

**REGLEMENT POUR L'EVALUATION DE LA
CONFORMITE AUX PRINCIPES DE BONNES
PRATIQUES DE LABORATOIRE**

Document LAB BPL REF 05

Révision 02 – Septembre 2010



Section Laboratoires

SOMMAIRE

1. OBJET DU DOCUMENT	4
2. DEFINITIONS ET REFERENCES	4
2.1. SIGLES.....	4
2.2. DEFINITIONS.....	4
2.3. REFERENCES	5
2.4. BIBLIOGRAPHIE	5
3. DOMAINE D'APPLICATION	6
4. MODALITES D'APPLICATION	7
5. SYNTHESE DES MODIFICATIONS	7
6. MODALITES DE REEXAMEN.....	7
7. LE SYSTEME FRANÇAIS D'EVALUATION DU DEGRE DE CONFORMITE AUX PRINCIPES DE BPL DES INSTALLATIONS D'ESSAIS.....	7
7.1. LE GIPC ET LE COFRAC	8
7.1.1. <i>Rôle du GIPC dans la reconnaissance de conformité aux principes de BPL.....</i>	<i>8</i>
7.1.2. <i>Rôle du Cofrac dans la reconnaissance de conformité aux principes de BPL....</i>	<i>9</i>
8. EXIGENCES A SATISFAIRE POUR LA RECONNAISSANCE DE CONFORMITE AUX PRINCIPES DE BPL	9
9. MODALITES D'EVALUATION DE LA CONFORMITE AUX PRINCIPES DE BPL.....	10
9.1. DEMANDE INITIALE DE RECONNAISSANCE DE CONFORMITE AUX PRINCIPES DE BPL .	10
9.1.1. <i>Phase préliminaire d'instruction</i>	<i>10</i>
9.1.2. <i>Signature d'une convention.....</i>	<i>10</i>
9.1.3. <i>Phase d'évaluation.....</i>	<i>11</i>
9.1.4. <i>Phase de décision.....</i>	<i>13</i>
9.1.5. <i>Notification de la décision de conformité aux principes de BPL.....</i>	<i>14</i>
9.1.6. <i>Suivi des demandes de reconnaissance de conformité aux principes de BPL... </i>	<i>14</i>
9.2. SURVEILLANCE DE LA RECONNAISSANCE DE CONFORMITE AUX PRINCIPES DE BPL ..	14
9.3. EXTENSION DE LA RECONNAISSANCE DE CONFORMITE AUX PRINCIPES DE BPL	15
9.4. INSPECTION COMPLEMENTAIRE	15
10. SUSPENSION ET RETRAIT DE LA RECONNAISSANCE DE CONFORMITE AUX PRINCIPES DE BPL	16
10.1. SUSPENSION DE LA RECONNAISSANCE DE CONFORMITE AUX PRINCIPES DE BPL	16
10.1.1. <i>Généralités</i>	<i>16</i>
10.1.2. <i>Suspension volontaire</i>	<i>16</i>
10.1.2.1. <i>Demande de suspension</i>	<i>16</i>
10.1.2.2. <i>Levée de suspension.....</i>	<i>17</i>

10.1.3. Suspension à l'initiative du GIPC.....	18
10.1.3.1. Décision de suspension	18
10.1.3.2. Levée de suspension.....	18
10.2. RETRAIT DE LA RECONNAISSANCE DE CONFORMITE AUX PRINCIPES DE BPL.....	18
11. APPELS, PLAINTES.....	19
12. OBLIGATIONS DES INSTALLATIONS D'ESSAIS VIS-A-VIS DU COFRAC... 	19

LA VERSION ELECTRONIQUE FAIT FOI

1. OBJET DU DOCUMENT

Ce document a pour objet de présenter et de définir les différentes étapes du processus d'évaluation du degré de conformité aux principes de bonnes pratiques de laboratoire des installations d'essais et de préciser les droits et obligations des installations reconnues conformes à ces principes ou candidates à cette reconnaissance.

Ce document est élaboré selon les lignes directrices des **documents n° 2, 3 et 9 de la série OCDE sur les BPL (b, c, i)**.

2. DEFINITIONS ET REFERENCES

2.1. Sigles

BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire

Cofrac : Comité Français d'accréditation

GIPC : Groupe Interministériel des Produits Chimiques

OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Economiques

2.2. Définitions

Les termes utilisés dans ce document ont la signification explicitée ci-après :

Degré de conformité aux principes de BPL : respect des principes de bonnes pratiques de laboratoire d'une installation d'essai, qui est évalué par le Groupe Interministériel des Produits Chimiques.

Domaine de compétence : catégorie générale d'essais réalisés dans une installation d'essai ou sur un site d'essai et pour laquelle la reconnaissance de la conformité aux principes de BPL est demandée.

Expert technique : personne ayant une expérience reconnue sur un ou plusieurs domaines de compétence et qui réalise avec l'inspecteur BPL l'inspection de l'installation d'essai et la vérification d'étude.

Inspecteur BPL : personne qui réalise l'inspection de l'installation d'essai et la vérification d'étude pour le compte du GIPC, et qui représente l'équipe d'inspection auprès de la direction de l'organisme inspecté lorsqu'il est accompagné d'un expert technique.

Inspection d'installations d'essais : examen sur place des procédures et des méthodes appliquées dans l'installation d'essai afin d'évaluer le degré de conformité aux principes de BPL. Au cours de ces inspections, la structure administrative et les modes opératoires normalisés de l'installation d'essai sont examinés, le personnel technique d'encadrement est interviewé, la qualité ainsi que l'intégrité des données obtenues par l'installation sont évaluées, et il en est rendu compte dans un rapport.

Non-conformité : écart par rapport aux exigences des principes de bonnes pratiques de laboratoire.

Retrait : décision du GIPC d'abroger la reconnaissance de conformité aux principes de BPL d'une installation d'essai.

Suspension : invalidation temporaire de la reconnaissance de conformité aux principes de BPL délivrée par le GIPC à une installation d'essai.

Vérification du respect des BPL : inspection périodique d'installations d'essais et vérification d'études réalisées afin de s'assurer du respect des principes de BPL.

Vérification d'étude : comparaison des données brutes et des rapports qui y sont associés avec le rapport provisoire ou final, en vue de déterminer si les données brutes ont été notifiées avec exactitude, de vérifier si les essais ont été menés conformément au plan de l'étude et aux modes opératoires normalisés, d'obtenir des informations complémentaires ne figurant pas dans le rapport, et d'établir si les méthodes utilisées pour obtenir les données ne risquaient pas d'entacher leur validité.

2.3. Références

Le présent règlement fait référence aux documents suivants :

- (1) LAB BPL REF 06 : Frais BPL
- (2) LAB BPL REF 07 : Tarifs BPL

Note : Ces documents sont disponibles sur le site internet du Cofrac (www.cofrac.fr).

- (3) Article Annexe II à l'Article D523-8 du Code de l'Environnement du 16 octobre 2007 reprenant le décret n° 2006-1523 du 4 décembre 2006 concernant les bonnes pratiques de laboratoire qui modifiait le décret no 81-278 du 25 mars 1981 portant création d'un groupe interministériel des produits chimiques

Note : Ce document est disponible sur le site internet Legifrance (www.legifrance.gouv.fr).

2.4. Bibliographie

Les documents suivants de la série de l'OCDE sur les principes de bonnes pratiques de laboratoire et vérification du respect de ces principes apportent des précisions complémentaires sur les questions en matière de BPL :

- (a) Les principes de l'OCDE de bonnes pratiques de laboratoire (tels que révisés en 1997) (*document n° 1 – 1998*)
- (b) Guides révisés pour les systèmes de vérification du respect des bonnes pratiques de laboratoire (*document n° 2 – 1995*)
- (c) Directives révisées pour la conduite d'inspections de laboratoires et de vérification d'études (*document n° 3 – 1995*)

- (d) Assurance qualité et BPL (*document n° 4 – tel que révisé en 1999*)
- (e) Respect des principes de BPL par les fournisseurs d'équipements de laboratoire (*document n° 5 – tel que révisé en 1999*)
- (f) Application des principes de BPL aux études sur le terrain (*document n° 6 – tel que révisé en 1999*)
- (g) Application des principes de BPL aux études à court terme (*document n° 7 – tel que révisé en 1999*)
- (h) Rôle et responsabilités du directeur de l'étude dans les travaux sur les BPL (*document n° 8 – tel que révisé en 1999*)
- (i) Directives pour la préparation de rapports d'inspection en matière de BPL (*document n° 9 – 1995*)
- (j) Application des principes de BPL aux systèmes informatiques (*document n° 10 – 1995*)
- (k) Le rôle et les responsabilités du donneur d'ordre lors de l'application des principes de BPL (*document n° 11 – 1998*)
- (l) Recommandations concernant la demande et la réalisation d'inspections et de vérifications d'études dans un autre pays (*document n° 12 – 2000*)
- (m) Application des principes de BPL de l'OCDE à l'organisation et la conduite des études multi-sites (*document n° 13 – 2002*)
- (n) Application des principes de BPL aux études *in vitro* (*document n° 14 – 2004*)
- (o) Etablissement et contrôle d'archives fonctionnant en accord avec les principes de BPL (*document n° 15 – 2007*)

Note : Ces documents sont disponibles sur le site internet de l'OCDE (www.oecd.org). Les versions identifiées étaient courantes au moment de la date de publication du présent document, mais sont susceptibles d'être révisées.

3. DOMAINE D'APPLICATION

Le présent règlement s'applique à l'évaluation de la conformité aux principes de BPL de toute installation d'essai, publique ou privée, réalisant des études de sécurité non cliniques sur des éléments d'essais contenus dans des pesticides, des additifs pour l'alimentation humaine et animale et des produits chimiques industriels.

Ce règlement concerne les installations d'essais reconnues conformes à ces principes ou candidates à cette reconnaissance.

Il ne s'applique pas aux installations procédant à des essais sur des éléments d'essais contenus dans des produits pharmaceutiques, des produits cosmétiques et des médicaments vétérinaires

qui sont soumises à d'autres procédures de respect des principes de bonnes pratiques de laboratoire (voir paragraphe 7).

4. MODALITES D'APPLICATION

Ce document est applicable à compter du : **15 novembre 2010**.

5. SYNTHESE DES MODIFICATIONS

Ce document modifie la version précédente en citant l'Article Annexe II à l'Article D523-8 du Code de l'Environnement du 16 octobre 2007 reprenant le décret n° 2006-1523 du 4 décembre 2006 concernant les bonnes pratiques de laboratoire.

Le rôle du GIPC a été précisé notamment en ce qui concerne son droit de regard sur les documents du Cofrac se rapportant aux bonnes pratiques de laboratoire.

Le document prend en compte le changement de dénomination de l'AFSSA vers l'ANSES.

Les certificats émis par le GIPC ne comportent plus de durée de validité mais uniquement une date d'émission.

6. MODALITES DE REEXAMEN

Ce document est réexaminé selon une périodicité définie dans la procédure GEN PROC 01.

7. LE SYSTEME FRANÇAIS D'EVALUATION DU DEGRE DE CONFORMITE AUX PRINCIPES DE BPL DES INSTALLATIONS D'ESSAIS

Les 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 les autorités réglementaires 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.

Les inspections des installations d'essais visent à déterminer le degré de conformité aux principes de bonnes pratiques de laboratoire de ces installations. Elles visent également à vérifier que les études sont conduites en conformité avec ces principes et à vérifier l'intégrité des données pour s'assurer que les résultats obtenus sont d'une qualité suffisante pour procéder à une évaluation.

Au niveau législatif, il existe en France trois autorités nationales de vérification du respect des principes de BPL :

- Le Groupe Interministériel des Produits Chimiques (GIPC) a en charge le contrôle de l'application des principes de BPL pour les essais sur les pesticides, les additifs pour l'alimentation humaine et animale, ainsi que sur les produits chimiques industriels.

- Le contrôle de l'application des principes de BPL relève de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) pour ce qui concerne les essais sur les produits pharmaceutiques et les produits cosmétiques.
- Le contrôle de l'application de ces principes relève de l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) pour ce qui concerne les essais sur les médicaments vétérinaires et produits analogues.

7.1. Le GIPC et le Cofrac

La mission du Groupe Interministériel des Produits Chimiques et le rôle du Comité français d'accréditation (Cofrac) dans les inspections des installations d'essais et les vérifications d'études sont définis par le décret n° 81-278 du 25 mars 1981 modifié portant création d'un Groupe Interministériel des Produits Chimiques. Ils résultent de **l'Article Annexe II à l'Article D523-8 du Code de l'Environnement du 16 octobre 2007 (3)** qui a repris le décret n° 2006-1523 du 4 décembre 2006 qui modifiait pour la quatrième fois le décret du 25 mars 1981.

7.1.1. Rôle du GIPC dans la reconnaissance de conformité aux principes de BPL

Le Groupe Interministériel des Produits Chimiques est l'autorité officielle qui a en charge le contrôle de l'application des principes de BPL de toute installation d'essai située sur le territoire français et déclarant appliquer les bonnes pratiques de laboratoire pour la réalisation d'essais de sécurité non cliniques sur des éléments contenus dans des pesticides, des additifs pour l'alimentation humaine et animale et des produits chimiques industriels.

A ce titre :

- Il est destinataire de toute demande initiale de contrôle de conformité aux principes de BPL, des demandes de modification du champ de la reconnaissance de conformité à ces principes (extension, suspension ou résiliation d'un domaine de compétence, d'un site d'essai,...) et des demandes de résiliation de la reconnaissance de conformité aux principes de BPL.
- Il établit après l'inspection d'une installation d'essai et l'examen du rapport un certificat d'évaluation de la conformité aux principes de bonnes pratiques de laboratoire. Ce certificat est adressé à l'installation avec copie au Cofrac et précise le statut de conformité aux principes de BPL de l'installation ainsi que le ou les domaines de compétence éventuellement reconnus.
- Il peut fournir, à la demande d'une autorité compétente (autorité réglementaire, autorité nationale de vérification en matière de BPL d'un Etat Membre de l'Union Européenne ou OCDE), des informations sur le degré de conformité aux principes de bonnes pratiques de laboratoire d'une installation d'essai et diligenter à tout moment une inspection complémentaire de cette installation, accompagnée éventuellement d'une vérification d'étude.

- Il peut de la même façon demander ces informations aux autorités compétentes d'un Etat Membre.
- Il établit chaque début d'année un rapport relatif à l'application des principes de bonnes pratiques de laboratoire qui contient une liste des installations d'essais incluses dans le programme de contrôle, la date à laquelle les inspections se sont déroulées et un bref résumé des conclusions des inspections. Il transmet ce rapport au plus tard le 31 mars à la Commission Européenne et à l'OCDE.
- Il est responsable de l'instruction des appels qui peuvent être déposés par des installations d'essais en cas de contestation de l'avis concernant l'évaluation de leur conformité aux principes de BPL.
- Il peut faire modifier les documents et toute publication du Cofrac concernant les BPL lorsque ceux-ci ne reprennent pas les textes réglementaires français ou les exigences de l'OCDE.

7.1.2. Rôle du Cofrac dans la reconnaissance de conformité aux principes de BPL

Le Cofrac apporte son soutien logistique au GIPC en ce qui concerne le contrôle de l'application des principes de BPL de toute installation d'essai reconnue conforme aux principes de BPL ou candidate à cette reconnaissance.

A ce titre,

- Il est chargé de l'instruction des demandes et de la surveillance du dossier de toute installation d'essai déclarant appliquer les bonnes pratiques de laboratoire pour des études concernant les pesticides, les additifs pour l'alimentation humaine et animale et les produits chimiques industriels.
- Il organise selon une fréquence définie les inspections de surveillance de la conformité aux principes de BPL des installations d'essais incluses dans le programme de contrôle.
- Il assure le recrutement et la formation des inspecteurs BPL et des experts techniques qui réalisent ces inspections.

8. EXIGENCES A SATISFAIRE POUR LA RECONNAISSANCE DE CONFORMITE AUX PRINCIPES DE BPL

Les exigences générales à respecter par les installations d'essais reconnues conformes aux principes de BPL ou candidates à cette reconnaissance sont définies dans **l'Article Annexe II à l'Article D523-8 du Code de l'Environnement du 16 octobre 2007 (3)**.

En signant une convention avec le Cofrac, l'installation d'essai s'engage à respecter les exigences définies dans le présent règlement **LAB BPL REF 05, l'article D523-8 du Code de l'Environnement**, ainsi que celles, applicables, des documents tarifaires **LAB BPL REF 06 (1) et LAB BPL REF 07 (2)** relatifs à l'évaluation de la conformité aux principes de BPL.

9. MODALITES D'EVALUATION DE LA CONFORMITE AUX PRINCIPES DE BPL

Toutes les informations recueillies par le Cofrac ou par ses inspecteurs et experts techniques BPL, ainsi que l'existence même d'une demande de contrôle de conformité aux principes de BPL, sont considérées comme confidentielles et relèvent du secret professionnel.

Cependant, le nom des installations d'essais ayant fait l'objet d'une inspection, le statut de leur conformité aux principes de BPL et les dates d'évaluation ne sont pas considérés comme confidentiels. Ces renseignements sont disponibles auprès des parties pertinentes, y compris les autorités de réglementation, et sont rapportés chaque année à la Commission Européenne et à l'OCDE par le GIPC.

9.1. Demande initiale de reconnaissance de conformité aux principes de BPL

9.1.1. Phase préliminaire d'instruction

Toute installation d'essai déclarant appliquer les bonnes pratiques de laboratoire pour des études sur des éléments contenus dans des pesticides, des additifs pour l'alimentation humaine et animale et des produits chimiques industriels adresse une demande de reconnaissance de conformité aux principes de BPL au GIPC avec copie au Cofrac.

A réception de ce courrier d'intention, le Cofrac adresse, entre autres documents, au demandeur les formulaires de demande de reconnaissance de conformité aux principes de BPL propres à lui permettre de confirmer formellement sa demande. Ces formulaires permettent d'obtenir des informations sur :

- Le statut juridique de l'installation d'essai et son organisation détaillée : l'installation doit détailler aussi clairement que possible le ou les sites concernés par la demande de reconnaissance de conformité aux principes de BPL.
- Le ou les domaines de compétence pour lesquels l'installation sollicite la reconnaissance de conformité aux principes de BPL.

La demande de reconnaissance de conformité aux principes de BPL n'est officialisée que lorsque l'installation d'essai retourne au Cofrac les formulaires concernés dûment renseignés. Dans le cas où une installation demande une reconnaissance sur le domaine de compétence de l'OCDE n° 9 (*autres études*), le GIPC est alors consulté pour avis sur la recevabilité de la demande.

9.1.2. Signature d'une convention

A l'issue de la phase préliminaire d'instruction de la demande de reconnaissance de conformité aux principes de BPL, une convention précisant les obligations respectives du Cofrac et de l'installation d'essai candidate à cette reconnaissance est établie entre les deux parties. Le GIPC est destinataire du courrier d'accompagnement de la convention, envoyé par le Cofrac à l'installation candidate.

Cette convention, portant un indicatif numérique unique, précise :

- L'identification de l'installation d'essai candidate (nom et adresse).
- Les coordonnées des éventuels sites d'essais.
- Le ou les domaines de compétence pour lesquels l'installation sollicite la demande.
- La liste des documents contractuels applicables dans le cadre de la demande de reconnaissance de conformité aux principes de BPL.

Des frais de dossier sont alors facturés conformément aux documents correspondants référencés **LAB BPL REF 06 (1)** et **LAB BPL REF 07 (2)**.

9.1.3. Phase d'évaluation

Cette phase ne peut débuter qu'à réception de la convention signée par l'installation d'essai candidate à la reconnaissance de conformité aux principes de BPL et par le directeur du Cofrac.

L'inspection de l'installation d'essai a pour objectif de vérifier les conditions dans lesquelles les études de sécurité non cliniques réalisées par l'installation ont été planifiées, réalisées, contrôlées, enregistrées, archivées et diffusées. La vérification d'étude doit porter, lorsque cela est possible, sur une étude terminée et une étude en cours.

Dans le cas où une installation d'essai est dotée de sites d'essais multiples situés à différents lieux géographiques, la reconnaissance initiale de conformité aux principes de BPL est fondée sur l'inspection du site principal (siège social, le cas échéant) et d'au moins un site d'essai à condition que tous ces sites fonctionnent selon les mêmes procédures de gestion et d'organisation. Les différentes inspections de surveillance de la conformité aux principes de BPL sont ensuite réalisées d'une façon permettant la rotation des sites d'essais qui doivent encore être inspectés (voir paragraphe 9.2).

La durée d'une inspection initiale est théoriquement de deux jours et l'équipe d'inspection est composée a minima d'un inspecteur BPL et d'un expert technique.

Un inspecteur en formation (« junior ») peut compléter l'équipe d'inspection. Sa participation à l'inspection est placée sous la responsabilité de l'inspecteur BPL. Les frais résultant de sa participation à l'inspection sont entièrement à la charge du Cofrac.

L'équipe d'inspection peut être accompagnée par un observateur désigné par le Cofrac. L'observateur n'intervient en aucun cas dans l'évaluation de la conformité aux principes de BPL de l'installation d'essai. Les frais résultant de sa participation à l'inspection sont entièrement à la charge du Cofrac.

L'installation d'essai a la possibilité à la réception de la proposition du Cofrac et pendant une semaine ouvrée à compter de cette réception, de récuser tout ou partie de l'équipe d'inspection proposée en explicitant les motifs par écrit au Cofrac.

Trois catégories de motifs peuvent conduire à une récusation :

- Conflit d'intérêt (indépendance, impartialité)
 - En principe, le Cofrac accepte de remplacer l'auditeur (inspecteur BPL ou expert technique) s'il s'agit d'un problème de concurrence commerciale directe et actuelle. Ce motif n'est pas recevable si l'auditeur appartient à la structure permanente du Cofrac, sauf conflit d'intérêt lié à un emploi antérieur de moins de 2 ans.
- Compétence technique non adaptée
 - Le Cofrac accepte de remplacer l'auditeur, sauf s'il estime qu'il y a erreur d'appréciation manifeste de la part de l'installation d'essai.
- Comportement
 - En principe, ce motif n'est pas recevable si l'auditeur mis en cause n'a encore jamais été proposé par le Cofrac à l'installation d'essai ou si, à l'occasion d'une inspection précédente, l'installation n'a pas retourné au Cofrac les formulaires d'appréciation qui servent au suivi de la qualification des auditeurs, pour signaler des problèmes liés au comportement.

Le Cofrac se prononce sur la recevabilité de la récusation et fait connaître sa position sous huitaine à l'installation d'essai.

S'il considère la récusation recevable, le Cofrac propose une nouvelle composition de l'équipe d'inspection et en informe l'installation d'essai ainsi que tous les auditeurs concernés, si ces derniers ont déjà été pressentis.

S'il considère la récusation irrecevable, le Cofrac en indique les raisons par écrit à l'installation d'essai.

Le droit de récusation ne peut être utilisé que deux fois dans le cadre de chaque inspection.

Lorsque l'équipe d'inspection n'est pas récusée par l'installation d'essai, le Cofrac adresse un courrier de mission à ses différents membres. L'inspecteur BPL est alors en mesure de convenir, avec l'installation d'essai et l'expert missionné, de la date effective de la visite d'évaluation dans les locaux de l'installation, de son plan prévisionnel de déroulement, ainsi que du plan et des conditions d'intervention en cas d'essais sur site (essais plein champ sur un site d'essai ou sur une parcelle louée à un agriculteur par exemple).

En préalable à la visite d'évaluation, l'équipe d'inspection doit se procurer à minima les documents suivants qui lui permettront de se familiariser avec l'installation :

- Un plan des locaux.
- La liste des études en cours et terminées.
- Un organigramme de la gestion de l'installation.
- Un index des modes opératoires normalisés de l'installation.

Au terme de ses travaux, l'équipe d'inspection rédige un rapport d'inspection comprenant en substance :

- Des impressions générales sur la conformité de l'installation aux principes de BPL.
- Des impressions spécifiques liées à la vérification d'étude.
- Des remarques et commentaires éventuels sur la conformité de l'installation d'essai par rapport aux différents chapitres du référentiel des principes de BPL.
- Des fiches de non-conformité éventuellement relevées durant l'inspection, sur lesquelles sont consignés l'accord ou non de la direction de l'installation d'essai, ses réponses ou commentaires pour remédier aux non-conformités relevées, ainsi que l'avis de l'équipe d'inspection quant à la pertinence des actions décidées par l'installation.

Les conclusions de ce rapport doivent porter sur le niveau de conformité de l'installation d'essai aux principes de BPL.

L'inspecteur BPL remet son rapport d'inspection au Cofrac et en transmet un exemplaire à l'installation d'essai dans un délai d'un mois à l'issue de l'inspection. L'installation d'essai peut alors réagir sur ce rapport d'inspection sous huitaine auprès du Cofrac.

9.1.4. Phase de décision

A réception du rapport d'inspection, le Cofrac réalise un examen préalable de ce dernier afin de s'assurer qu'il est complet (notamment au niveau des différentes signatures, du relevé des observations et des fiches de non-conformités éventuelles), puis le rapport est transmis au GIPC pour examen.

A l'issue de cet examen, le GIPC émet un avis sur le degré de conformité aux principes de BPL de l'installation d'essai. Les trois catégories d'avis suivantes sont utilisées pour rendre compte de ce degré de conformité :

- Respect des principes de bonnes pratiques de laboratoire avec ou sans condition, la condition pouvant être l'envoi de preuves d'actions correctives en réponse à une ou plusieurs non-conformités relevées au cours de l'inspection, ou la programmation d'une inspection complémentaire afin de vérifier que les mesures nécessaires ont été prises par l'installation.
- En instance dans l'attente, soit de la confirmation au GIPC des corrections des non-conformités relevées au cours de l'inspection, soit de la programmation d'une inspection complémentaire afin de vérifier l'efficacité des actions correctives mises en place par l'installation en réponse à ces non-conformités.
- Non respect des principes de bonnes pratiques de laboratoire.

9.1.5. Notification de la décision de conformité aux principes de BPL

La notification de la décision de conformité aux principes de BPL est établie par le GIPC qui adresse à l'installation d'essai avec copie au Cofrac un certificat d'évaluation de la conformité aux principes de bonnes pratiques de laboratoire. Ce certificat est daté du jour de l'inspection et précise le statut de conformité de l'installation, et en cas de respect des principes de BPL, le ou les domaines de compétences sur lesquels l'installation est reconnue conforme.

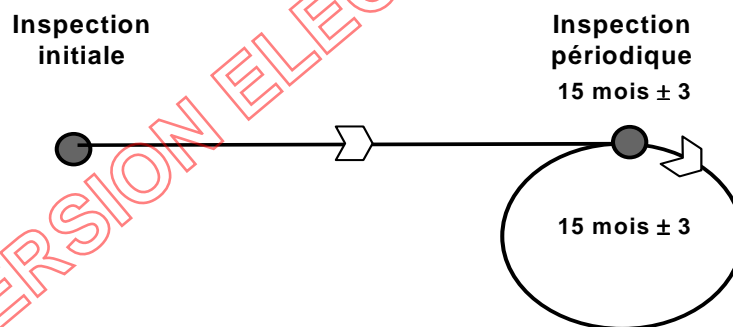
9.1.6. Suivi des demandes de reconnaissance de conformité aux principes de BPL

Si la demande de reconnaissance de conformité aux principes de BPL n'a pu aboutir dans un délai d'un an, le Cofrac en examine les raisons et peut clore le processus de demande en cours. Dans ce cas, toute nouvelle demande est traitée à l'identique d'une demande initiale de reconnaissance de conformité aux principes de BPL.

9.2. Surveillance de la reconnaissance de conformité aux principes de BPL

La surveillance de la conformité aux principes de BPL de l'installation d'essai est réalisée par des inspections périodiques programmées par le Cofrac avec une périodicité de 15 mois, comme illustré dans la figure 1 ci-dessous. Dans la figure 1 n'entrent pas en ligne de compte les inspections relatives à des extensions, ni les inspections complémentaires décidées par le GIPC.

Figure 1 : Cycle de surveillance de la conformité aux principes de BPL



L'inspection périodique est réalisée au moins par un inspecteur BPL et dure au moins un jour. Chaque domaine de compétence est néanmoins examiné par un expert technique au moins une fois toutes les quatre inspections. Lors de cette inspection, l'équipe d'inspection s'assure essentiellement des points suivants :

- Que les actions sur lesquelles l'installation d'essai s'était engagée ont été mises en œuvre dans les délais.
- Que les aménagements apportés par l'installation d'essai à son organisation et à ses moyens, et les changements de personnels-clés intervenus depuis la dernière inspection satisfont aux exigences des principes de BPL

- Que les études réalisées par l'installation d'essai ont été conduites conformément aux principes de BPL.

Au terme d'une inspection périodique BPL, un rapport d'inspection est établi, communiqué et examiné par le GIPC selon les mêmes modalités décrites aux paragraphes 9.1.4 et 9.1.5 pour les inspections initiales.

9.3. Extension de la reconnaissance de conformité aux principes de BPL

Une installation d'essai peut à tout moment demander une extension à un ou plusieurs nouveaux domaines de compétence ou à un ou plusieurs nouveaux sites d'essais. Les modalités d'instruction et d'évaluation d'une telle demande sont normalement identiques sur les principes à celles prévues lors d'une première demande de reconnaissance de conformité aux principes de BPL. Toutefois, elles peuvent être allégées en fonction du contenu des rapports d'inspection précédents.

L'évaluation sur site d'une demande d'extension du champ de la reconnaissance BPL peut, à la demande de l'installation d'essai, être couplée à une inspection périodique prévue dans le cycle de surveillance de la conformité aux principes de BPL ou bien être découplée, il s'agit dans ce cas d'une inspection d'extension pure qui n'entre pas dans le cycle de surveillance.

Dans tous les cas, un rapport d'inspection est établi, communiqué et examiné par le GIPC selon les mêmes modalités décrites aux paragraphes 9.1.4 et 9.1.5 pour les inspections initiales.

9.4. Inspection complémentaire

Le GIPC peut diligenter une inspection complémentaire d'une installation d'essai dans les cas suivants :

- Lorsque la décision d'attribution ou de maintien de la reconnaissance de conformité aux principes de BPL est conditionnée par la vérification sur site de la mise en œuvre et de l'efficacité des actions, sur lesquelles l'installation s'était engagée à la suite de non-conformités relevées au cours d'une inspection de surveillance de sa conformité aux principes de BPL ou dans le cas d'une levée de suspension.
- Lorsqu'une autorité compétente (autorité réglementaire ou autorité nationale de vérification en matière de BPL d'un Etat Membre de l'Union Européenne) le demande.

Au terme d'une inspection complémentaire, un rapport d'inspection est établi, communiqué et examiné par le GIPC selon les mêmes modalités décrites aux paragraphes 9.1.4 et 9.1.5 pour les inspections initiales.

Lorsque l'inspection complémentaire a été diligentée par le GIPC à la demande d'une autorité compétente, le rapport d'inspection est également adressé à cette autorité.

Les frais d'une inspection complémentaire sont à la charge de l'installation inspectée. La réalisation de cette inspection complémentaire ne modifie en rien la réalisation des opérations de surveillance de la conformité aux principes de BPL de l'installation.

10. SUSPENSION ET RETRAIT DE LA RECONNAISSANCE DE CONFORMITE AUX PRINCIPES DE BPL

10.1. Suspension de la reconnaissance de conformité aux principes de BPL

10.1.1. Généralités

Un organisme peut demander à tout moment à suspendre sa reconnaissance de conformité aux principes de BPL.

Le GIPC peut également suspendre la reconnaissance de conformité aux principes de BPL d'une installation.

Pendant la période de suspension, l'installation d'essai reste redevable de sa redevance annuelle auprès du Cofrac.

Tout ou partie des études réalisées pendant une période de suspension, que cette suspension soit volontaire ou à l'initiative du GIPC, ne peuvent pas revendiquer la conformité aux principes de BPL.

Que la suspension soit volontaire ou non, la reconnaissance de conformité aux principes de BPL ne peut être recouvrée qu'après une notification écrite du GIPC avec copie au Cofrac.

10.1.2. Suspension volontaire

10.1.2.1. Demande de suspension

Dès lors que des changements internes ne permettent plus à une installation d'essai de garantir que les études de sécurité non cliniques sont réalisées dans des conditions conformes aux exigences des principes de BPL, l'installation doit en informer le GIPC par écrit avec copie au Cofrac. Si la période de non conformité est susceptible d'excéder un mois, elle doit demander la suspension de sa reconnaissance de conformité aux principes de BPL. En particulier, on peut citer le cas de déménagement, de travaux ou d'aménagements affectant l'utilisation des locaux ou le fonctionnement des équipements de mesure.

Le courrier d'information doit être adressé au GIPC avec copie au Cofrac avant la date à laquelle l'installation d'essai ne sera plus en mesure de satisfaire aux exigences des principes de BPL ou immédiatement après la découverte de cet état et spécifier :

- Les changements et indisponibilités de moyens concernés.
- La date de prise d'effet de cette situation.
- Les domaines de compétence et/ou les sites d'essais concernés par la situation.

- Les solutions envisagées pour y remédier.
- La période ou date envisagée à laquelle l'installation d'essai sera en mesure de satisfaire de nouveau à l'ensemble des exigences des principes de BPL, si elle est connue.

A réception de ce courrier d'information, et dès lors que la période de non conformité aux exigences des principes de BPL excède un mois, le GIPC prononce par courrier, avec copie au Cofrac, la suspension de la reconnaissance de conformité aux principes de BPL de l'installation d'essai. En cas de suspension partielle, un nouveau certificat de conformité est établi par le GIPC et adressé à l'installation d'essai, avec copie au Cofrac.

Lorsque la période de non conformité aux exigences des principes de BPL n'excède pas un mois, le courrier d'information doit être accompagné du plan d'action de l'installation visant à minimiser la période de non conformité et garantir un retour à une situation conforme. Si le plan d'action est jugé satisfaisant par le GIPC, ce dernier peut ne pas formellement suspendre la reconnaissance de conformité aux principes de BPL de l'installation. La vérification de la maîtrise de cette situation sera alors réalisée lors de l'inspection suivante, la plus proche de la date de retour à la conformité déclarée.

10.1.2.2. Levée de suspension

Lorsque l'installation d'essai estime être en mesure de satisfaire à nouveau à l'ensemble des exigences des principes de BPL, elle doit :

- Réaliser un audit interne sur toute l'activité objet de la suspension volontaire.
- Solliciter auprès du GIPC avec copie au Cofrac la levée de suspension en :
 - Précisant l'étendue des domaines de compétence et/ou des sites d'essais pour laquelle elle sollicite la levée de suspension.
 - Adressant au GIPC et au Cofrac une copie de son rapport d'audit interne, dans lequel l'auditeur interne aura porté son avis circonstancié quant au respect de l'ensemble des exigences des principes de BPL.
 - Indiquant la date effective de remise en conformité aux exigences des principes de BPL.

A réception de la demande de levée de suspension, le GIPC examine le rapport d'audit interne et émet un avis :

- En cas d'avis favorable, le GIPC prononce la décision de levée de suspension. Le contenu de la déclaration, ainsi que la véracité des faits relevés lors de l'audit interne sont vérifiés lors de l'inspection périodique ou d'extension la plus proche de la levée de suspension. Cette mission supplémentaire peut dans certains cas modifier la durée prévisionnelle de l'inspection prévue.

- En cas d'avis défavorable, l'installation d'essai est informée que sa suspension ne pourra être levée qu'au vu des résultats d'une inspection complémentaire. Lorsque les circonstances le permettent et en accord avec l'installation d'essai, cette inspection pourra être jumelée avec la plus proche inspection périodique prévue chez l'installation. Les frais de l'inspection complémentaire sont à la charge de l'installation d'essai. La réalisation de cette inspection complémentaire ne modifie en rien la réalisation des opérations de suivi périodique.

10.1.3. Suspension à l'initiative du GIPC

10.1.3.1. Décision de suspension

La décision de suspension de la reconnaissance de conformité aux principes de BPL par le GIPC peut être motivée par :

- Des informations extérieures (avis de liquidation judiciaire,...).
- Le non respect des engagements pris par l'organisme auprès du Cofrac lors de la signature de la convention signée entre l'installation d'essai et le Cofrac (voir paragraphe 12).
- Des non-conformités importantes relevées lors d'une inspection par rapport aux exigences des principes de BPL.
- Des déclarations de l'organisme faites au Cofrac dans le cadre de l'engagement pris sur les modifications d'organisation, de moyens, d'équipement ou de personnel susceptibles d'affecter la conformité aux principes de BPL.

La suspension de la reconnaissance de conformité aux principes de BPL prend effet à compter de la date de sa notification par le GIPC.

10.1.3.2. Levée de suspension

La levée de suspension est décidée par le GIPC après que l'installation d'essai aura apporté les preuves qu'elle a remédié aux non-conformités constatées et qu'elle est à nouveau en mesure de satisfaire aux exigences relatives à la reconnaissance de conformité aux principes de BPL.

La levée de suspension prend effet à compter de la date de sa notification par le GIPC.

10.2. Retrait de la reconnaissance de conformité aux principes de BPL

Le retrait de la reconnaissance de conformité aux principes de BPL est prononcé par le GIPC, après un préavis de 2 mois, dans les cas suivants :

- Quand après une évaluation complémentaire, l'installation d'essai ne présente toujours pas la conformité aux principes de BPL.

- Quand l'installation d'essai le demande.
- En cas de cessation d'activité ou d'impossibilité de poursuivre celle-ci.
- En cas de non respect répété des exigences telles que définies dans la convention signée entre l'installation d'essai et le Cofrac.
- Si une installation d'essai est suspendue en attente du règlement au Cofrac des frais relatifs à la procédure d'évaluation de la conformité aux principes de BPL et/ou de la redevance annuelle et qu'il n'est toujours pas à jour de ses règlements au Cofrac.
- Si une installation d'essai est suspendue depuis plus d'un an et qu'au cours de cette période elle n'a formulé auprès du GIPC aucune demande de levée de cette suspension.

Suite à un retrait, toute nouvelle demande de reconnaissance de conformité aux principes de BPL est traitée à l'identique d'une demande initiale.

11. APPELS, PLAINTES

On entend par appel toute contestation, émanant d'une installation d'essai reconnue conforme aux principes de BPL ou candidate à cette reconnaissance, relative à une décision concernant sa conformité aux principes de BPL.

Une plainte est une manifestation, autre qu'un appel, d'une insatisfaction formulée par une installation d'essai reconnue conforme aux principes de BPL ou candidate à cette reconnaissance, à propos des prestations du Cofrac.

Les appels doivent être adressés au GIPC avec copie au Cofrac. Les plaintes doivent être envoyées au Cofrac avec copie au GIPC.

Le traitement d'un appel est de la responsabilité du GIPC. Le Cofrac intervient dans ce traitement uniquement sur demande du GIPC. Le traitement des plaintes est par contre du ressort du Cofrac.

12. OBLIGATIONS DES INSTALLATIONS D'ESSAIS VIS-A-VIS DU COFRAC

Les obligations des installations reconnues conformes aux principes de BPL ou candidates à cette reconnaissance vis-à-vis du Cofrac sont précisément définies dans la convention établie entre les deux parties.

A titre d'information, il est rappelé ici que, en signant cette convention avec le Cofrac, l'installation d'essai s'engage notamment à :

- Respecter les exigences des principes de bonnes pratiques de laboratoire définies dans **l'Article Annexe II à l'Article D523-8 du code de l'environnement du 16 octobre 2007 (3)**.

- Respecter le règlement pour l'évaluation de la conformité aux principes de bonnes pratiques de laboratoire objet du présent document.
- Offrir au Cofrac ou à ses représentants toute la coopération raisonnable nécessaire, comprenant :
 - L'accès à tous ses locaux concernés par la demande, la consultation de tous les documents et archives utiles à l'inspection et l'interview de tous les personnels concernés tant par l'organisation, la réalisation, la diffusion, l'archivage des études que par toute autre action concourant à l'obtention ou au maintien de la reconnaissance des principes de BPL.
 - La possibilité d'assister aux activités liées aux domaines de compétences sollicités pour l'obtention ou le maintien de la reconnaissance conformité aux principes de BPL.
 - La communication préalablement à l'inspection de la documentation nécessaire à la préparation de l'intervention de l'équipe d'inspection.
- S'acquitter de tous les frais d'instruction et d'évaluation quelles que soient les conclusions auxquelles elles aboutissent, ainsi que des redevances annuelles précisés dans les documents **LAB BPL REF 06 (1) et LAB BPL REF 07 (2)**.
- Répondre aux observations de l'équipe d'inspection en indiquant, le cas échéant, les actions auxquelles elle s'engagerait pour remédier aux éventuelles non-conformités relevées.
- Informer le GIPC et le Cofrac, dès qu'elle en a la connaissance, d'un changement dans son organisation ou d'une indisponibilité temporaire des moyens nécessaires à la réalisation des activités placées dans le cadre de sa reconnaissance de conformité aux principes de BPL (équipements de mesure, personnels,...) de nature à affecter sa capacité à satisfaire à l'ensemble des exigences des principes de BPL.