par le Directeur de l'Action Sanitaire et Sociale au directeur de l'installation d'essai inspectée, dans le cadre de la procédure contradictoire.

Le directeur de l'installation d'essai peut faire valoir ses observations dans un délai de quinze jours.

Les inspecteurs chargés de la mission peuvent répondre à ces observations.

L'inspection de toute installation d'essai peut révéler un certain nombre d'écarts mineurs par rapport aux principes de BPL.

Lorsque ces écarts ne sont pas assez graves pour risquer de compromettre la validité des études réalisées par l'installation d'essai, les inspecteurs peuvent indiquer dans leur rapport que l'installation opère en conformité avec les BPL.

Néanmoins, les inspecteurs communiquent au directeur de l'installation d'essai le détail des écarts décelés et s'assurent auprès de ce dernier que des mesures seront prises pour remédier à l'ensemble des écarts.

Les inspecteurs peuvent se rendre à nouveau dans l'installation d'essai afin de vérifier que les mesures nécessaires ont été prises.

Le Directeur de l'Action Sanitaire et Sociale prend les mesures appropriées en fonction de la nature et de l'ampleur du manquement au respect des principes de BPL.

Après l'inspection d'une installation d'essai, un certificat d'évaluation de la conformité aux BPL est établi par l'autorité compétente.

La date d'inspection et le statut de conformité de l'installation sont indiqués sur le certificat.

---