

Ordonnance sur les bonnes pratiques de laboratoire (OBPL)

du 18 mai 2005 (État le 1^{er} décembre 2012)

Le Conseil fédéral suisse,

vu l'art. 5, al. 2, let. a, de la loi du 15 décembre 2000
sur les produits chimiques (LChim)¹,
vu les art. 26, al. 3, 38, al. 3, et 39, al. 1, de la loi du 7 octobre 1983
sur la protection de l'environnement (LPE)²,
vu l'art. 11, al. 2, let. a, de la loi du 15 décembre 2000
sur les produits thérapeutiques (LPTh)³,
arrête:

Section 1 Dispositions générales

Art. 1 Objet et but

¹ La présente ordonnance fixe les principes de bonnes pratiques de laboratoire (BPL) garantissant la qualité des études et règle la vérification du respect de ces exigences.

² Elle vise:

- a. à garantir la reconstitution des résultats des études;
- b. à promouvoir la reconnaissance sur le plan international des études réalisées en Suisse et à contribuer ainsi à éviter la répétition de ces études.

Art. 2 Champ d'application

La présente ordonnance s'applique aux études non cliniques réalisées sur des substances, des préparations ou des objets (éléments d'essai):

- a. qui servent à obtenir des données sur les propriétés de l'élément d'essai et sur sa sécurité pour l'être humain et l'environnement; et
- b. dont les résultats doivent être présentés à une autorité dans le cadre d'une procédure de notification ou d'autorisation.

RO 2005 2795

¹ RS 813.1

² RS 814.01

³ RS 812.21

Art. 3 Définitions

¹ Au sens de la présente ordonnance, on entend par:

- a. *bonnes pratiques de laboratoire (BPL)*: le système d'assurance-qualité comprenant l'organisation du déroulement des études, les conditions générales dans lesquelles ces études sont planifiées, réalisées et contrôlées, leur enregistrement, leur archivage et leur diffusion;
- b.⁴ *domaines d'études*: les études effectuées dans une installation d'essai selon les catégories suivantes:
 - 1. essais physico-chimiques,
 - 2. études de toxicité,
 - 3. études de mutagénicité,
 - 4. études écotoxicologiques sur les organismes marins et terrestres,
 - 5. études portant sur le comportement dans l'eau, dans le sol et dans l'air: bioaccumulation,
 - 6. études portant sur les résidus,
 - 7. études portant sur les effets sur les mésocosmes et les écosystèmes naturels,
 - 8. études portant sur les examens analytiques et cliniques,
 - 9. autres études, à spécifier;
- c. *vérification d'étude*: le contrôle d'une étude en vue de vérifier la conformité des données, des enregistrements, de la diffusion et d'autres exigences par rapport aux principes de BPL;
- d. *installation d'essai*: les locaux, le personnel et les équipements qui sont nécessaires à la réalisation d'une étude; pour les études réalisées par phases sur plusieurs sites (études multi-sites), l'installation d'essai comprend le site où se trouve le directeur de l'étude et tous les autres sites d'essai, qui peuvent être considérés individuellement ou collectivement comme des installations d'essai.

² La terminologie spécifique des BPL est définie à l'annexe 1.

Section 2 Principes de BPL et vérification**Art. 4** Principes de BPL

¹ Les principes de BPL figurent à l'annexe 2.

² L'Office fédéral de la santé publique (OFSP), l'Office fédéral de l'environnement, (OFEV)⁵ et l'Institut suisse des produits thérapeutiques (Swissmedic) peuvent édicter

⁴ Nouvelle teneur selon le ch. 2 de l'annexe à l'O du DFI du 7 nov. 2012, en vigueur depuis le 1^{er} déc. 2012 (RO **2012** 6103).

⁵ La désignation de l'unité administrative a été adaptée en application de l'art. 16 al. 3 de l'O du 17 nov. 2004 sur les publications officielles (RO **2004** 4937). Il a été tenu compte de cette mod. dans tout le texte.

d'un commun accord des recommandations pour l'interprétation des principes de BPL. Ils tiennent compte à cet égard des prescriptions et des recommandations reconnues sur le plan international.

Art. 5 Demande

¹ Les entreprises qui désirent faire figurer leurs installations d'essai au registre prévu à l'art. 14 doivent en faire la demande à l'organe de réception des notifications défini à l'art. 8.

² La demande doit comporter, pour chaque installation d'essai, les indications suivantes:

- a. le nom et l'adresse de l'installation d'essai;
- b. les plans des bâtiments indiquant l'affectation de chacun des locaux;
- c. les organigrammes indiquant les noms et les attributions des membres de la direction de l'installation d'essai, du personnel chargé de l'assurance-qualité et des directeurs d'étude;
- d. le nom et l'adresse de la personne de contact;
- e. les modes opératoires normalisés de l'assurance-qualité;
- f. la liste de tous les modes opératoires normalisés;
- g. les domaines d'études concernés;
- h. la liste des études prévues pour les six prochains mois et leurs délais;
- i. la liste des études réalisées lors des six derniers mois ou en cours de réalisation, avec l'indication des domaines d'études.

³ Les entreprises sont tenues de fournir toute autre donnée à la demande de l'autorité compétente.

⁴ Si les conditions d'une installation d'essai subissent d'importantes modifications, l'entreprise doit présenter sans délai une nouvelle demande; la liste visée à l'al. 2, let. i, doit, dans ce cas, comprendre toutes les études réalisées depuis la dernière inspection. En cas de doute, l'entreprise en réfère sans délai à l'organe de réception des notifications pour déterminer s'il s'agit d'une modification importante. L'organe de réception des notifications émet sa décision en accord avec les autorités compétentes concernées.

Art. 6 Inspections

¹ L'autorité compétente inspecte les installations d'essai sur place après réception de la demande. Lors de cette inspection, elle vérifie en particulier si les procédures, les modes opératoires et les données obtenues respectent les principes de BPL.

² Par la suite, elle les inspecte à nouveau tous les deux ou trois ans. A chaque fois, elle exige au préalable les indications mentionnées à l'art. 5, al. 2. La liste visée à l'art. 5, al. 2, let. i, doit, dans ce cas, comprendre toutes les études réalisées depuis la dernière inspection. L'autorité compétente peut exiger d'autres données.

³ Si elle a des raisons suffisantes de supposer qu'une installation d'essai ne respecte pas les principes de BPL, l'autorité compétente peut procéder sans délai à une inspection.

⁴ Elle établit un rapport sur chaque inspection.

Art. 7 Vérifications d'études

¹ L'autorité compétente procède à une vérification d'étude, de sa propre initiative ou à la demande d'une autorité compétente suisse ou étrangère:

- a. si elle a des raisons suffisantes de supposer qu'une installation d'essai n'a pas respecté les principes de BPL lors de la réalisation de certaines études;
- b. si le résultat d'une étude déterminée revêt une importance toute particulière pour l'appréciation de la sécurité de l'être humain et de l'environnement.

² Si, après vérification d'une étude, elle arrive à la conclusion que les principes de BPL n'ont pas été respectés, elle peut procéder à une inspection.

³ Elle peut également procéder à une vérification d'étude lors d'une inspection.

⁴ Elle établit un rapport sur chaque vérification d'étude.

Art. 8 Autorités compétentes

¹ L'organe de réception des notifications au sens de l'art. 4, al. 1, let. h, LChim coordonne l'exécution des inspections et des vérifications d'études et émet, en accord avec les autorités compétentes, les décisions concernant la conformité aux principes de BPL.

² La compétence pour réaliser des inspections et des vérifications d'études relève:

- a. de l'OFSP et de Swissmedic pour les études portant sur les propriétés toxicologiques;
- b. de l'OFEV pour les études portant sur les propriétés écotoxicologiques et sur le comportement environnemental des éléments d'essai;
- c. de l'OFSP, de l'OFEV ou de Swissmedic après concertation mutuelle pour les études portant sur toutes les autres propriétés.

³ Les autorités peuvent, au besoin, se déléguer mutuellement des tâches ou faire appel à des spécialistes. Elles peuvent confier tout ou partie des tâches et des compétences qui leur sont attribuées par la présente ordonnance à des corporations de droit public ou à des particuliers aux capacités reconnues. L'OFSP et Swissmedic ne peuvent déléguer que l'exécution d'inspections et de vérifications d'études.

Art. 9 Tâches et compétences de l'autorité

¹ L'autorité procède aux inspections et aux vérifications d'étude conformément aux dispositions des parties A et B de l'annexe I de la directive 2004/9/CE du Parlement européen et du Conseil, du 11 février 2004⁶.

² L'entreprise doit, à la demande des autorités compétentes, mettre à leur disposition tous les documents et les autres moyens de preuve nécessaires à l'appréciation du respect des principes de BPL.

³ Elle doit garantir en permanence l'accès des installations d'essai aux autorités.

⁴ Si une entreprise disposant d'installations d'essai a reçu une accréditation du Service d'accréditation suisse conformément à l'art. 14 de l'ordonnance du 17 juin 1996 sur l'accréditation et la désignation⁷, l'autorité compétente prend en considération les résultats de l'accréditation.

Art. 10 Rapports d'inspection et de vérification d'étude

¹ S'agissant d'une inspection, l'autorité compétente envoie à l'entreprise le projet de rapport et lui impartit un délai approprié pour donner son avis. Après réception de cet avis ou à l'échéance du délai, elle transmet le rapport d'inspection à l'organe de réception des notifications.

² S'agissant d'une vérification d'étude, l'autorité compétente transmet le rapport directement à l'organe de réception des notifications.

³ L'organe de réception des notifications décide:

- a. sur la base du rapport d'inspection, si l'installation d'essai fonctionne conformément aux principes de BPL ou non;
- b. sur la base du rapport de vérification d'étude, si l'étude a été effectuée conformément aux principes de BPL ou non.

⁴ Les dispositions concernant les vérifications d'études s'appliquent également aux études vérifiées lors d'une inspection.

Art. 11 Information

L'organe de réception des notifications informe les autorités compétentes au sujet des inspections et des vérifications d'études prévues ainsi que des décisions émises en vertu de l'art. 10.

⁶ Directive 2004/9/CE du Parlement européen et du Conseil, du 11 février 2004, concernant l'inspection et la vérification des bonnes pratiques de laboratoire (BPL); JOCE L 50 du 20.2.2004, p. 28 à 43. Les actes communautaires mentionnés dans la présente O peuvent être commandés contre facture ou consultés gratuitement auprès de l'Organe de réception des notifications pour les produits chimiques, 3003 Berne; ils peuvent également être consultés à l'adresse suivante: www.cheminfo.ch.

⁷ RS 946.512

Art. 12 Annonce obligatoire

L'entreprise doit annoncer sans délai à l'organe de réception des notifications:

- a. toute modification de son nom ou de son adresse;
- b. toute modification du nom ou de l'adresse d'une de ses installations d'essai;
- c. toute intention d'une de ses installations d'essai de ne plus travailler selon les principes de BPL;
- d. tout changement de responsabilité au niveau de la direction de l'installation d'essai ou de l'assurance-qualité;
- e. toute intention d'étendre le domaine d'études.

Section 3 **Documentation de la conformité aux principes de BPL****Art. 13**

¹ Pour toute étude devant être effectuée selon les principes de BPL, il faut, dans le cadre d'une procédure de notification ou d'autorisation:

- a. démontrer que l'étude a été effectuée dans une installation d'essai inscrite au registre suisse des installations d'essai conformes aux principes de BPL au moment de l'exécution de cette étude; et
- b. présenter un rapport d'étude dans lequel la personne dirigeant l'étude confirme, dans l'une des langues officielles ou en anglais, que l'étude a été exécutée conformément aux principes de BPL.

² Lorsque l'étude a été effectuée à l'étranger, il faut, en plus du rapport d'étude, présenter une liste ou une attestation de l'autorité responsable étrangère, qui prouve que l'installation d'essai est intégrée dans le programme officiel de surveillance au moment de l'exécution de l'étude. Dans le cas des pays non membres de l'Organisation de coopération et de développement économique (OCDE), l'organe de réception des notifications peut exiger d'autres documents s'il estime ceux-ci nécessaires à l'évaluation de la conformité aux principes de BPL.

³ Lorsque les circonstances le justifient, notamment si les résultats de l'étude revêtent une importance particulière ou qu'il subsiste un doute quant au respect des principes de BPL, une autorité fédérale d'exécution peut demander à l'organe de réception des notifications de procéder à une vérification d'étude.

Section 4 Autres dispositions

Art. 14 Registre et liste des BPL

¹ L'organe de réception des notifications tient un registre des entreprises avec leurs installations d'essai inspectées et les études vérifiées.

² Il procède à l'inscription des données dans le registre dès que la décision confirmant la conformité aux BPL de l'installation d'essai est formellement établie.

³ Il prépare pour l'entreprise une attestation d'inscription de ses installations d'essai, dans l'une des langues officielles ou en anglais.

⁴ Il publie régulièrement, de manière appropriée, la liste des installations d'essai qui travaillent selon les principes de BPL.

⁵ Lorsque les principes de BPL ne sont plus respectés, l'installation d'essai est radiée de la liste visée à l'al. 4.

Art. 15 Contenu du registre

Le registre indique:

- a. le nom et l'adresse de l'entreprise et de l'installation d'essai;
- b. la nature et la date de l'inspection et les domaines d'essai concernés;
- c. la date de la vérification d'étude et l'identification de l'étude;
- d. la décision concernant le respect des principes de BPL;
- e. la date de la décision ou de l'annonce de l'intention de ne plus travailler selon les principes de BPL.

Art. 16 Information en cas de non-respect grave des principes de BPL

¹ Si l'autorité compétente constate lors d'une inspection qu'une installation d'essai ne respecte pas les principes de BPL, que la fiabilité des résultats des études obtenus n'est plus garantie, et que l'on risque d'en tirer de fausses conclusions sur la sécurité de l'être humain et de l'environnement, elle informe immédiatement l'organe de réception des notifications.

² L'organe de réception des notifications informe les autorités fédérales d'exécution chargées de l'évaluation des notifications ou des autorisations de substances ou de préparations.

Art. 17 Confidentialité des données

¹ Les autorités compétentes sont autorisées à transmettre des données confidentielles uniquement:

- a. entre elles;
- b. aux autorités fédérales d'exécution visées à l'art. 16, al. 2;

- c. aux services étrangers chargés du contrôle des BPL lorsqu'une convention internationale ou une loi fédérale le prescrit.

² Les données du registre mentionnées à l'art. 15 ne sont pas confidentielles.

Art. 18 Rapports avec les services étrangers

¹ L'OFSP, l'OFEV et Swissmedic représentent la Suisse auprès des autorités, des institutions étrangères et des organismes internationaux dans les affaires relevant des BPL et touchant à leurs domaines de compétence respectifs au sens de l'art. 8.

² L'OFEV assume la fonction de coordinateur national à l'égard de l'OCDE. Il adresse chaque année à l'OCDE et aux Etats membres de l'OCDE une liste des entreprises avec leurs installations d'essai inspectées et des vérifications d'études effectuées, et leur communique les installations d'essai ayant gravement enfreint les principes de BPL.

Section 5 Dispositions finales

Art. 19 Dispositions transitoires

¹ Les décisions et les attestations émises avant l'entrée en vigueur de la présente ordonnance gardent leur validité jusqu'à ce qu'elles soient remplacées par les documents correspondants à l'issue de la prochaine inspection.

² Les demandes présentées selon l'ancien droit et encore en procédure auprès des autorités BPL seront transmises à l'organe de réception des notifications à l'entrée en vigueur de la présente ordonnance.

Art. 20 Entrée en vigueur

La présente ordonnance entre en vigueur le 1^{er} août 2005.

Terminologie spécifique des BPL

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

- 1.1 *Le site d'essai* comprend le ou les emplacements sur lesquels une ou plusieurs phases d'une étude donnée sont réalisées.
- 1.2 *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.
- 1.3 *La direction du site d'essai* (si on en a désigné une) comprend la ou les personnes chargées d'assurer que la ou les phases de l'étude, dont elles sont responsables, se déroulent conformément aux présents principes des bonnes pratiques de laboratoire.
- 1.4 *Le directeur de l'étude* est la personne responsable de la conduite générale de l'étude de sécurité non clinique ayant trait à la santé et à l'environnement.
- 1.5 *Le responsable principal des essais* est la personne qui, dans le cas d'une étude multi-sites, 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 responsable principal 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 des bonnes pratiques de laboratoire.
- 1.6 *Le programme d'assurance-qualité* est un système précis, englobant le personnel correspondant, qui est indépendant de la conduite de l'étude et qui vise à donner à la direction de l'installation d'essai l'assurance que les présents principes des bonnes pratiques de laboratoire sont bien respectés.
- 1.7 *Les modes opératoires normalisés* sont des modes opératoires étayés par des documents qui décrivent la façon de réaliser des essais ou des travaux dont le détail ne figure pas normalement dans le plan de l'étude ou dans les lignes directrices des essais.
- 1.8 *Le schéma directeur* est une compilation des informations devant aider à l'évaluation de la charge de travail et au suivi des études réalisées dans une installation d'essai.

2 Termes relatifs aux études

- 2.1 *Une étude à court terme* est une étude de courte durée réalisée avec des techniques courantes, largement utilisées.

- 2.2 *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.
- 2.3 *Un amendement au plan de l'étude* est une modification apportée délibérément à ce plan après la date du début de l'étude.
- 2.4 *Une déviation du plan de l'étude* est un écart non délibéré à ce plan, survenant après la date du début de l'étude.
- 2.5 *Le système d'essai* désigne tout système biologique, chimique ou physique, ou toute combinaison de ceux-ci, qui est utilisé dans une étude.
- 2.6 *Les données brutes* représentent l'ensemble des comptes rendus et des documents originaux de l'installation d'essai, ou des copies conformes de ceux-ci, qui résultent des observations et des travaux originaux réalisés dans le cadre d'une étude. Les données brutes peuvent aussi comporter, par exemple, des photographies, des copies sur microfilm ou sur microfiche, des données sur support informatique, des relevés d'observations sur cassette, des enregistrements automatiques de données ou tout autre moyen de conservation de données réputé capable d'assurer un stockage des informations en toute sécurité pour la durée prescrite à l'annexe 2, ch. 10.
- 2.7 *Un spécimen* désigne tout matériau prélevé dans un système d'essai pour examen, analyse ou conservation.
- 2.8 *La date du début de l'expérimentation* est la date à laquelle les premières données brutes spécifiques à l'étude sont obtenues.
- 2.9 *La date de la fin de l'expérimentation* est la dernière date à laquelle des données brutes provenant de l'étude sont obtenues.
- 2.10 *La date du début de l'étude* est la date à laquelle le directeur de l'étude signe le plan de l'étude.
- 2.11 *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 aux éléments d'essai

- 3.1 *Un élément d'essai* est un objet soumis à une étude.
- 3.2 *Un élément de référence* (élément de contrôle) est un objet utilisé en vue de fournir une base de comparaison avec l'élément d'essai.
- 3.3 *Un lot* est une quantité déterminée d'un élément d'essai ou de référence, qui est produite au cours d'un cycle de fabrication bien défini de sorte qu'elle présente en principe un caractère uniforme et qui est désignée comme telle.
- 3.4 *Un véhicule* est un 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 application au système d'essai.

Principes de BPL

1 Organisation et personnel de l'installation d'essai

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

¹ La direction de toute installation d'essai doit veiller au respect des présents principes relatifs aux bonnes pratiques de laboratoire dans l'installation.

² Elle doit à tout le moins:

- a. s'assurer de l'existence d'une déclaration qui désigne la ou les personnes exerçant, dans une installation d'essai, les responsabilités de gestion telles qu'elles sont définies par les présents principes des bonnes pratiques de laboratoire;
- b. s'assurer qu'un nombre suffisant de personnes qualifiées, d'installations, d'équipements et de matériaux appropriés sont disponibles pour que l'étude se déroule en temps voulu et de façon adéquate;
- c. veiller à la tenue d'un dossier contenant les qualifications, la formation, l'expérience et la description des tâches de tous les collaborateurs scientifiques et techniques;
- d. veiller à ce que les collaborateurs comprennent clairement les tâches qu'ils doivent remplir et, si nécessaire, les former à ces tâches;
- e. veiller à ce que des modes opératoires normalisés pertinents et correspondant à l'état de la technique soient définis et suivis, et approuver tout mode opératoire normalisé nouveau ou révisé;
- f. veiller à l'existence d'un programme d'assurance-qualité avec des personnes spécifiquement affectées à son application et vérifier que l'assurance-qualité assume ses responsabilités conformément aux présents principes des bonnes pratiques de laboratoire;
- g. vérifier que, pour chaque étude, une personne possédant les qualifications, la formation et l'expérience requises soit nommée directeur de l'étude par la direction, avant le début de l'étude; le remplacement du directeur de l'étude doit se faire conformément à des procédures établies et être étayé par des documents;
- h. vérifier, dans le cas d'une étude multi-sites, qu'un responsable principal des essais possédant la formation, les qualifications et l'expérience requises est désigné, s'il y a lieu, pour superviser la ou les phases de l'étude qui lui sont déléguées; le remplacement d'un responsable principal des essais doit se faire conformément à des procédures établies et être étayé par des documents;
- i. veiller à ce que le directeur de l'étude approuve le plan de l'étude en toute connaissance de cause;
- j. vérifier que le directeur de l'étude met, en temps voulu, le plan de l'étude approuvé à la disposition du personnel chargé de l'assurance-qualité;

- k. veiller au maintien d'un fichier chronologique de tous les modes opératoires normalisés;
- l. s'assurer qu'une personne est désignée comme responsable de la gestion des archives;
- m. veiller au maintien d'un schéma directeur;
- n. veiller à ce que les fournitures reçues par l'installation d'essai remplissent les conditions nécessaires à leur utilisation dans une étude;
- o. vérifier, dans le cas d'une étude multi-sites, qu'il existe un système transparent de communication entre le directeur de l'étude, les responsables principaux des essais, les responsables des programmes d'assurance-qualité et le personnel de l'étude;
- p. vérifier que les éléments d'essai et les éléments de référence sont correctement caractérisés;
- q. instaurer des procédures garantissant que les systèmes informatiques conviennent à l'objectif recherché, et qu'ils sont validés, utilisés et entretenus conformément aux présents principes de bonnes pratiques de laboratoire.

³ Lorsqu'une ou plusieurs phases d'une étude se déroulent sur un site d'essai, la direction du site (si on en a désigné une) assumera toutes les responsabilités décrites ci-dessus, à l'exception de celles qui figurent au point 1.1, al. 2, let. g, i, j et o.

1.2 Responsabilités du directeur de l'étude

¹ Le directeur de l'étude est la seule personne chargée du contrôle de l'étude et assume la responsabilité de la conduite générale de l'étude et de l'établissement du rapport final.

² Le directeur de l'étude doit à tout le moins:

- a. approuver, par une signature datée, le plan de l'étude et tout amendement qui lui serait apporté;
- b. veiller à ce que le personnel chargé de l'assurance-qualité dispose en temps utile d'une copie du plan de l'étude et de tout amendement éventuel et communiquer de façon efficace avec le personnel chargé de l'assurance-qualité en fonction des besoins au cours du déroulement de l'étude;
- c. s'assurer que le personnel qui réalise l'étude dispose bien du plan de l'étude, avec ses amendements et les modes opératoires normalisés;
- d. vérifier que le plan de l'étude et le rapport final d'une étude multi-sites identifie et décrit le rôle et les tâches déléguées de chaque responsable principal des essais, de même que chaque site ou installation d'essai intervenant dans le déroulement de l'étude;
- e. veiller au respect des procédures décrites dans le plan de l'étude; évaluer et répertorier l'incidence de toute déviation du plan sur la qualité et l'intégrité de l'étude, et prendre des mesures correctives appropriées, le cas échéant; constater les déviations par rapport aux modes opératoires normalisés au cours de la réalisation de l'étude;

- f. veiller à ce que toutes les données brutes obtenues soient parfaitement documentées et enregistrées;
- g. vérifier que les systèmes informatiques utilisés dans l'étude ont été validés;
- h. signer et dater le rapport final afin d'indiquer qu'il accepte la responsabilité de la validité des données et préciser dans quelle mesure l'étude respecte les présents principes de bonnes pratiques de laboratoire;
- i. veiller à ce que le plan de l'étude, le rapport final, les données brutes et tout matériel connexe soient transférés aux archives après achèvement (compris en cas d'interruption) 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 de manière conforme aux principes BPL applicables.

1.4 Responsabilités du personnel de l'étude

¹ Le personnel participant à la réalisation de l'étude doit être bien informé au sujet des principes de bonnes pratiques de laboratoire qui s'appliquent à sa participation à l'étude.

² Le personnel de l'étude doit avoir accès au plan de l'étude et aux modes opératoires normalisés qui s'appliquent à sa participation à l'étude. Il a la responsabilité du respect des instructions données dans ces documents. Toute déviation par rapport à ces instructions doit être documentée et signalée immédiatement au directeur de l'étude et, le cas échéant, au responsable principal des essais.

³ Le personnel de l'étude a la responsabilité de l'enregistrement rapide et précis des données brutes, conformément aux présents principes des bonnes pratiques de laboratoire, et de la qualité de ces données.

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. Les membres du personnel doivent avertir les personnes compétentes de tout problème sanitaire ou médical dont ils ont connaissance et qui peut influencer sur l'étude, de sorte qu'ils puissent être exclus des opérations où leur intervention pourrait nuire à l'étude.

2 Programme d'assurance-qualité

2.1 Généralités

¹ L'installation d'essai doit avoir un programme d'assurance-qualité documenté de sorte à garantir que les études sont réalisées conformément aux présents principes de bonnes pratiques de laboratoire.

² Le programme d'assurance-qualité doit être confié à une ou à plusieurs personnes, désignées par la direction et directement responsables devant celle-ci. Ces personnes doivent avoir l'expérience des méthodes d'essai.

³ Elles ne doivent pas participer à la réalisation de l'étude visée par le programme.

2.2 Responsabilités du personnel chargé de l'assurance-qualité

Le personnel chargé de l'assurance-qualité doit à tout le moins:

- a. conserver des copies de tous les plans d'étude et des modes opératoires normalisés approuvés qui sont utilisés dans l'installation d'essai et avoir accès à un exemplaire à jour du schéma directeur;
- b. vérifier que le plan de l'étude contient les informations nécessaires au respect des présents principes de bonnes pratiques de laboratoire; cette vérification doit être étayée par des documents;
- c. procéder à des inspections pour établir si toutes les études se déroulent conformément aux présents principes de bonnes pratiques de laboratoire; ces inspections doivent également permettre de vérifier que des plans d'étude et des modes opératoires normalisés sont mis à la disposition du personnel d'étude et sont respectés; ces inspections doivent être décrites précisément dans les modes opératoires normalisés du programme d'assurance-qualité, et les comptes rendus correspondants doivent être conservés; elles peuvent être de trois types:
 1. inspections portant sur l'étude,
 2. inspections portant sur l'installation,
 3. inspections portant sur le procédé.
- d. examiner les rapports finals afin de confirmer que les méthodes, les procédures et les observations sont fidèlement et entièrement décrites et que les résultats consignés reflètent de façon exacte et complète les données brutes des études;
- e. rendre compte promptement par écrit de tout résultat d'inspection à la direction, au directeur de l'étude, ainsi qu'aux responsables principaux des essais et aux directions respectives, le cas échéant;
- f. rédiger et signer une déclaration, à insérer dans le rapport final et qui précisera la nature et les dates des inspections, y compris la ou les phases de l'étude inspectées, de même que les dates auxquelles les résultats des inspections ont été communiqués à la direction, au directeur de l'étude, ainsi qu'aux responsables principaux des essais, le cas échéant. Cette déclaration servira, en outre, à confirmer que le rapport final reflète les données brutes.

3 Installations

3.1 Généralités

¹ Par ses dimensions, sa construction et sa localisation, l'installation d'essai doit répondre aux exigences de l'étude et permettre de réduire au minimum les perturbations qui pourraient altérer la validité de l'étude.

² L'agencement de l'installation d'essai doit permettre une séparation suffisante des différentes activités, de manière à assurer une exécution correcte de chaque étude.

3.2 Installations relatives aux systèmes d'essai

¹ L'installation d'essai doit comporter un nombre suffisant de salles ou de locaux pour assurer la séparation des systèmes d'essai et le confinement des projets utilisant des substances ou des organismes connus pour être biologiquement dangereux ou suspects de l'être.

² L'installation d'essai doit disposer de salles ou de locaux appropriés pour le diagnostic, le traitement et le contrôle des maladies, de sorte que les systèmes d'essai ne subissent pas un degré inacceptable de détérioration.

³ L'installation d'essai doit disposer de salles ou d'aires de stockage en suffisance pour les fournitures et les équipements. Les salles ou les aires de stockage doivent être séparées des salles ou des locaux accueillant les systèmes d'essai et suffisamment protégées contre l'infestation, la contamination et la détérioration.

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

¹ Pour éviter les contaminations ou les mélanges, il doit exister des salles ou des locaux distincts pour la réception et le stockage des éléments d'essai et de référence, ainsi que pour le mélange des éléments d'essai avec un véhicule.

² Les salles ou les aires de stockage des éléments d'essai doivent être séparées des salles ou locaux abritant les systèmes d'essai. Elles doivent permettre le maintien de l'identité, de la concentration, de la pureté et de la stabilité des éléments d'essai et assurer un stockage sûr des substances dangereuses.

3.4 Salles d'archives

Il faut prévoir des salles d'archives pour le stockage et la récupération sûrs 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 prématurée.

3.5 Evacuation des déchets

Les déchets doivent être manipulés et évacués de manière à ne pas mettre en péril l'intégrité des études. Il faut pour cela disposer d'installations permettant de collecter, de stocker et d'évacuer les déchets de façon appropriée, et définir des processus de décontamination et de transport.

4 Appareils, matériaux et réactifs

¹ Les appareils, notamment les systèmes informatiques validés, utilisés pour l'obtention, le stockage et la consultation des données et pour le contrôle des facteurs d'environnement qui interviennent dans l'étude doivent occuper un emplacement correct, être de conception appropriée et avoir une capacité suffisante.

² Les appareils utilisés dans une étude doivent être périodiquement inspectés, nettoyés, entretenus et étalonnés conformément aux modes opératoires normalisés. On

conservera des relevés de ces activités. L'étalonnage doit pouvoir, s'il y a lieu, être rapporté à des normes de métrologie nationales ou internationales.

³ Les appareils et matériaux utilisés dans une étude ne doivent pas interférer de manière négative avec les systèmes d'essai.

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

5 Systèmes d'essai

5.1 Physiques et chimiques

¹ Les appareils utilisés pour l'obtention de données chimiques et physiques doivent occuper un emplacement adéquat, être de conception appropriée et avoir une capacité suffisante.

² L'intégrité des systèmes d'essai physiques et chimiques doit être vérifiée.

5.2 Biologiques

¹ Il faut créer et maintenir des conditions convenables pour le stockage, le logement, la manipulation et l'entretien des systèmes d'essai biologiques, afin de s'assurer de la qualité des données.

² Les systèmes d'essai animaux et végétaux récemment reçus doivent être isolés jusqu'à ce que leur état sanitaire ait été évalué. Si l'on observe une mortalité ou une morbidité anormale, le lot considéré ne doit pas être utilisé dans les études; il doit être, le cas échéant, détruit de manière appropriée. Au début de la phase expérimentale d'une étude, les systèmes d'essai doivent être exempts de toute maladie ou de tout symptôme qui pourrait interférer avec l'objectif ou le déroulement de l'étude. Les sujets d'essai qui tombent malades ou sont blessés au cours d'une étude doivent être isolés et soignés, si besoin est, pour préserver l'intégrité de l'étude. Le diagnostic et le traitement de toute maladie, avant ou pendant une étude, doivent être consignés.

³ Il faut tenir des registres mentionnant l'origine, la date d'arrivée et l'état à l'arrivée des systèmes d'essai.

⁴ Les systèmes d'essai biologiques doivent être acclimatés à l'environnement d'essai pendant une période suffisante avant la première administration ou application de l'élément d'essai ou de référence.

⁵ Tous les renseignements nécessaires à une identification correcte des systèmes d'essai doivent figurer sur leur logement ou leur récipient. Chaque système d'essai susceptible d'être extrait de son logement ou de son récipient pendant le déroulement de l'étude doit porter dans la mesure du possible des marques d'identification appropriées.

⁶ Pendant leur utilisation, les logements ou les récipients des systèmes d'essai doivent être nettoyés et désinfectés à intervalles appropriés. Toute matière venant au contact

d'un système d'essai doit être exempt de contaminants à des concentrations qui interféreraient avec l'étude. La litière des animaux doit être changée selon les impératifs de bonnes pratiques d'élevage. L'utilisation d'agents antiparasitaires doit être documentée.

⁷ Les systèmes d'essai utilisés dans des études sur le terrain doivent être disposés de façon à éviter que la dispersion de produits épandus et l'utilisation antérieure de pesticides ne viennent interférer avec l'étude.

6 Éléments d'essai et de référence

6.1 Réception, manipulation, échantillonnage et stockage

¹ Il faut tenir des registres mentionnant la caractérisation des éléments d'essai et de référence, la date de réception, la date d'expiration et les quantités reçues et utilisées dans les études.

² Il faut définir des méthodes de manipulation, d'échantillonnage et de stockage qui assurent le maintien de l'homogénéité et de la stabilité dans toute la mesure du possible et évitent une contamination ou un mélange.

³ Les récipients de stockage doivent porter des renseignements d'identification, la date d'expiration et les instructions particulières de stockage.

6.2 Caractérisation

¹ Tout élément d'essai et de référence doit être identifié de façon appropriée (code, numéro d'immatriculation du Chemical Abstracts Service [numéro CAS], nom, paramètres biologiques, par exemple).

² Pour chaque étude, il faut connaître la nature exacte des éléments d'essai ou de référence, notamment le numéro du lot, la pureté, la composition, les concentrations ou d'autres caractéristiques qui permettent de définir chaque lot de façon appropriée.

³ Lorsque l'élément d'essai est fourni par le donneur d'ordre, il doit exister un mécanisme, défini en coopération par le donneur d'ordre et l'installation d'essai, qui permette de vérifier l'identité de l'élément d'essai soumis à l'étude.

⁴ Pour toutes les études, il faut connaître la stabilité des éléments d'essai et de référence dans les conditions de stockage et d'essai.

⁵ Si l'élément d'essai est administré ou appliqué dans un véhicule, il faut déterminer l'homogénéité, la concentration et la stabilité de l'élément d'essai dans ce véhicule. Pour les éléments d'essai utilisés dans les études sur le terrain (mélanges en réservoir, par exemple), ces informations peuvent être obtenues grâce à des expériences distinctes en laboratoire.

⁶ Un échantillon de chaque lot de l'élément d'essai sera conservé aux fins d'une éventuelle vérification analytique pour toutes les études, à l'exception des études à court terme.

7 Modes opératoires normalisés

¹ Une installation d'essai doit posséder des modes opératoires normalisés écrits, approuvés par la direction de l'installation, qui doivent assurer la qualité et l'intégrité des données obtenues par cette installation. Les révisions des modes opératoires normalisés doivent être approuvées par la direction de l'installation d'essai.

² Chaque section ou zone distincte de l'installation d'essai doit avoir un accès immédiat aux modes opératoires normalisés correspondant aux travaux qui s'y effectuent. Ouvrages, méthodes d'analyse, articles et manuels publiés peuvent servir de compléments à des modes opératoires normalisés.

³ Les déviations par rapport aux modes opératoires normalisés relatifs à l'étude doivent être documentées et reconnues comme applicables par le directeur de l'étude, et par le responsable principal des essais, le cas échéant.

⁴ L'installation d'essai doit disposer de modes opératoires normalisés à tout le moins pour les catégories d'activités suivantes (les tâches mentionnées sous chaque rubrique sont indiquées à titre d'exemple):

- a. Eléments d'essai et de référence: réception, identification, étiquetage, manutention, échantillonnage et stockage;
- b. Appareils, matériaux et réactifs:
 1. appareils: utilisation, entretien, nettoyage et étalonnage,
 2. systèmes informatiques: validation, exploitation, entretien, sécurité, maîtrise des modifications et sauvegarde,
 3. matériaux, réactifs et solutions: préparation et étiquetage;
- c. Enregistrement des données, établissement des rapports, stockage et consultation des données: p. ex. codage des études, collecte des données, établissement des rapports, systèmes d'indexation, exploitation des données, y compris l'emploi de systèmes informatisés;
- d. Système d'essai (s'il y a lieu):
 1. préparation du local et des conditions d'ambiance pour le système d'essai,
 2. méthodes de réception, de transfert, de mise en place correcte, de caractérisation, d'identification et d'entretien du système d'essai,
 3. préparation du système d'essai, observations et examens avant, pendant et à la fin de l'étude,
 4. manipulation des individus appartenant au système d'essai qui sont trouvés mourants ou morts au cours de l'étude,
 5. collecte, identification et manipulation de spécimens, y compris l'autopsie et l'histopathologie,
 6. installation et disposition de systèmes d'essai sur des parcelles expérimentales;
- e. Système d'assurance-qualité: affectation du personnel chargé de l'assurance-qualité à la planification, à l'établissement du calendrier, à la réalisation, à l'explication et à la notification des inspections.

8 Réalisation de l'étude

8.1 Plan de l'étude

¹ Pour chaque étude, il convient d'établir un plan écrit avant le début des travaux. Le plan de l'étude doit être approuvé par le directeur de l'étude, qui le date et le signe, et sa conformité aux BPL doit être vérifiée par le personnel d'assurance-qualité comme indiqué au ch. 2.2, let. b. Ce plan doit également être approuvé par la direction de l'installation d'essai.

² Les amendements et les déviations au plan d'étude doivent être traités de la manière suivante:

- a. les amendements apportés au plan de l'étude doivent être justifiés et approuvés par le directeur de l'étude, qui les date et les signe, puis conservés avec le plan de l'étude;
- b. les déviations du plan de l'étude doivent être décrites, expliquées, déclarées et datées en temps utile par le directeur de l'étude et par le ou les responsables principaux des essais, puis conservées avec les données brutes de l'étude.

³ Pour les études à court terme, on peut utiliser un plan général d'étude accompagné d'un complément spécifique de l'étude considérée.

8.2 Contenu du plan de l'étude

Le plan de l'étude doit comporter à tous le moins les renseignements suivants:

- a. Identification de l'étude, de l'élément d'essai et de l'élément de référence:
 1. un titre descriptif,
 2. un exposé précisant la nature et l'objet de l'étude,
 3. l'identification de l'élément d'essai par un code ou par un nom (IUPAC, numéro CAS, paramètres biologiques, etc.),
 4. l'élément de référence à utiliser;
- b. Renseignements relatifs au donneur d'ordre et à l'installation d'essai:
 1. le nom et l'adresse du donneur d'ordre,
 2. le nom et l'adresse de toute installation d'essai et de tout site d'essai concernés,
 3. le nom et l'adresse du directeur de l'étude,
 4. 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;
- c. Dates:
 1. la date de l'approbation du plan de l'étude par apposition de la signature du directeur de l'étude; la date de l'approbation du plan de l'étude par apposition de la signature de la direction de l'installation d'essai,
 2. les dates proposées pour le début et la fin de l'expérimentation;

- d. Méthodes d'essai: l'indication de la ligne directrice de l'OCDE pour les essais ou d'une autre ligne directrice ou méthode à utiliser;
- e. Points particuliers (s'il y a lieu):
 - 1. la justification du choix du système d'essai,
 - 2. la caractérisation du système d'essai, c'est-à-dire l'espèce, la race, la variété, l'origine, le nombre d'individus, la gamme de poids, le sexe, l'âge et autres informations pertinentes,
 - 3. la méthode d'administration et les raisons de son choix,
 - 4. les taux de dose et/ou les concentrations, la fréquence et la durée de l'application,
 - 5. des renseignements détaillés sur la conception de l'expérience, qui comprennent une description du déroulement chronologique de l'étude, de tous les matériaux, les méthodes et les conditions, de la nature et de la fréquence des analyses, des mesures, des observations et des examens à réaliser, et, le cas échéant, des méthodes statistiques à utiliser;
- f. Enregistrements et comptes rendus: la liste des enregistrements et des comptes rendus qu'il faut conserver.

8.3 Réalisation de l'étude

¹ Il faut donner à chaque étude une identification qui lui soit propre. Tous les éléments relatifs à une étude donnée doivent porter cette identification. Les spécimens de l'étude doivent être identifiés de façon à confirmer leur origine. Cette identification doit permettre la traçabilité de chaque spécimen par rapport à l'étude correspondante.

² L'étude doit se dérouler conformément au plan arrêté.

³ Toutes les données obtenues au cours de la réalisation de l'étude doivent être enregistrées de manière directe, rapide, précise et lisible par la personne qui les relève. Les relevés de données doivent être signés ou paraphés et datés.

⁴ Toute modification des données brutes doit être consignée de façon à ne pas cacher la mention précédente; il faut indiquer la raison du changement avec la date, la signature ou le paraphe de la personne qui procède à cette modification.

⁵ Les données obtenues directement sous forme d'entrée informatique doivent être identifiées comme telles lors de l'introduction des données par la ou les personnes responsables de la saisie directe. La conception du système informatique doit toujours permettre la rétention de l'intégralité des vérifications à rebours de façon à montrer toutes les modifications apportées aux données sans cacher la mention initiale. Il doit être possible d'associer toutes les modifications apportées aux données avec les personnes qui y ont procédé grâce, par exemple, à des signatures électroniques mentionnant la date et l'heure; les raisons des modifications seront mentionnées.

9 Etablissement du rapport sur les résultats de l'étude

9.1 Généralités

¹ Il faut établir un rapport final pour chaque étude. Pour les études à court terme, un rapport final normalisé pourra être préparé et s'accompagner d'un complément particulier à l'étude.

² Les responsables principaux des essais ou les scientifiques participant à l'étude doivent signer et dater leurs rapports.

³ Le directeur de l'étude doit signer et dater le rapport final afin d'indiquer qu'il assume la responsabilité de la validité des données. Le degré de conformité avec les présents principes des bonnes pratiques de laboratoire doit être indiqué.

⁴ Les corrections et les additions apportées à un rapport final doivent se présenter sous forme d'amendements. Ces amendements doivent préciser clairement la raison des corrections ou des additions et être signés et datés par le directeur de l'étude.

⁵ La remise en forme du rapport final pour se conformer aux conditions de soumission imposées par une autorité nationale réglementaire ou chargée de l'homologation ne constitue pas une correction, une addition ou un amendement à ce rapport final.

9.2 Contenu du rapport final

Le rapport final doit comporter à tout le moins les renseignements suivants:

- a. Identification de l'étude et des éléments d'essai et de référence:
 1. un titre descriptif,
 2. l'identification de l'élément d'essai par un code ou par un nom (IUPAC, numéro CAS, paramètres biologiques, etc.),
 3. l'identification de l'élément de référence par un nom,
 4. la caractérisation de l'élément d'essai, notamment sa pureté, sa stabilité et son homogénéité;
- b. Renseignements relatifs au donneur d'ordre et à l'installation d'essai:
 1. le nom et l'adresse du donneur d'ordre,
 2. le nom et l'adresse de chaque installation et de chaque site d'essai concernés,
 3. le nom et l'adresse du directeur de l'étude,
 4. 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,
 5. le nom et l'adresse des scientifiques qui ont fourni des comptes rendus pour le rapport final;
- c. Dates: les dates de début et de fin de l'expérimentation;
- d. Déclarations: une déclaration sur le programme d'assurance-qualité énumérant les types d'inspections réalisées, leurs dates, y compris la ou les phases inspectées, et les dates auxquelles chacun des résultats des inspections a été communiqué à la direction et au directeur de l'étude, ainsi qu'au ou aux res-

pensables principaux des essais, le cas échéant; cette déclaration servira, en outre, à confirmer que le rapport final reflète les données brutes;

- e. Description des matériaux et des méthodes d'essai:
 - 1. une description des méthodes et des matériaux utilisés,
 - 2. l'indication de la ligne directrice de l'OCDE pour les essais, ou d'une autre ligne directrice ou méthode;
- f. Résultats:
 - 1. un résumé des résultats,
 - 2. toutes les informations et les données demandées par le plan de l'étude,
 - 3. un exposé des résultats, comprenant les calculs et les déterminations d'intérêt statistique,
 - 4. une évaluation et un examen des résultats et, s'il y a lieu, des conclusions;
- g. Stockage: le lieu où le plan de l'étude, les échantillons des éléments d'essai et de référence, les spécimens, les données brutes, et le rapport final doivent être conservés.

10 Stockage et conservation des archives et des matériaux

¹ Sont conservés dans les archives pendant au moins dix ans à partir de la fin de l'étude:

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

² En l'absence d'une période de conservation requise, l'élimination définitive de tout matériel d'étude doit être documentée. 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 documentée. 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.

³ Le matériel conservé dans des archives est indexé de façon à en faciliter le stockage et la consultation méthodiques.

⁴ Seul le personnel autorisé par la direction a accès aux archives. Toute entrée et sortie de matériel archivé doit être correctement consignée.

⁵ 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 aux donneurs d'ordre des études.

