

UNIVERSITÉ DE NANTES
FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 2007

N°31

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Julien Haudebourg

Présentée et soutenue publiquement le

5 juillet 2007

MISE EN PLACE DES BONNES PRATIQUES DE
LABORATOIRE EN ANIMALERIE DE
LABORATOIRE

Président : M. Christian MERLE, Professeur de Pharmacie Galénique

Membres du jury : M. Alain TRUCHAUD, Professeur de Technologie Biomédicale

M. Hugues BROCHARD

TABLE DES MATIERES

1	INTRODUCTION	4
1.1	LE CYCLE DE DEVELOPPEMENT DU MEDICAMENT	4
1.2	HISTOIRE DES BPL ET DE LA FDA.....	5
1.3	OBJECTIF DES BPL	9
2	L'EXPERIMENTATION ANIMALE	11
2.1	HISTOIRE DE L'EXPERIMENTATION ANIMALE : DE L'ANTIQUITE A NOS JOURS.....	11
2.2	REGLEMENTATION DE L'EXPERIMENTATION ANIMALE	13
3	CAS PRATIQUE : L'ANIMALERIE DE BOISBONNE	16
3.1	DESCRIPTION DU SITE	16
3.1.1	<i>Prestations du Centre de Boisbonne</i>	16
3.1.2	<i>Laboratoire</i>	19
3.2	DEMARCHE DE MISE EN PLACE DES BPL	20
3.2.1	<i>Etat des lieux</i>	20
3.2.2	<i>Approche processus</i>	21
3.2.3	<i>Formation initiale du personnel</i>	23
3.2.4	<i>Système documentaire & management de la Qualité</i>	24
3.2.5	<i>Direction & administration</i>	27
3.2.6	<i>Cycle de vie des animaux</i>	30
3.2.7	<i>Laboratoire</i>	30
3.2.8	<i>Communs</i>	30
4	ANALYSE CRITIQUE DES BPL	32
4.1	LIMITES DES BPL	32
4.2	COMPARAISON PAR RAPPORT A LA NORME ISO 9001	33
5	CONCLUSION	35
	ONT PEUT DONC CONSIDERER QUE LES BPL SONT ENCORE PROMISES A UN BEL AVENIR. CE TEXTE REGLEMENTAIRE A SU EVOLUER AVEC LES PROGRES TECHNIQUES EN 30 ANS ET S'IMPOSER DANS LE MONDE ENTIER.	36
6	ABREVIATIONS	37
7	INDEX DES FIGURES	38
8	BIBLIOGRAPHIE	39
9	ANNEXES	40
	ANNEXE 1 – MODELE DE PROCEDURE	40
	ANNEXE 2 – MODELE DE MODE OPERATOIRE	41
	ANNEXE 3 – MODELE D'ENREGISTREMENT	42
	ANNEXE 4 – FICHE DE DIFFUSION DES DOCUMENTS	43

ANNEXE 5 – FICHE DE DEVIATION	44
ANNEXE 6 – FICHE DE SUIVI DE FORMATION	45
ANNEXE 7 – TEXTE DES BPL	46

1 Introduction

1.1 Le cycle de développement du médicament

Le processus de développement du médicament est un processus long, de 10 à 15 ans, que l'on peut décomposer en plusieurs phases :

1. La phase de recherche
2. La phase préclinique
3. La phase clinique
4. La phase de mise sur le marché

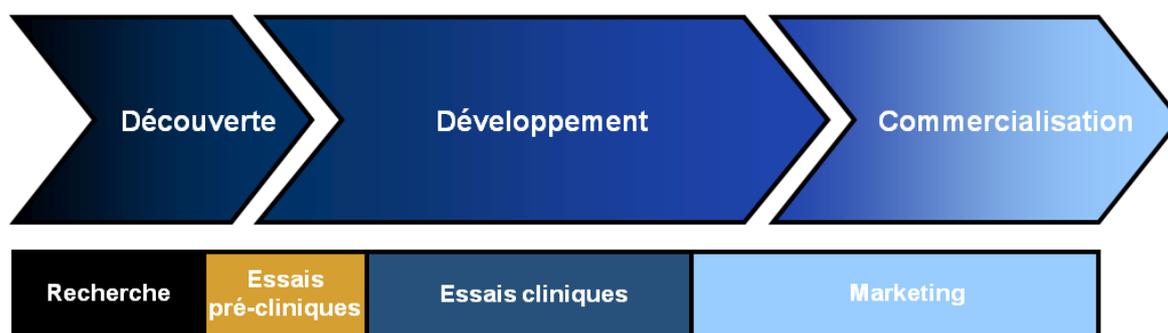


Figure 1 - Les phases de développement d'un médicament

Les BPL encadrent la phase préclinique, tandis que les essais cliniques sont encadrés par les Bonnes Pratiques Cliniques et la production du médicament par les Bonnes Pratiques de Fabrication.

Cette phase permet d'évaluer l'innocuité du traitement et de conduire des études complémentaires sur ses propriétés pharmacologiques. On va chercher à déterminer son profil d'activité in vivo, ses effets toxiques, ses propriétés thérapeutiques potentielles, ses effets sur l'organisme et son métabolisme.

1.2 Histoire des BPL et de la FDA



Les BPL (GLP en anglais) sont apparues sous l'impulsion de la Food & Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis. On ne peut donc parler de l'origine des BPL sans aborder l'évolution du rôle de la

FDA dans l'histoire (1).

La FDA est née en 1862 sous le nom de Division of Chemistry. Il s'agissait alors d'un simple département du Ministère de l'Agriculture américain (U.S. Department of Agriculture) géré par un seul chimiste.

Sa mission, initialement scientifique, va s'étendre en 1906, lorsque le Federal Food and Drugs Act élargi ses prérogatives à des fonctions réglementaires. Puis, elle prend son nom actuel de FDA en juillet 1930.

A partir de cette date, aidée d'associations de consommateurs et de journalistes, elle va pousser le Congrès américain à réviser le Federal Food and Drugs Act devenu obsolète et à mettre en place une nouvelle loi. En 1937, une société du Tennessee met sur le marché un traitement pédiatrique utilisant comme solvant un analogue chimique d'antigel. Ce traitement, l'Elixir Sulfanilamide, causera la mort de centaines de personnes, pour la plupart des enfants. Sous la pression de l'opinion publique, le Congrès présente alors à Franklin Roosevelt le Food, Drug, and Cosmetic Act le 25 juin 1938.

Cette nouvelle loi permet de mieux encadrer la commercialisation des produits de beauté, des dispositifs médicaux et des médicaments. Elle exige que tout laboratoire prouve l'innocuité de tout nouveau traitement qu'il met sur le marché. Enfin, elle permet à la FDA de réaliser des inspections sur les sites des fabricants.

En 1953, la FDA est transférée sous la responsabilité du Department of Health, Education, and Welfare (HEW).

En 1969, un plan d'inspection des laboratoires menant des recherches sur l'animal est mis en place par l'Office of New Drugs et l'Office of Marketed Drugs. Suite à ces premières enquêtes, on constate de nombreux problèmes de contrôle qualité et un manque de standards industriels aussi bien dans les essais toxicologiques effectués sur l'animal que dans les méthodes d'enregistrement et de « reporting » des données. De plus, il apparaît que certaines données ne sont pas transmises à temps aux autorités de santé.

L'un des laboratoires pour lequel de nombreux résultats incohérents sont relevés est l'Industrial Bio-Test Laboratories (IBT). IBT mène des recherches pour le compte du gouvernement américain ainsi que pour de groupes pharmaceutiques et chimiques. Ses recherches portent sur des produits aussi variés que le médicament, les insecticides, les herbicides, les additifs alimentaires, les pesticides, les cosmétiques et les produits de nettoyage. Dans les 10 années qui précèdent l'inspection de la FDA, ITB réalisa de 35% à 40% des essais de toxicologies aux Etats-Unis. (2)

Les insuffisances dans les méthodes de travail d'IBT sont découvertes par hasard, après qu'un fonctionnaire de la FDA choisisse par erreur un rapport d'étude d'IBT pour sa revue de dossier. Les résultats de l'étude s'avèrent si défectueux qu'on ne peut alors ni confirmer ni infirmer l'innocuité du produit testé !



La FDA organise aussitôt une inspection dans les locaux d'IBT. Et les inspecteurs constatent des problèmes récurrents tels que (3):

- La fabrication de données,
- Le remplacement d'animaux morts par d'autres en bonne santé n'ayant pas reçu le produit à tester lors de l'étude,
- La modification de l'interprétation des lames d'histopathologie,

- Des modifications dans les rapports finaux afin de faire apparaître les données sous un jour favorable

Ils en arrivent ainsi à la conclusion que de nombreuses études ayant servies à prouver l'innocuité de produits réglementés sont invalidées. La FDA alerte aussitôt le Congrès américain et l'opinion publique. Une crise de confiance entre les autorités de santé et l'industrie pharmaceutique en est la conséquence immédiate. Des groupes de travail sont formés afin de trouver des moyens d'assurer la validité et la fiabilité des études précliniques soumises à la FDA. L'industrie pharmaceutique s'engage alors auprès des autorités de santé à fournir des évaluations des produits chimiques s'appuyant sur des données d'études de sécurité d'une qualité, d'une rigueur et d'une reproductibilité suffisantes.

Les principes des GLP sont finalement proposés le 19 novembre 1976. Ils seront intégrés au « Code of Federal Regulations » en tant que que 21CFR Part. 58 et publiés en 1978.

Dès cette année, par soucis de reconnaissance mutuelle, une harmonisation des GLP est menée. Un groupe d'experts de l'OCDE (Organisation de Coopération et de Développement Économiques) rédige les BPL au niveau européen. L'application de ces Principes de BPL est officiellement recommandée aux pays Membres par le Conseil de l'OCDE en 1981. Ils seront ensuite réexaminés, et leur version modifiée adoptée par le Conseil de l'OCDE en 1997.

Les bonnes pratiques de laboratoire sont également consignées dans un texte réglementaire français (1) qui est la transposition du texte de l'OCDE (2). L'autorité réglementaire française en charge de la vérification de la conformité des études BPL et des installations où elles sont réalisées, dans le domaine des essais sur les médicaments à usage humain et sur les produits cosmétiques, est l'Afssaps.

Pour la Communauté européenne, les principes de BPL sont définis par la directive 2004/10/CE, concernant « le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à l'application des principes de BPL et au contrôle de leur application pour les essais sur les substances chimiques ».

1.3 Objectif des BPL

Les BPL ont été mises en place avec pour objectif premier, un objectif de santé publique afin d'éviter tout risque pour la santé lors de l'utilisation de nouveaux produits. Elles servent à encadrer les études de sécurité non cliniques portant sur les produits suivants :

- les produits pharmaceutiques,
- les pesticides,
- les cosmétiques,
- les médicaments vétérinaires,
- les additifs pour l'alimentation humaine et animale,
- les produits chimiques industriels.
- ayant trait à la santé et à l'environnement.

Les BPL vont décrire, dans un souci permanent d'innocuité vis-à-vis de la santé humaine (ou animale) et de l'environnement, les conditions qui doivent être réunies afin :

- d'améliorer la planification des études précliniques
- de promouvoir l'obtention de données de la qualité (qualité des données et reporting)
- d'éviter la répétition des essais
- l'absence d'obstacle dans la diffusion du savoir.

On peut, en se basant sur le principe des 5M (Matière, Milieu, Main-d'œuvre, Méthodes et Matériel), appréhender les différentes étapes de l'étude préclinique et leur encadrement par les BPL.

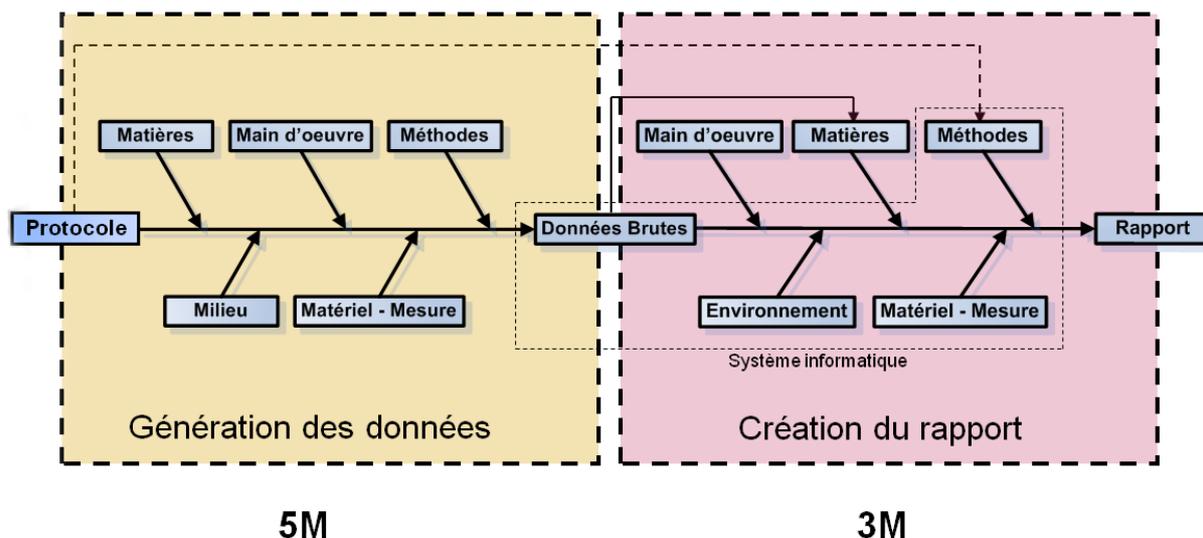


Figure 2 - Processus "étude préclinique"

La première phase du processus, celle développée dans cette thèse, est la génération des données. Un protocole, ou plan d'étude, est formalisé et approuvé, celui-ci doit permettre d'obtenir des données brutes.

Les différents éléments impliqués sont :

- la main-d'œuvre : elle se traduit par la compétence du personnel
- la matière : dans ce cas il s'agit du système d'essai. Il est défini comme étant un système biologique, chimique ou physique, ou une combinaison de ceux-ci. L'animal utilisé pour l'étude auquel on a injecté le traitement répond à cette définition
- les méthodes : les modes opératoires normalisés
- l'environnement : l'installation d'essai (en dehors des personnes et des équipements)
- le matériel et outils de mesure : appareils, matériaux et réactifs

2 L'expérimentation animale

2.1 Histoire de l'expérimentation animale : de l'Antiquité à nos jours

L'homme a depuis longtemps cherché à utiliser l'animal pour agrandir ses connaissances. Tout d'abord liée aux pratiques religieuses dans un but divinatoire, l'utilisation de l'animal a peu à peu été récupérée et mise à profit par la science.

Les premiers exemples d'utilisation des animaux comme source de connaissance remontent à l'Antiquité. La divination chez les babyloniens est essentiellement basée sur l'interprétation des signes observés dans les entrailles d'animaux sacrifiés. On retrouve également cette science divinatoire en Grèce et chez les haruspices étrusques. (4)

Il faudra attendre la haute Antiquité pour qu'apparaisse l'expérimentation animale proprement dite, c'est à dire l'utilisation d'animaux aux fins d'acquérir des connaissances biologiques ou médicales. Le fait que les dissections sur des cadavres humains aient pendant longtemps été interdites par les pouvoirs politiques ou religieux en place a sans doute été un facteur du développement des études sur l'animal. Il faudra en effet attendre 1407 pour trouver la première mention d'une dissection officielle sur l'homme à Paris.

Vers 340 av. J.-C., Aristote, le premier, a effectué des dissections sur un grand nombre d'espèces animales. Les nombreuses observations qu'il en retire font l'objet de ses principaux ouvrages de biologie où l'on trouve notamment des descriptions sur le développement embryonnaire du poulet, l'estomac des ruminants et l'appareil reproducteur des mammifères. On peut cependant considérer que le vrai précurseur de la physiologie expérimentale est Erasistrate. Celui va, en 280 av. J.-C., mettre au point de véritables expériences sur les animaux, il met en évidence le rôle sensitif des racines

rachidiennes postérieures et le rôle moteur des racines antérieures. Galien, également, basera ses conclusions sur l'anatomie humaine à partir d'observations faites sur le macaque.

De nombreuses avancées scientifiques seront par la suite basées sur l'observation sur l'animal avant d'être retranscrites chez l'homme. On peut citer, entre autres :

- la découverte du mécanisme de la circulation sanguine par William Harvey en 1628,
- l'évaluation de la pression sanguine par Stephen Hales en 1710,
- le principe de la conservation de l'énergie chez les êtres vivants par Lavoisier en 1777
- la découverte des fonctions de synthèse de substances chimiques complexes par l'organisme en 1850 par Claude Bernard
- la découverte du rôle des micro-organismes dans les maladies infectieuses et du principe de l'immunité par Pasteur en 1880

Le rôle de l'animal dans l'expérimentation biologique va évoluer jusqu'au milieu du XIXe siècle l'animal est utilisé surtout pour acquérir des connaissances anatomiques et des connaissances physiologiques par déduction anatomique. L'animal est en quelque sorte, considéré comme un modèle passif. Avec l'avènement de la microbiologie, découverte des hormones, des vitamines, l'essor de la pharmacologie et de l'industrie pharmaceutique, de la radiobiologie, l'animal va être plus qu'un modèle passif. L'expérimentateur va le soumettre à divers traitements : inoculation de germes, administration de substances chimiques, d'hormones ; ablations ou greffes d'organes, action de facteurs physiques divers, modification de régime de vie, etc. L'expérimentateur va observer les réactions de l'organisme de l'animal à ces différents traitements. L'animal devient alors un réactif.

2.2 Réglementation de l'expérimentation animale

En France, la protection de l'animal remonte, au plan réglementaire, à la Loi Grammont du 2 juillet 1850 qui concernait les animaux domestiques soumis publiquement à de mauvais traitements.

En 1947, suite au procès de Nuremberg, le Code de Nuremberg établit une déontologie internationale sur l'expérimentation humaine. Il établit les principes fondamentaux qui devraient être observés pour satisfaire aux concepts moraux, éthiques et légaux concernant, entre autres, les recherches menées sur des sujets humains. Il stipule notamment que les fondements de l'expérience (de recherche) doivent résider dans les résultats d'expériences antérieures faites sur des animaux. L'expérimentation animale devient désormais un préalable obligatoire et imposé par la loi à tout essai sur l'homme.

En 1964, la Déclaration d'Helsinki sur les essais cliniques impose la préservation du bien-être des animaux utilisés au cours des recherches.

En France, la loi du 10 juillet 1976 relative à la nature de l'expérimentation animale et le décret du 19 octobre 1987 (amendé en 2001) détaillent les conditions à remplir en termes d'équipements et de formations pour pouvoir utiliser des animaux de laboratoires, les agréments à obtenir pour les sites de

recherches. La loi du 10 février 1994 régleme nte le transport et l'importation d'animaux vivants d'expérience et impose trois contrôles à l'entrée du territoire français :

- du respect des conditions sanitaires
- des conditions de transport
- le contrôle d'identité.

Au niveau européen, plusieurs textes ont été adoptés :

- la Convention européenne sur la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales adoptée en 1985,
- la Directive du Conseil européen (n° 86/609/CEE), du 24 novembre 1986, relative à la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins
- la Convention européenne du 23 mars 1998 sur la protection des animaux vertébrés utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques.

Pour l'essentiel, la loi impose à l'expérimentateur une autorisation nominative d'expérimenter ou une pratique de l'expérimentation sous la responsabilité d'une personne elle-même autorisée; cette autorisation, dont les conditions d'attribution sont strictement définies, est valable dix ans.

Par ailleurs, les locaux dans lesquels les expériences ont lieu ou dans lesquels les animaux sont hébergés doivent être agréés. Cet agrément est accordé

pour

cing

années.

3 Cas pratique : l'animalerie de Boisbonne

3.1 Description du site

Le Centre de Boisbonne est un Centre d'étude in vivo de biothérapie et plus particulièrement de thérapie génique et cellulaire.

Il a pour objectif :

- d'évaluer chez différents modèles animaux, l'efficacité et l'innocuité des essais de thérapie génique et cellulaire, avant d'éventuelles application chez l'homme.
- d'assurer la reproduction de modèles canins atteints de maladies génétiques proches de celles de l'homme afin de tester l'efficacité thérapeutique de ces essais
- d'offrir une gamme de services et prestations large en vue de permettre le développement de la recherche médicale in vivo dans des conditions optimales (hébergement des animaux, suivi clinique individuel, soins postopératoires individuels, prélèvements ...)



3.1.1 Prestations du Centre de Boisbonne

3.1.1.1 Animalerie axée vers la recherche médicale en thérapie génique et cellulaire

Le Centre de Boisbonne offre à la fois des locaux adaptés à l'hébergement de nombreux modèles « gros

animaux » dont les principaux sont les chiens et les primates et des locaux répondant aux normes en vigueur pour la manipulation d'OGM de classe 1 à 3 pour des essais de thérapies géniques.

Le Centre de Boisbonne regroupe sur un seul site plusieurs animaleries distinctes :

- une animalerie « chiens »
- une animalerie « rats »
- une animalerie « primates »
- une animalerie « marmottes »
- une animalerie « chats »
- une animalerie « souris »

Les deux premières présentent les caractéristiques d'une animalerie de niveau de sécurité A2 tandis que la troisième offre toutes les conditions de sécurité d'une zone de protection A3, selon les normes de la Commission de Génie Génétique (CGG).

3.1.1.2 Centre de recherche in vivo

Le Centre de Boisbonne, centre de Thérapie génique et cellulaire, a développé une branche reproduction dans son activité afin de pérenniser certains modèles de maladies génétiques et de développer, dans le temps, des études sur des pathologies animales très proches de celle de l'homme :

- dystrophie musculaire : MPS1, MPS6, MPS7,
- dystrophie rétinienne congénitale du briard : RPE 65,
- myopathie,

- d'autres animaux développant certaines maladies (comme le cancer du foie) voisines des maladies humaines sont également utilisés comme modèles spontanés. C'est le cas de la marmotte (*Marmotta monax*), qui infectée par le virus de l'hépatite de la marmotte développe un cancer du foie (carcinome hépatocellulaire) très proche de celui que l'homme peut présenter après une infection par le virus de l'hépatite C. L'efficacité et l'innocuité d'un essai de thérapie génique, déjà testé avec succès chez le rat, sera évalué chez la marmotte dans le but de proposer un traitement du cancer du foie, chez l'homme,
- d'autres animaux sains sont utilisés le plus souvent comme témoins permettant de tester l'efficacité et l'innocuité des essais précliniques avant de concevoir des essais sur l'homme.

3.1.1.3 Recherche et développement de diagnostics

En relation directe avec l'activité de reproduction, le Centre de Boisbonne a développé, pour des raisons éthiques, différents diagnostics, afin de déterminer l'état de santé des chiots nés.

Il est rapidement important de pouvoir distinguer les hétérozygotes, les homozygotes et les chiots sains dans la mesure où, pour des raisons de capacité, d'espace mais également éthique les animaux qui ne peuvent pas être inclus dans un protocole, ne peuvent être gardés au centre. Il est très important, voire essentiel, de connaître parfaitement le statut génétique des chiots. Le diagnostic suivant les modèles génétiques s'effectue par PCR (Polymérisation Chaîne Réaction) et/ou dosages enzymatiques ou encore par frottis sanguins.

3.1.1.4 Intervention chirurgicale

Toute intervention chirurgicale est effectuée par des chirurgiens spécialistes en chirurgie humaine (ophtalmologue, neurologue, chirurgien pédiatrique...), dans la mesure où certaines de ces spécialités n'ont pas le même développement en médecine vétérinaire.

Le Centre de Boisbonne s'applique à procéder aux interventions chirurgicales dans les meilleures conditions et les plus proches de la chirurgie humaine : dans un but d'hygiène et de respect de l'animal mais également pour obtenir les meilleurs résultats.

3.1.1.5 Recherche analyse biochimique et décriptage des prélèvements

Grâce à un environnement scientifique local et une excellente collaboration entre ces différents services, le Centre de Boisbonne offre une gamme de services complète en amont comme en aval de la recherche.

L'union des compétences vétérinaires traditionnelles et expérimentées au sein du Centre de Boisbonne, avec les compétences en virologie, culture cellulaire du Laboratoire d'Amplification de Vecteurs, et avec les compétences diverses au sein de l'ENVN permettent de proposer aux équipes de recherches extérieures une plateforme pour la réalisation d'essais précliniques sur l'animal.

3.1.2 Laboratoire

Le Centre de Boisbonne possède deux laboratoires. Il peut être effectué au sein de ces deux laboratoires différentes activités comme de la culture cellulaire, de la biologie moléculaire, de la PCR, de la virologie.

3.2 Démarche de mise en place des BPL

3.2.1 Etat des lieux

Le préalable à toute réorganisation de l'animalerie est d'effectuer un état des lieux précis des activités réalisées sur le site ainsi que de l'existant documentaire. Cet état des lieux servira de base de travail à l'application des BPL. Il permettra de mettre en évidence les points forts et les défaillances ou les manquements à la norme du site.

A mon arrivée au Centre de Boisbonne, l'un de mes premiers travaux a été de suivre l'ensemble des activités qui s'y déroulaient.

J'ai commencé par suivre chaque animalier pour mieux connaître les aspects de leur métier en contact direct avec les animaux. J'ai ainsi observé le suivi des différentes espèces animales (chiens, chats, souris, rats, primates, marmottes), leur change, les soins prodigués aux animaux, leur alimentation, le nettoyage de leur environnement.

J'ai étudié toute la partie laboratoire du Centre avec le traitement des spécimens. Le vétérinaire m'a permis d'appréhender la gestion des médicaments et tout ce qui concernait la chirurgie sur les animaux.

J'ai enfin terminé en m'occupant de la gestion administrative du Centre qui assure l'interface avec les différentes équipes de recherches, gère la logistique et les achats.

J'ai pu visiter l'ensemble des locaux et des différents systèmes de gestion de l'air et de l'eau et m'assurer que ceux-ci répondaient bien aux BPL.

3.2.2 Approche processus

Je me suis ensuite attaché à regrouper les tâches similaires et à essayer de décrire l'ensemble des activités du Centre de Boisbonne selon une approche processus. Travailler selon cette approche n'est pas imposé par les BPL mais permet selon moi de faciliter une évolution ultérieure du système qualité vers la norme ISO.

J'ai pris en compte les éléments entrants et les éléments sortants tout en gardant en tête la mission du Centre de Boisbonne qui est de réaliser des essais précliniques et fournir à ces clients l'environnement nécessaire à la réalisation de ces essais.

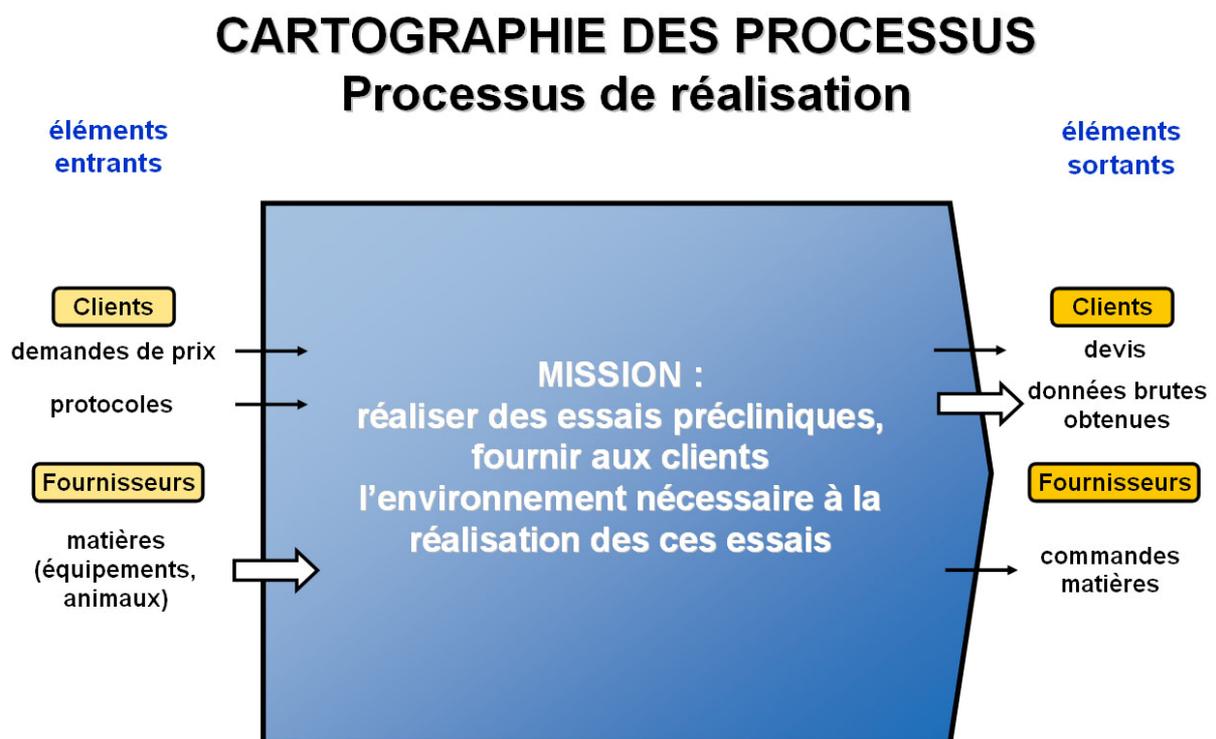


Figure 3 - Cartographie des processus étape 1

On peut alors considérer que les éléments entrants sont :

- en ce qui concerne le client : une demande de prix, ainsi qu'un protocole de réalisation des essais
- des matières fournies par les fournisseurs

Face à ces données d'entrée, il ressort du processus général :

- un devis pour la demande de prix
- des données brutes obtenues en appliquant le protocole
- des commandes de matières et des demandes de prix aux fournisseurs

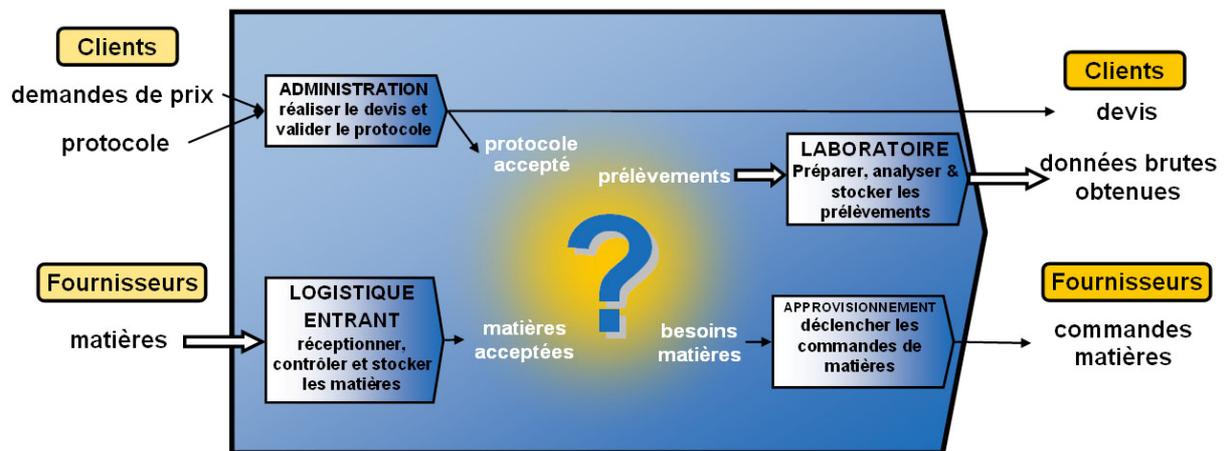


Figure 4 - Cartographie des processus étape 2

J'ai alors dressé un schéma d'analyse des différents processus du Centre de Boisbonne. Ce document m'a été très utile par la suite dans mon travail.

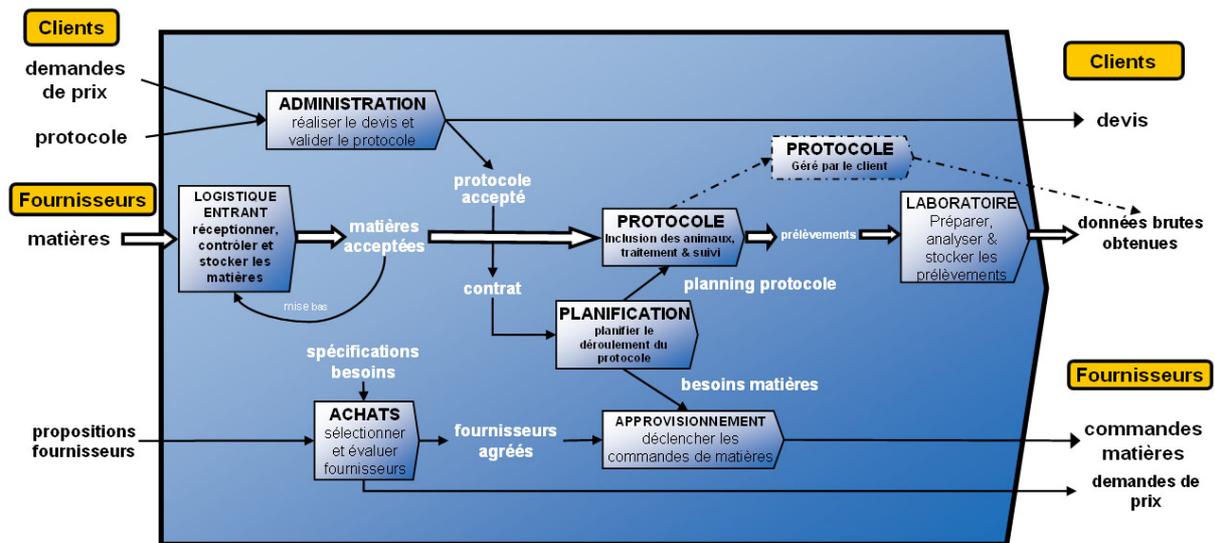


Figure 5 - Cartographie des processus étape 3

3.2.3 Formation initiale du personnel

Avant d'entreprendre toute démarche de mise en place du système de management de la qualité, j'ai considéré qu'il était primordial de former le personnel à ces notions de qualité. J'ai donc entrepris de réunir l'ensemble du personnel (animaliers, vétérinaires, responsable administratif) pour les initier aux notions de Qualité et de Bonnes Pratiques de Laboratoire, leur expliquer l'objet de mon stage et les impliquer dans la démarche.

Il est ressorti de cette réunion que le personnel n'avait que peu ou pas de connaissances des concepts de Qualité. J'ai pu leur inculquer ce qu'était la pyramide documentaire et quels étaient les différents types de documents auxquels ils allaient se retrouver confronter. Je leur ai proposé une approche nouvelle de leur métier, plus orientée vers le client.

L'ensemble du personnel s'est avéré être extrêmement motivé et ouvert à mon message. Ils ont su dès la fin de la réunion faire des propositions pour améliorer leurs tâches respectives.

3.2.4 Système documentaire & management de la Qualité

Les bonnes pratiques de laboratoire demandent que la conduite des activités soit la plus standard possible pour éviter toute variation non biologique des résultats: " 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".

Les bonnes pratiques de laboratoire, exigent que les modes opératoires normalisés couvrent principalement les activités qui touchent à la qualité et à l'intégrité des données comme la gestion des appareils, matériaux et réactifs; des systèmes d'essai; des éléments d'essai et de référence mais aussi des activités comme l'enregistrement des données brutes et le programme d'assurance qualité.

J'ai étudié avec soin l'ensemble du système documentaire existant afin d'en dresser une liste précise. Sur cette liste, j'ai précisé quels documents étaient utilisés

Liste des documents existants à l'animalerie de Boisbonne (février 2006)					
PR = procédure, MC = mode opératoire, ENR = enregistrement					
DIR = direction & administraton, AQ = assurance qualité, ANI = animalerie, HS = hygiène & sécurité, LAB = laboratoire					
Type de document	Code	Titre	Date de mise en place	Respecté / Utilisé	Commentaires
PH	ANI	Procédure d'organisation fonctionnelle de l'animalerie chat		oui	
PR	ANI	Le travail en animalerie chien			Correspond à la PR d'organisation fonctionnelle
PR	ANI	L'animalerie marmotte			Correspond à la PR d'organisation fonctionnelle
PR	ANI	Procédure de réception et de prise en charge des primates		oui	
PR	ANI	Procédure de réception et de prise en charge des chiens			
PR	ANI	Procédure de quarantaine des rats			
PR	ANI	Procédure de quarantaine des chats			

Figure 6 - Liste de l'existant documentaire

J'ai pu rapidement établir un premier constat :

- les documents existants étaient totalement obsolètes et ne reflétaient pas la réalité de l'activité
- le système documentaire était très incomplet
- le système qualité n'avait initialement pas été développé dans le but de répondre aux BPL

Mon objectif étant de mettre en place les BPL, j'ai créé un tableau dans lequel j'ai précisé en face de chaque item des BPL s'il était non effectué au sein du Centre, effectué mais non documenté, en cours de mise en place ou mis en place.

Chapitre des BPL	A faire		En cours	En place	Commentaires
	Non effectué	Non documenté			
Organisation et personnel de l'installation d'essai					
Responsabilités de la direction de l'installation d'essai					
la Direction veille au respect des présents Principes relatifs aux BPL dans l'installation					
déclaration qui désigne la ou les personnes exerçant les responsabilités de gestion telles qu'elles sont définies par les présents Principes de BPL					
	X		X		

Figure 7 - Suivi de la conformité aux BPL

Par exemple, à mon arrivée, le personnel était formé pour les tâches qui lui incombait mais cette formation ne pouvait être prouvée car elle n'était pas documentée.

La première étape de ce système documentaire a été la procédure de Gestion des documents ou procédure des procédures. C'est dans ce document que j'ai défini l'ensemble des règles de création, rédaction, gestion des documents Qualité. J'ai basé celui-ci sur 3 types de documents : procédure (Annexe 1), mode opératoire (Annexe 2) et enregistrement (Annexe 3).

Des fiches de suivi des documents en relecture me permettaient de savoir où en était chaque document dans sa création.

	Titre de l'Enregistrement :	EN-AQ02
		Date d'application : 01 / 08 / 06
		Indice de révision : A
		Date de révision : _ / _ / _

Page 1 / 1

Nom du document			
Référence		Date de création	

Date	Destinataire		Commentaire	Date de retour
	Nom	Visa		

Figure 8 - Fiche de suivi des documents en relecture

Puis une fiche de diffusion a été créée afin de s'assurer que chaque personne concernée avait bien lu le document et que celui-ci était à disposition dans le lieu adéquat (Annexe 4).

Une liste des documents qualité permettait enfin la gestion et le suivi de l'ensemble des documents existants.

	Titre de l'Enregistrement	EN-AQ01
		Date d'application : 31 / 07 / 06
		Indice de révision : A
		Date de révision : _ / _ / _

Date :

NOM DU DOCUMENT	N° de codification	Indice de révision	Diffusé le	Nombre de copies gérées	Destinataires / Localisation	État : en vigueur (EV), retirée (R, date), pour approbation (AP)	Nb de copies récupérées	Revue documentaire
DIRECTION								
Gestion administrative des demandes d'expérimentation	PR-DIR01	A	31/07/06	/				31/07/08
Gestion du personnel	PR-DIR02	A	31/07/06	/				31/07/08
Gestion des installations	PR-DIR03	A	31/07/06	/				31/07/08

Figure 9 - Liste des documents Qualité

L'assurance qualité devait avoir la possibilité de gérer tout écart apparaissant au cours de l'étude. J'ai donc rédigé une procédure de gestion des déviations pour m'assurer de leur suivi, ainsi qu'un enregistrement (Annexe 5) pour permettre à l'ensemble du personnel d'identifier les éventuelles déviations.

3.2.5 Direction & administration

Au niveau de la gestion administrative du Centre, j'ai commencé par mettre en place les documents de gestion du personnel. J'ai dressé un organigramme fonctionnel et une liste du personnel.

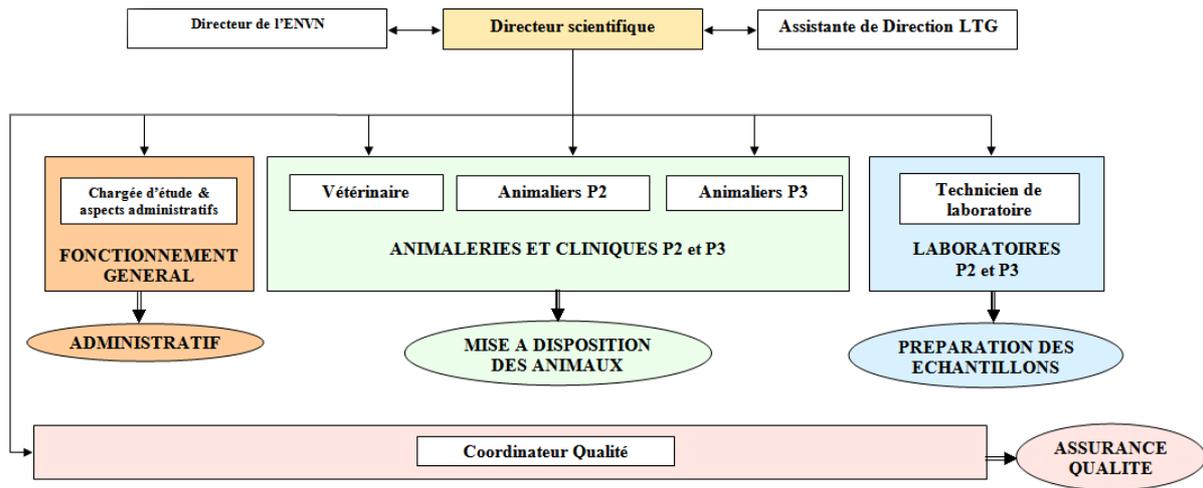


Figure 10 - Organigramme fonctionnel

Le suivi des formations et des qualifications du personnel est un point capital des BPL. Il faut « veiller à la tenue d'un dossier contenant les qualifications, la formation, l'expérience et la description des tâches de toutes les personnes de niveau professionnel et technique. ». J'ai donc développé un système de suivi des formations (Annexe 6), de bilan des compétences et le plan annuel individuel de formation. Ainsi le *curriculum vitae*, la formation interne et externe reçue tout au long de la carrière professionnelle de chaque employé est consignée dans un document géré par les services administratif. L'expérience et la description des tâches sont documentées par un système de fiches de description de poste qui contiennent la liste des tâches à accomplir pour le poste ainsi que les tâches spécifiques attribuées à une personne.

3.2.6 Cycle de vie des animaux

Avec l'aide des animaliers, j'ai rédigé des procédures de cycle de vie de chaque espèce animale. Ces procédures permettaient une meilleure gestion de l'animal de sa réception au Centre jusqu'à son euthanasie voire son don. Il fallait surtout s'assurer du bon suivi des animaux inclus dans un protocole d'expérimentation. Plusieurs enregistrements de suivi de l'animal, de son traitement, des examens cliniques, de son alimentation ont du être mis en place.

Tout ce qui concerne le nettoyage et la désinfection est également géré par les animaliers, j'ai donc rédigé les procédures de ces opérations en fonction de différentes zones.

3.2.7 Laboratoire

Le point critique au niveau du laboratoire était la gestion des spécimens. J'ai donc mis en place une procédure de gestion de ces spécimens et des enregistrements pour s'assurer de la réalisation de chaque étape du prélèvement jusqu'à l'acheminement de ces spécimens chez le client.

3.2.8 Communs

Certains documents concernaient plusieurs secteurs du Centre, j'ai donc créé une section que j'ai nommée « communs » pour ces types de documents. Il s'agissait en particulier de la gestion des déchets, des consommables et des médicaments. Toutes les procédures, modes

opérateurs et enregistrements relatifs à ces processus ont été regroupés dans cette section.

4 Analyse critique des BPL

4.1 Limites des BPL

Les bonnes pratiques de laboratoire sont un système de management de la qualité qui garantit surtout la qualité du rapport final d'étude. Ce que l'on comprend aisément quand on connaît les raisons de leur création par la FDA. Les BPL imposent des pratiques et une organisation qui font appel, de manière quasi systématique, à la notion de traçabilité. On retrouve cette traçabilité par le biais d'enregistrement dans presque tous les chapitres :

- installations
- appareils, matériels et réactifs
- système d'essai
- éléments d'essai et de référence
- modes opératoires normalisés
- réalisation de l'étude

De même les notions de stockage et conservation sont des exigences présentes dans chaque chapitre des BPL.

Les BPL n'abordent pas de nombreux points pourtant essentiels à un système de management de la qualité :

- la politique qualité
- les processus relatifs aux clients
- la revue de direction
- l'amélioration continue

Il s'agit en fait d'un système imposé par les autorités sanitaires qui a pour but de satisfaire les besoins de ces autorités en leur fournissant des rapports d'étude avec la qualité demandée.

4.2 Comparaison par rapport à la norme ISO 9001

La norme ISO 9001 donne les exigences organisationnelles qui sont requises pour l'existence d'un système de management de la qualité. Sa dernière version date de 2000.

Cette norme a été créée à la demande des industriels qui souhaitaient une reconnaissance officielle de leur système de gestion de la qualité sans devoir être audités individuellement par chaque client. Elle a donc initialement pour objectif la mise en place de procédures garantissant le respect des cahiers des charges fixés dans une relation client-fournisseur.

Les notions de client et d'approche processus sont essentielles avec cette norme. Un organisme qui réalise des essais précliniques et qui souhaite se mettre sous ISO 9001 v2000 identifiera parmi ses clients les autorités de santé et intégrera, par ce biais, les BPL dans son système de management.

La norme ISO est une illustration parfaite de la roue de Deming ou PDCA :

- Plan (Planifier) : il s'agit de définir les objectifs à atteindre et de planifier la mise en œuvre d'actions,
- Do (Mettre en place) : il s'agit de la mise en œuvre les actions prévues,
- Check (Vérifier) : cette phase consiste à vérifier que les objectifs fixés sont atteints,

- Act (Améliorer) : en fonction des résultats de la phase précédente il convient de prendre des mesures préventives.

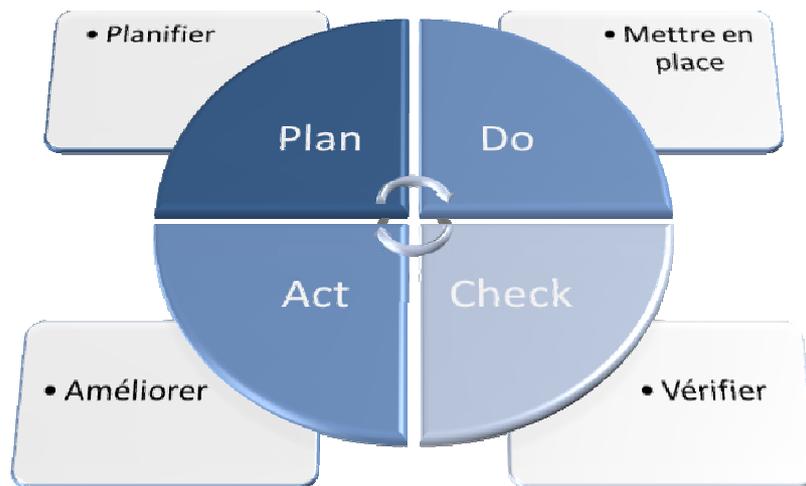


Figure 12 - Roue de Deming

Dans les BPL, la logique du PDCA est présente au moins jusqu'au « Check ». Il manque cependant l'étape « Act ». Les BPL n'imposent aucun outil d'amélioration continue du système qualité. La notion de client est également évidemment absente de ce texte réglementaire.

5 Conclusion

Les bonnes pratiques de laboratoire sont donc un système de management de la qualité qui garantit surtout la qualité du rapport final d'étude. Sa comparaison avec la norme ISO 9001 montre ses limites. Un laboratoire réalisant des essais précliniques et mettant en place son système qualité n'aura d'autre choix que d'appliquer les BPL. Il serait cependant intéressant, comme j'ai tenté de l'amorcer au Centre de Boisbonne, qu'il aille au-delà de l'application simple de ce texte réglementaire et qu'il réfléchisse à une approche processus. La mise en conformité avec la norme ISO 9001 n'en sera que facilitée par la suite.

Il ne faut pas non plus perdre de vue que la conformité à ces normes qualité ne peut pas être un but en soi. Elles sont des outils permettant d'optimiser un système de management de la qualité et son amélioration continue.

En dehors de l'aspect réglementaire, les essais sur les animaux soulèvent également un problème éthique qu'on ne peut éviter d'aborder. D'un point de vue historique, St Thomas d'Aquin, dès 1280, s'est opposé à l'utilisation des animaux dans les vivisections à but scientifique.

Plus récemment, en 1959, est énoncée la règle des 3R est énoncée afin de s'assurer que la santé et le bien-être des animaux utilisés en recherche ne sont pas menacés :

- R comme Raffinement : les protocoles doivent être étudiés afin de minimiser la souffrance animale avant, pendant et après l'expérience

- R comme Réduction : les expériences doivent être conçues de façon à utiliser le moins d'animaux possible.

- R comme Remplacement : chaque fois que c'est possible, on doit éviter d'avoir recours à l'expérimentation animale.

L'industrie a largement contribué à la mise en place du concept des "3R", pour des raisons éthiques, scientifiques et économiques.

L'arrêt de l'expérimentation animale reste cependant de tout point de vue impossible, car il aurait pour conséquence non seulement l'arrêt de tout progrès scientifique mais aussi l'impossibilité :

- d'établir certains diagnostics de maladies humaines,
- l'impossibilité de découvrir de nouveaux médicaments,
- l'arrêt de la fabrication de nombreux vaccins.

On peut donc considérer que les BPL sont encore promises à un bel avenir. Ce texte réglementaire a su évoluer avec les progrès techniques en 30 ans et s'imposer dans le monde entier. L'OCDE et la FDA auront certainement, dans un avenir proche, à faire face à l'informatisation de plus en plus poussée des systèmes d'analyses et de traitement des données, et seront amenés à réviser les BPL.

6 Abréviations

Afssaps Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

BPL Bonnes Pratiques de Laboratoire

FDA Food & Drug Administration

GLP Good Laboratory Practises

ISO Organisation Internationale de Normalisation

OCDE Organisation de Coopération et de Développement Économiques

7 Index des figures

<i>Figure 1 - Les phases de développement d'un médicament</i>	4
<i>Figure 2 - Processus "étude préclinique"</i>	10
<i>Figure 3 - Cartographie des processus étape 1</i>	21
<i>Figure 4 - Cartographie des processus étape 2</i>	22
<i>Figure 5 - Cartographie des processus étape 3</i>	23
<i>Figure 6 - Liste de l'existant documentaire</i>	24
<i>Figure 7 - Suivi de la conformité aux BPL</i>	25
<i>Figure 8 - Fiche de suivi des documents en relecture</i>	26
<i>Figure 9 - Liste des documents Qualité</i>	26
<i>Figure 10 - Organigramme fonctionnel</i>	28
<i>Figure 11 - Fiche de poste</i>	29

8 Bibliographie

1. **Kurian, George.** *A Historical Guide to the U.S. Government.* s.l. : Oxford University Press, 1998.
2. **Faking, Schneider K.** The case against industrial bio-test laboratories. *The Amicus Journal.* Spring, 1983.
3. **E., Marshall.** The murky world of toxicity testing. *Science.* 1983, 220.
4. Arrêté du 14 mars 2000 relatif aux bonnes pratiques de laboratoire. *Journal Officiel.* 23 mars 2000, 70, p. 4465.
5. *Les principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire, révision de 1997.* OCDE. 1997. ENV/MC/CHEM(98)17.
6. **Sabourdy, Michel.** *L'animal du laboratoire.* s.l. : Presses Universitaires de France, 1967.
7. CNRS - SDV - Ethique: expérimentation animale. [En ligne]
<http://ethique.ipbs.fr/sdv/expanim.html>.

9 Annexes

Annexe 1 – Modèle de procédure

	Titre de la procédure	PR-
	XXX	Date d'application : __/__/__
		Indice de révision : A
		Date de révision : __/__/__

SOMMAIRE

1. <i>Objet</i>		2
2. <i>Définitions</i>		2
3. <i>Domaine d'application</i>		2
4. <i>Documents de référence</i>		2
5. <i>Responsabilités & destinataires</i>		2
6. <i>Contenu de la procédure</i>		2
7. <i>Documents associés</i>		2

Rédaction le : Par : Fonction : Signature :	Vérification le : Par : Fonction : Signature :	Approbation le : Par : Fonction : Signature :	1/2
--	---	--	------------

Annexe 2 – Modèle de mode opératoire

	<p align="center">Titre du Mode Opérateur</p> <p align="center">XXX</p>	MO-
		Date d'application : _ / _ / _
		Indice de révision : A
		Date de révision : _ / _ / _

Rédaction le : Par : Fonction : Signature :	Vérification le : Par : Fonction : Signature :	Approbation le : Par : Fonction : Signature :	1/2
--	---	--	------------

Annexe 3 – Modèle d'enregistrement

	Titre de l'Enregistrement :	EN-
		Date d'application : _ / _ / _
	XXX	Indice de révision : A
		Date de révision : _ / _ / _

Page .../...



Titre de l'Enregistrement :

EN-AQ03

Fiche de diffusion des documents

Date d'application :
01 / 08 / 06

Indice de révision : A

Date de révision :
_ / _ / _

Page 1 / 1

Nom du document			
Référence		Date de diffusion	

Date	Destinataire	
	Nom	Visa

Retrait du document		
Date	Nom	Visa
Commentaire :		



Titre de l'Enregistrement :

EN-AQ08

Fiche de déviation

Date d'application :
01 / 08 / 06

Indice de révision : A

Date de révision :
_ / _ / _

N° de déviation :

Page 1 / 1

Mise en évidence

Nom :		Date :
Document de référence		
Description de la déviation		

Analyse

Cause(s) probable(s)	
Incidence	

Validation

Personne	Date	Visa
<input type="checkbox"/> Directeur d'étude		
<input type="checkbox"/> Responsable Boisbonne		

Mesures mises en place

<input type="checkbox"/>	Action corrective	
<input type="checkbox"/>	Action préventive	

	Titre de l'Enregistrement :	EN-DIR07
	Suivi de formation du personnel	Date d'application : 01 / 08 / 06
		Indice de révision : A
		Date de révision : _ / _ / _

Page 1 / 1

Nom	
Prénom	
Poste	

Nom de la formation	
Date	
Objet	
Par	

Compétences / connaissances acquises	
Intérêt de la formation	
Commentaires	

Signature du responsable :	Signature du titulaire du poste :

Centre de Boisbonne, Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes, Adanpole - La Chaotrarie, B.P. 40706, 44307 Nantes Cedex 03
Tel : 02 40 68 78 14, Fax : 02 40 68 78 12

Annexe 7 – Texte des BPL

Article premier

1. Les États membres prennent toutes les mesures nécessaires afin de faire en sorte que les laboratoires qui réalisent des essais sur les produits chimiques, conformément à la directive 67/548/CEE, satisfassent aux principes de bonnes pratiques de laboratoire (BPL) spécifiés à l'annexe I de la présente directive.

2. Lorsque d'autres dispositions communautaires prévoient l'application des principes de BPL pour les essais sur des produits chimiques afin d'évaluer la sécurité pour l'homme et/ou l'environnement, le paragraphe 1 est également applicable.

Article 2

Lors de la remise des résultats des essais, les laboratoires visés à l'article 1er certifient que ces essais ont été effectués conformément aux principes de BPL visés audit article.

Article 3

1. Les États membres prennent les mesures nécessaires au contrôle du respect des principes de BPL. Ces mesures comprennent en particulier des inspections et des vérifications d'études en conformité avec les recommandations de l'OCDE dans ce domaine.

2. Les États membres communiquent à la Commission le nom de(s) l'autorité(s) chargée(s) du contrôle de la mise en oeuvre des principes de BPL, visé au paragraphe 1. La Commission en informe les autres États membres.

Article 4

Les adaptations aux principes de BPL visés à l'article 1er sont arrêtées conformément à la procédure visée à l'article 29 de la directive 67/548/CEE.

Article 5

1. Lorsque des dispositions communautaires exigent l'application des principes de BPL par suite de l'entrée en vigueur de la présente directive, pour des essais portant sur des produits chimiques, les États membres ne peuvent interdire, restreindre ou entraver, pour des raisons de principes de BPL, la mise sur le marché de produits chimiques si les principes appliqués par les laboratoires sont conformes à ceux visés à l'article 1er.

2. Si un État membre démontre, sur la base d'une motivation circonstanciée, que l'application des principes de BPL et le contrôle de leur application pour les essais sur les substances chimiques révèlent qu'une substance chimique, bien qu'examinée conformément à la présente directive, présente un danger pour l'homme ou l'environnement, il peut provisoirement interdire ou soumettre à des conditions particulières sur son territoire la mise sur le marché de ladite substance. Il en informe immédiatement la Commission et les autres États membres, en précisant les motifs justifiant sa décision.

La Commission procède, dans un délai de six semaines, à la consultation des États membres intéressés, puis elle émet sans tarder son avis et prend des mesures appropriées.

Si la Commission est d'avis que des adaptations techniques de la présente directive sont nécessaires, celles-ci sont arrêtées soit par la Commission, soit par le Conseil, selon la

procédure visée à l'article 4. Dans ce cas, l'État membre qui a adopté les mesures de sauvegarde peut les maintenir jusqu'à l'entrée en vigueur de ces adaptations.

Article 6

La directive 87/18/CEE est abrogée, sans préjudice des obligations des États membres en ce qui concerne les délais de transposition des directives figurant à l'annexe II, partie B.

Les références faites à la directive abrogée s'entendent comme faites à la présente directive et sont à lire selon le tableau de correspondance figurant à l'annexe III.

Article 7

La présente directive entre en vigueur le vingtième jour suivant celui de sa publication au Journal officiel de l'Union européenne.

Article 8

Les États membres sont destinataires de la présente directive.

ANNEXE I

PRINCIPES DE L'OCDE DE BONNES PRATIQUES DE LABORATOIRE (BPL)

Section I INTRODUCTION

Préface

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

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

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

Les présents principes relatifs aux bonnes pratiques de laboratoire ont pour objet de promouvoir l'obtention de données d'essai de qualité. Une qualité comparable des données

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

1. Champ d'application

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

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

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

2. Terminologie

2.1. Bonnes pratiques de laboratoire

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

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

1. L'installation d'essai comprend les personnes, les locaux et les équipements qui sont nécessaires à la réalisation de l'étude de sécurité non clinique ayant trait à la santé et à l'environnement. Pour les études multisites, réalisées sur plusieurs sites, l'installation d'essai comprend le site où se trouve le directeur de l'étude et tous les autres sites d'essai, qui peuvent être considérés individuellement ou collectivement comme des installations d'essai.

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

3. La direction de l'installation d'essai comprend la ou les personnes investies de l'autorité et de la responsabilité officielle de l'organisation et du fonctionnement de l'installation d'essai, conformément aux présents principes de bonnes pratiques de laboratoire.

4. La direction du site d'essai comprend la ou les personnes (si on en a désigné) chargées d'assurer que la ou les phases de l'étude, dont elles sont responsables, se déroulent conformément aux présents principes de bonnes pratiques de laboratoire.

5. Le donneur d'ordre est la personne morale qui commande, parraine ou soumet une étude de sécurité non clinique ayant trait à la santé et à l'environnement.

6. Le directeur de l'étude est la personne responsable de la conduite générale de l'étude de sécurité non clinique ayant trait à la santé et à l'environnement.

7. Le responsable principal des essais est la personne qui, dans le cas d'une étude multisites, exerce, au nom du directeur de l'étude, des responsabilités bien définies pour les phases de l'étude qui lui sont déléguées. Le directeur de l'étude ne peut déléguer au ou aux responsables principaux des essais sa responsabilité de la conduite générale de l'étude, s'agissant notamment d'approuver le plan de l'étude, avec ses amendements, et le rapport final et de veiller au respect de tous les principes pertinents de bonnes pratiques de laboratoire.

8. Le programme d'assurance qualité est un système précis, englobant le personnel correspondant, qui est indépendant de la conduite de l'étude et vise à donner à la direction de l'installation d'essai l'assurance que les présents principes de bonnes pratiques de laboratoire sont bien respectés.

9. Les modes opératoires normalisés sont des modes opératoires étayés par des documents qui décrivent la façon de réaliser des essais ou travaux dont le détail ne figure pas normalement dans le plan de l'étude ou dans les lignes directrices pour les essais.

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

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

1. Une étude de sécurité non clinique ayant trait à la santé et à l'environnement, appelée simplement "étude" ci-après, consiste en une expérience ou un ensemble d'expériences au cours desquelles on examine un élément d'essai, au laboratoire ou dans l'environnement, en vue d'obtenir sur ses propriétés et/ou sur sa sécurité des données destinées à être soumises aux autorités réglementaires compétentes.

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

3. Le plan de l'étude est un document qui définit les objectifs de l'étude et les dispositifs expérimentaux nécessaires à son déroulement, avec tout amendement éventuel.

4. Un amendement au plan de l'étude est une modification apportée délibérément à ce plan après la date du début de l'étude.

5. Une déviation du plan de l'étude est un écart non délibéré à ce plan, survenant après la date du début de l'étude.

6. Le système d'essai désigne tout système biologique, chimique ou physique, ou toute combinaison de ceux-ci, qui est utilisé dans une étude.

7. Les données brutes représentent l'ensemble des comptes rendus et des documents originaux de l'installation d'essai ou des copies conformes de ceux-ci, qui résultent des observations et des travaux originaux réalisés dans le cadre d'une étude. Les données brutes peuvent aussi comporter, par exemple, des photographies, des copies sur microfilm ou sur microfiche, des données sur support informatique, des relevés d'observations sur cassette, des enregistrements automatiques de données ou tout autre moyen de conservation de données réputé capable d'assurer un stockage des informations en toute sécurité pour une certaine durée, comme indiqué à la section 10 ci-dessous.

8. Un spécimen désigne tout matériau prélevé dans un système d'essai pour examen, analyse ou conservation.

9. La date du commencement des expériences est la date à laquelle les premières données particulières à l'étude sont obtenues.

10. La date de la fin des expériences est la dernière date à laquelle des données provenant de l'étude sont obtenues.

11. La date du début de l'étude est la date à laquelle le directeur de l'étude signe le plan de l'étude.

12. La date de la fin de l'étude est la date à laquelle le directeur de l'étude signe le rapport final.

2.4. Termes relatifs à l'élément d'essai

1. Un élément d'essai est un article qui fait l'objet d'une étude.

2. Un élément de référence ("élément de contrôle") représente tout article utilisé en vue de fournir une base de comparaison avec l'élément d'essai.

3. Un lot représente une quantité déterminée d'un élément d'essai ou de référence qui est produite au cours d'un cycle de fabrication bien défini de façon qu'elle présente normalement un caractère uniforme et qui doit être désignée comme telle.

4. Un véhicule représente tout agent dont on se sert comme milieu porteur pour mélanger, disperser ou solubiliser l'élément d'essai ou de référence en vue de faciliter son administration ou son application au système d'essai.

Section II PRINCIPES DE BONNES PRATIQUES DE LABORATOIRE

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

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

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

2. Elle doit, à tout le moins:

a) s'assurer de l'existence d'une déclaration qui désigne la ou les personnes exerçant, dans une installation d'essai, les responsabilités de gestion telles qu'elles sont définies par les présents principes de bonnes pratiques de laboratoire;

b) s'assurer qu'un nombre suffisant de personnes qualifiées, ainsi que d'installations, équipements et matériaux appropriés, sont disponibles pour que l'étude se déroule en temps voulu et de façon adéquate;

c) veiller à la tenue d'un dossier contenant les qualifications, la formation, l'expérience et la description des tâches de toutes les personnes de niveau professionnel et technique;

d) veiller à ce que le personnel comprenne clairement les tâches qu'il doit remplir et, lorsqu'il y a lieu, le former à ces tâches;

e) veiller à ce que des modes opératoires normalisés pertinents et techniquement valides soient définis et suivis, et approuver tout mode opératoire normalisé nouveau ou révisé;

f) veiller à l'existence d'un programme d'assurance qualité doté d'un personnel spécifiquement affecté et vérifier que la responsabilité de l'assurance qualité est assumée conformément aux présents principes de bonnes pratiques de laboratoire;

g) vérifier que, pour chaque étude, une personne possédant les qualifications, la formation et l'expérience requises soit nommée directeur de l'étude par la direction, avant le début de l'étude. Le remplacement du directeur de l'étude doit se faire conformément à des procédures établies et doit être étayé par des documents;

h) vérifier, dans le cas d'une étude multisites, qu'un responsable principal des essais possédant la formation, les qualifications et l'expérience requises est désigné, s'il y a lieu, pour superviser la ou les phases de l'étude qui lui sont déléguées. Le remplacement d'un responsable principal des essais doit se faire conformément à des procédures établies et doit être étayé par des documents;

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

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

k) veiller au maintien d'un fichier chronologique de tous les modes opératoires normalisés;

l) s'assurer qu'une personne est désignée comme responsable de la gestion des archives;

m) veiller au maintien d'un schéma directeur;

n) veiller à ce que les fournitures reçues par l'installation d'essai remplissent les conditions nécessaires à leur utilisation dans une étude;

o) vérifier, dans le cas d'une étude multisites, qu'il existe un système transparent de communication entre le directeur de l'étude, le ou les responsables principaux des essais, les responsables du ou des programmes d'assurance qualité et le personnel de l'étude;

p) vérifier que les éléments d'essai et les éléments de référence sont correctement caractérisés;

q) instaurer des procédures garantissant que les systèmes informatiques conviennent à l'objectif recherché et qu'ils sont validés, utilisés et entretenus conformément aux présents principes de bonnes pratiques de laboratoire.

3. Lorsqu'une ou plusieurs phases d'une étude se déroulent sur un site d'essai, la direction du site (si on en a désigné une) assumera les responsabilités décrites précédemment, à l'exception de celles qui figurent aux points 1.1.2 g), i), j) et o).

1.2. Responsabilités du directeur de l'étude

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

2. Le directeur de l'étude est notamment investi des responsabilités suivantes, dont la liste n'est pas limitative. Il doit:

a) approuver, par une signature datée, le plan de l'étude et tout amendement qui lui serait apporté;

b) veiller à ce que le personnel chargé de l'assurance qualité dispose en temps utile d'une copie du plan de l'étude et de tout amendement éventuel et communiquer de façon efficace avec le personnel chargé de l'assurance qualité en fonction des besoins du déroulement de l'étude;

c) s'assurer que le personnel qui réalise l'étude dispose bien des plans de l'étude, avec leurs amendements et les modes opératoires normalisés;

d) vérifier que le plan de l'étude et le rapport final dans le cas d'une étude multisites décrivent et définissent le rôle de chaque responsable principal des essais et de chaque site ou installation d'essai intervenant dans le déroulement de l'étude;

e) veiller au respect des procédures décrites dans le plan de l'étude, évaluer et répertorier l'incidence de toute déviation du plan sur la qualité et l'intégrité de l'étude, et prendre des mesures correctives appropriées, le cas échéant; constater les déviations par rapport aux modes opératoires normalisés au cours de la réalisation de l'étude;

f) veiller à ce que toutes les données brutes obtenues soient pleinement étayées par des documents et enregistrées;

g) vérifier que les systèmes informatiques utilisés dans l'étude ont été validés;

h) signer et dater le rapport final afin d'indiquer qu'il accepte la responsabilité de la validité des données et préciser dans quelle mesure l'étude respecte les présents principes de bonnes pratiques de laboratoire;

i) veiller à ce que le plan de l'étude, le rapport final, les données brutes et les pièces justificatives soient transférés aux archives après achèvement (conclusion comprise) de l'étude.

1.3. Responsabilités du responsable principal des essais

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

1.4. Responsabilités du personnel de l'étude

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

2. Le personnel de l'étude aura accès au plan de l'étude et aux modes opératoires normalisés qui s'appliquent à sa participation à l'étude. Il lui incombe de respecter les instructions données dans ces documents. Toute déviation par rapport à ces instructions doit être étayée par des documents et signalée directement au directeur de l'étude ou, le cas échéant, au ou aux responsables principaux des essais.

3. Il incombe à tout le personnel de l'étude d'enregistrer les données brutes de manière rapide et précise, conformément aux présents principes de bonnes pratiques de laboratoire, et d'assumer la responsabilité de la qualité de ces données.

4. Le personnel de l'étude doit prendre les précautions d'hygiène nécessaires pour réduire au minimum le risque auquel il est exposé et pour assurer l'intégrité de l'étude. Il doit avertir les personnes compétentes de tout état de santé ou affection dont il a connaissance et qui peut influencer sur l'étude, de façon que les membres du personnel concernés puissent être exclus des opérations où leur intervention pourrait nuire à l'étude.

2. Programme d'assurance qualité

2.1. Généralités

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

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

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

2.2. Responsabilités du personnel chargé de l'assurance qualité

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

a) conserver des copies de tous les plans d'étude et modes opératoires normalisés approuvés qui sont utilisés dans l'installation d'essai et avoir accès à un exemplaire à jour du schéma directeur;

b) vérifier que le plan de l'étude contient les informations nécessaires au respect des présents principes de bonnes pratiques de laboratoire. Cette vérification devra être étayée par des documents;

c) procéder à des inspections pour établir si toutes les études se déroulent conformément aux présents principes de bonnes pratiques de laboratoire. Des inspections doivent également établir si des plans d'étude et des modes opératoires normalisés ont été mis à la disposition du personnel d'étude et sont respectés.

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

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

Les comptes rendus de ces inspections doivent être conservés;

d) examiner les rapports finals afin de confirmer que les méthodes, les modes opératoires et les observations sont fidèlement et entièrement décrits et que les résultats consignés reflètent de façon exacte et complète les données brutes des études;

e) rendre compte promptement par écrit de tout résultat d'inspection à la direction et au directeur de l'étude, ainsi qu'au ou aux responsables principaux des essais et aux directions respectives, le cas échéant;

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

3. Installations

3.1. Généralités

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

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

3.2. Installations relatives au système d'essai

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

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

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

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

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

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

3.4. Salles d'archives

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

3.5. Évacuation des déchets

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

4. Appareils, matériaux et réactifs

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

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

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

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

5. Systèmes d'essai

5.1. Physiques et chimiques

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

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

5.2. Biologiques

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

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

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

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

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

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

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

6. Éléments d'essai et de référence

6.1. Réception, manutention, échantillonnage et stockage

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

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

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

6.2. Caractérisation

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

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

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

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

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

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

7. Modes opératoires normalisés

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

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

3. Les déviations par rapport aux modes opératoires normalisés relatifs à l'étude doivent être étayées par des documents et reconnues comme applicables par le directeur de l'étude, ainsi que par le ou les responsables principaux des essais, le cas échéant.

4. On doit disposer de modes opératoires normalisés pour les catégories suivantes d'activités de l'installation d'essai, dont la liste n'est pas limitative. Les tâches précises mentionnées sous chaque rubrique visée ci-après doivent être considérées comme des exemples.

1) Éléments d'essai et de référence

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

2) Appareils, matériaux et réactifs

a) Appareils:

Utilisation, entretien, nettoyage et étalonnage.

b) Systèmes informatiques:

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

c) Matériaux, réactifs et solutions:

Préparation et étiquetage.

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

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

4) Système d'essai (lorsqu'il y a lieu)

a) Préparation du local et conditions d'ambiance pour le système d'essai.

b) Méthodes de réception, de transfert, de mise en place correcte, de caractérisation, d'identification et d'entretien du système d'essai.

c) Préparation du système d'essai, observations et examens avant, pendant et à la conclusion de l'étude.

d) Manipulation des individus appartenant au système d'essai qui sont trouvés mourants ou morts au cours de l'étude.

e) Collecte, identification et manipulation de spécimens, y compris l'autopsie et l'histopathologie.

f) Installation et disposition de systèmes d'essai sur des parcelles expérimentales.

5) Mécanismes d'assurance qualité

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

8. Réalisation de l'étude

8.1. Plan de l'étude

1. Pour chaque étude, il convient d'établir un plan écrit avant le début des travaux. Le plan de l'étude doit être approuvé par le directeur de l'étude, qui le date et le signe, et sa conformité aux BPL doit être vérifiée par le personnel d'assurance qualité comme indiqué au point 2.2 b) ci-dessus. Ce plan doit également être approuvé par la direction de l'installation d'essai et le donneur d'ordre si la réglementation ou la législation du pays où l'étude est réalisée l'impose.

2. a) Les amendements apportés au plan de l'étude doivent être justifiés et approuvés par le directeur de l'étude, qui les date et les signe, puis conservés avec le plan de l'étude.

b) Les déviations du plan de l'étude doivent être décrites, expliquées, déclarées et datées en temps utile par le directeur de l'étude et par le ou les responsables principaux des essais, puis conservées avec les données brutes de l'étude.

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

8.2. Contenu du plan de l'étude

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

1) Identification de l'étude, de l'élément d'essai et de l'élément de référence:

a) un titre descriptif;

b) un exposé précisant la nature et l'objet de l'étude;

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

d) l'élément de référence à utiliser.

2) Renseignements relatifs au donneur d'ordre et à l'installation d'essai:

a) le nom et l'adresse du donneur d'ordre;

b) le nom et l'adresse de toute installation d'essai et de tout site d'essai concernés;

c) le nom et l'adresse du directeur de l'étude;

d) le nom et l'adresse du ou des responsables principaux des essais, et la ou les phases de l'étude déléguées par le directeur de l'étude au ou aux responsables principaux des essais.

3) Dates:

a) la date de l'approbation du plan de l'étude par apposition de la signature du directeur de l'étude. La date de l'approbation du plan de l'étude par apposition de la signature de la direction de l'installation d'essai et du donneur d'ordre si la réglementation ou la législation du pays où l'étude est effectuée l'impose;

b) les dates proposées pour le début et la fin de l'expérimentation.

4) Méthodes d'essai:

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

5) Points particuliers (lorsqu'il y a lieu):

a) la justification du choix du système d'essai;

b) la caractérisation du système d'essai, c'est-à-dire l'espèce, la race, la variété, l'origine, le nombre d'individus, la gamme de poids, le sexe, l'âge et autres informations pertinentes;

c) la méthode d'administration et les raisons de son choix;

d) les taux de dose et/ou les concentrations, ainsi que la fréquence et la durée de l'administration ou de l'application;

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

6) Enregistrements et comptes rendus:

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

8.3. Réalisation de l'étude

1. Il faut donner à chaque étude une identification qui lui soit propre. Tous les éléments relatifs à une étude donnée doivent porter cette identification. Les spécimens de l'étude

doivent être identifiés de façon à confirmer leur origine. Cette identification doit permettre la traçabilité, en tant que de besoin, du spécimen et de l'étude.

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

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

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

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

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

9.1. Généralités

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

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

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

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

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

9.2. Contenu du rapport final

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

1) Identification de l'étude et des éléments d'essai et de référence:

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

2) Renseignements relatifs au donneur d'ordre et à l'installation d'essai:

- a) le nom et l'adresse du donneur d'ordre;
- b) le nom et l'adresse de chaque installation et site d'essai concernés;
- c) le nom et l'adresse du directeur de l'étude;
- d) le nom et l'adresse du ou des responsables principaux des essais et les phases de l'étude qui leur sont déléguées, le cas échéant;
- e) le nom et l'adresse des scientifiques ayant fourni des comptes rendus pour le rapport final.

3) Dates:

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

4) Déclaration:

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

5) Description des matériaux et des méthodes d'essai:

- a) une description des méthodes et des matériaux utilisés;
- b) l'indication de la ligne directrice de l'OCDE pour les essais, ou d'une autre ligne directrice ou méthode.

6) Résultats:

- a) un résumé des résultats;
- b) toutes les informations et les données demandées par le plan de l'étude;
- c) un exposé des résultats, comprenant les calculs et les déterminations d'intérêt statistique;
- d) une évaluation et un examen des résultats et, s'il y a lieu, des conclusions.

7) Stockage:

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

10. Stockage et conservation des archives et des matériaux

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

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

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

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

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

10.4. Si une installation d'essai ou un dépôt d'archives cesse ses activités et n'a pas de successeur légal, les archives doivent être remises au ou aux donneurs d'ordre de la ou des études.

Nom – Prénoms : Haudebourg Julien Maurice Michel

Titre de la thèse : Mise en place des Bonnes Pratiques de Laboratoire en animalerie de laboratoire

Résumé de la thèse :

Le médicament est un produit à part dont l'impact sur la santé humaine et sur l'environnement doit être étudié avant sa mise sur le marché. À partir de la fin des années 70, la FDA va mettre en place les Bonnes Pratiques de Laboratoire afin d'encadrer la phase préclinique du développement du médicament.

Cette thèse propose une analyse critique des BPL illustrée par un cas pratique de mise en place du système qualité selon la norme BPL dans une animalerie de laboratoire.

MOTS CLES : BPL, ANIMALERIE, QUALITÉ, ESSAIS, PRÉCLINIQUES

JURY

PRÉSIDENT : M. Christian MERLE, Professeur de Pharmacie Galénique
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : M. Alain TRUCHAUD, Professeur de Technologie Biomédicale
Faculté de Pharmacie de Nantes

M. Hugues BROCHARD
Société Elix, 2 rue Alain Bombard 44800 Saint Herblain

Adresse de l'auteur : 97 rue des Fontaines, Bât. B, Appt. 304, 31300 TOULOUSE, FRANCE