

LES BONNES PRATIQUES DE LABORATOIRES (BPL)

III.1. Rappel Historique

- ◉ De manière analogue à l'usage des Bonnes Pratiques de Fabrication, destinées aux unités de production, il est apparu nécessaire de mettre en place des Bonnes Pratiques de Laboratoire.
- ◉ Les BPL ont été mise au point après que la Food and Drug Administration (FDA) ait découvert un certain nombre de mauvaise pratiques dans les laboratoires de toxicologie aux Etats-Unis d'Amérique.
- ◉ Les résultats des investigations ont montré que les études étaient mal organisées, le personnel pas suffisamment formé et certains cas de fraudes délibérées. La FDA nota également que les études étaient faites sans respect des protocoles ni des procédures.

- ⦿ Les données brutes générées lors de l'étude étaient mal collectées, non productibles ni reconnues et approuvées par les responsables.
- ⦿ Devant un tel désordre, la nécessité d'une régulation s'imposa et la FAD prit la décision d'introduire une législation pour couvrir les études.
- ⦿ Les principes de BPL de l'Organisation de Coopération et de Développement Economique (OCDE) ont été d'abord élaborés par un groupe d'experts en matière de BPL constitué en 1978.

- ⦿ L'application de ces principes de BPL a été officiellement recommandée aux pays membres par le conseil de l'OCDE en 1981.
- ⦿ Après une quinzaine d'années d'utilisation, les pays membre ont estimé qu'il fallait revoir et actualiser les principes de BPL pour tenir compte des progrès scientifiques et techniques réalisés en matière d'essai de sécurité ainsi que du fait que des essais de sécurité sont maintenant requis dans beaucoup plus de domaines que ce n'était le cas vers la fin des années 1970.

- Les principes de BPL révisés de l'ODCE (1995) ont été examinés par les organes directeurs compétents de l'organisation puis adoptés par le conseil le 26 novembre 1997.
- Les pays africains n'étant pas membre de l'ODCE et ne disposent pas d'une régulation, l'organisation mondiale de la santé (OMS) leur recommande de suivre les principes de BPL de l'ODCE.

III. 2. Définition des BPL

- Les BPL forme **un ensemble de règles** se rapportant au mode d'organisation et aux conditions dans lesquelles les essais de laboratoire sont planifiés, effectués, contrôlés, enregistrés, archivés et diffusés.
- Elles définissent également les responsabilités du personnel, la gestion et la maintenance des équipements, la validation des procédés et des méthodes, les règles d'hygiène et de sécurité.
- Leur but principal est d'aider les scientifiques à obtenir des résultats qui sont fiables, reproductibles, vérifiables reconnus sur le plan international.

III. 3. Champ d'application

- Les 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.

- ④ 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.
- ④ 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 terrain.

III. 4. Contenu des BPL

- ⦿ Les chapitres des BPL :
- ⦿ Organisation et personne de l'installation d'essais ;
- ⦿ Programme sur l'assurance qualité ;
- ⦿ Installation ;
- ⦿ Appareils, matériaux et réactifs ;
- ⦿ Système d'essai ;
- ⦿ Substance d'essai et de référence ;
- ⦿ Mode opératoire normalisées ;
- ⦿ Réalisation de l'étude ;
- ⦿ Etablissement du rapport sur les résultats de l'étude ;
- ⦿ Stockage et conservation des archives et des matériaux.

III. 4. 1. Organisation et personnel :

- ⦿ Le laboratoire doit disposer d'un nombre suffisant de personnes qualifiées et d'une bonne organisation permettant la réalisation d'une étude conformément aux principes de BPL.
- ⦿ Pour cela les responsabilités doivent être situées et la direction doit veiller au respect des principes de BPL.

- ⦿ Trois idées maitresses dans cette partie :
- ⦿ Le personnel, quel que soit son niveau de responsabilité, doit pouvoir prouver sa compétence pour les tâches qu'il effectue.
- ⦿ Associer à toute activité un programme d'assurance qualité (A.Q.).
- ⦿ Qui s'occupe de l'assurance qualité ? Des personnes indépendantes du personnel réalisant l'étude ou la procédure soumise à vérification. Elles transmettent leurs rapports à la direction uniquement.

III. 4. 2. Locaux et équipement (Installation, appareils, matériaux et réactifs, systèmes d'essai, substances d'essai et de référence):

- Les points majeurs visent à une recherche de l'adéquation entre les installations et les appareils et l'activité envisagée en respectant une traçabilité complète de tout ce qui concerne les appareils et les réactifs, comme l'illustre la figure 1.

• Description des installations

- ⦿ Essentiellement une approche architecturale générale : dimension, agencement, localisation... y compris deux points importants, l'archivage et l'évacuation des déchets.
- ⦿ L'agencement du laboratoire doit permettre une séparation suffisante des différentes activités, de manière à assurer une exécution correcte de chaque étude.
- ⦿ Tout laboratoire doit être composé de plusieurs locaux séparés, être doté d'un système de ventilation adéquat, bien éclairé.
- ⦿ Chaque local doit posséder suffisamment d'espace de travail. Les surfaces de travail doivent être faites d'un matériau facile à nettoyer.

• Appareils, matériaux, réactifs et spécimens

- ⦿ Les appareils doivent être en bon état de marche et doivent être périodiquement inspectés, nettoyés, entretenus et calibrés conformément aux modes opératoires.
- ⦿ Les matériaux et réactifs doivent être étiquetés et stockés de façon adéquate. Il faut étiqueter les produits chimiques, réactifs et solutions et en mentionner la nature, la date d'expédition et les instructions particulières pour leur stockage.

- **Systèmes d'essai**

- ⊙ Il y a une définition variable du système d'essai sous BPL.
- ⊙ Très souvent le système d'essai est un animal, mais il peut être aussi une plante, une bactérie, un organe, une cellule etc...
- ⊙ L'intégrité des systèmes d'essai physique et chimiques doit être vérifiée. Il faut créer et maintenir des conditions convenables pour le stockage, le logement, la manipulation et l'entretien des systèmes d'essai biologiques afin d'assurer de la qualité des données.

- De très nombreux textes régissent l'expérimentation animale. Cependant, les principales exigences suivantes devront être respectées :
- Fournisseurs. Les animaux devront être acquis auprès des fournisseurs certifiés audité régulièrement, présentant toutes garanties quant à l'origine et la reproductibilité.
- Gestion sanitaire. Les animaux acquis devront selon le cas être vaccinés, placés en quarantaine avant expérimentation, tout ceci devra être consigné par écrit.

- Vie des animaux. De même, toutes les expérimentations sur chaque animal devront suivre des procédures et être consignées par écrit.
- Euthanasie. En fin de vie des animaux, une procédure d'euthanasie devra être écrite par classe d'animaux ainsi que le mode de stockage avant enlèvement. De même, le contact avec la société d'enlèvement devra pouvoir être montré.

• Substances d'essai et de référence

- ⦿ Il s'agit de tout ce qui concerne les substances soumises à des essais ou utilisées comme référence.
- ⦿ **Définition** : les substances de référence peuvent être primaire (acquis auprès d'organismes officiels) ou secondaires (substances contrôlées par rapport aux substances de référence primaire). Elles sont généralement utilisées pour la détermination de teneur. Mais ces substances de référence peuvent également être des impuretés de synthèse, des produits de décomposition à rechercher dans un principe actif ou un produit fini.
- ⦿ **Gestion** : ces substances doivent être précisément enregistrées à réception pour mise en circulation avec étiquetage correct. Une date de péremption doit leur être attribuée et éventuellement un mode de re-contrôle si cela est envisagé. De même, les conditions de conservation doivent être indiquées.

III. 4. 3. Modes opératoires

- ⦿ Ce chapitre est associé à la notion de protocoles ou Modes Opératoires Normalisés (MON). Equivalent aux Standard Operating Procedures (SOPs) des anglo-saxons.
- ⦿ Des modes opératoires normalisés pertinents et techniquement valides doivent être définis et suivis.

III.4 .4. Protocole d'étude (ou plan d'étude)

- ⦿ Pour chaque étude, un plan doit être établi. La responsabilité du directeur étant engagée, celui-ci doit approuver le plan, le dater et le signer.
- ⦿ Il peut arriver au cours de l'étude que des modifications soient apportées délibérément au plan établi. Ces amendements doivent être justifiées et approuvées par le directeur de l'étude. Les déviations doivent être déclarées, datées et signées par le directeur de l'étude puis conservées avec le plan de l'étude.

Contenu du plan de l'étude

- ⦿ Le protocole doit comporter les renseignements suivants :
- ⦿ Identification de l'étude : il n'y a pas de règle particulière pour la numérotation. Le chiffre doit fournir une explication permettant uniquement d'identifier l'étude dans les enregistrements du laboratoire.
- ⦿ Titre : le titre doit être informatif et cours.

- ⦿ Identification de l'élément d'essai : on appelle élément d'essai un élément qui fait l'objet d'une étude. L'élément d'essai doit être identifié par son nom chimique et/ou par un code mais aussi par ses propriétés physico-chimiques et ses spécificités.
- ⦿ Nom du directeur de l'étude et du responsable du personnel.
- ⦿ Proposition de date : il faut proposer une date pour le début et la fin de l'étude correspondant respectivement à la date où le protocole est signé et la date où le rapport est signé par le directeur.

- ⦿ Justification du choix du système d'essai : le système d'essai désigne tout système biologique, chimique ou physique ou toute combinaison de ceux-ci qui est utilisé dans une étude.
- ⦿ Caractérisation du système d'essai : il s'agit de préciser l'espèce, la variété, l'origine, le nombre d'individus, la gamme de poids, le sexe, l'âge etc...

- Conception de l'expérience : c'est 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 les méthodes statistiques à utiliser.
- Données retenus pour l'étude et de leur période de validité.
- Assurance qualité.
- Donc l'approbation du protocole avant le début de l'étude est important. Ceci doit se faire dans un délai permettant au personnel de savoir leur programme.

III. 4. 5. Documentation

III. 4. 5. 1. Données brutes

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 ainsi comporter par exemple des photographies, des copies sur microfilm, des données sur support informatique (HPLC, CPG par exemple), des relevés d'observation sur cassette, des enregistrements automatiques de données ou de tout autre moyen de conservation de données réputé capable d'assurer un stockage des informations en toute sécurité pour une certaine durée.

III. 4. 5. 2. Rapport final ou bulletin d'analyse

- Dans ce document, il est nécessaire de retrouver en en-tête les références du protocole ou à la spécification utilisée, la date d'émission (ou approbation). Ce document devra comporter tous les résultats obtenus avec les noms des opérateurs et bien sur la signature de la personne autorisée avec la conclusion claire sur le résultat final obtenu. Ce type de document devra être diffusé puis archivé selon une procédure bien établie.

III.4. 5. 3. Archivage

- ◎ Cette opération permettant la traçabilité de tout ce qui a été réalisé au cours des mois ou années précédentes revêt un caractère particulièrement important. Une procédure complète concernant ce classement devra faire mention des divers documents archivés et sous quelle forme, décrire les locaux où s'effectuent ces opérations ainsi que les conditions de conservation.

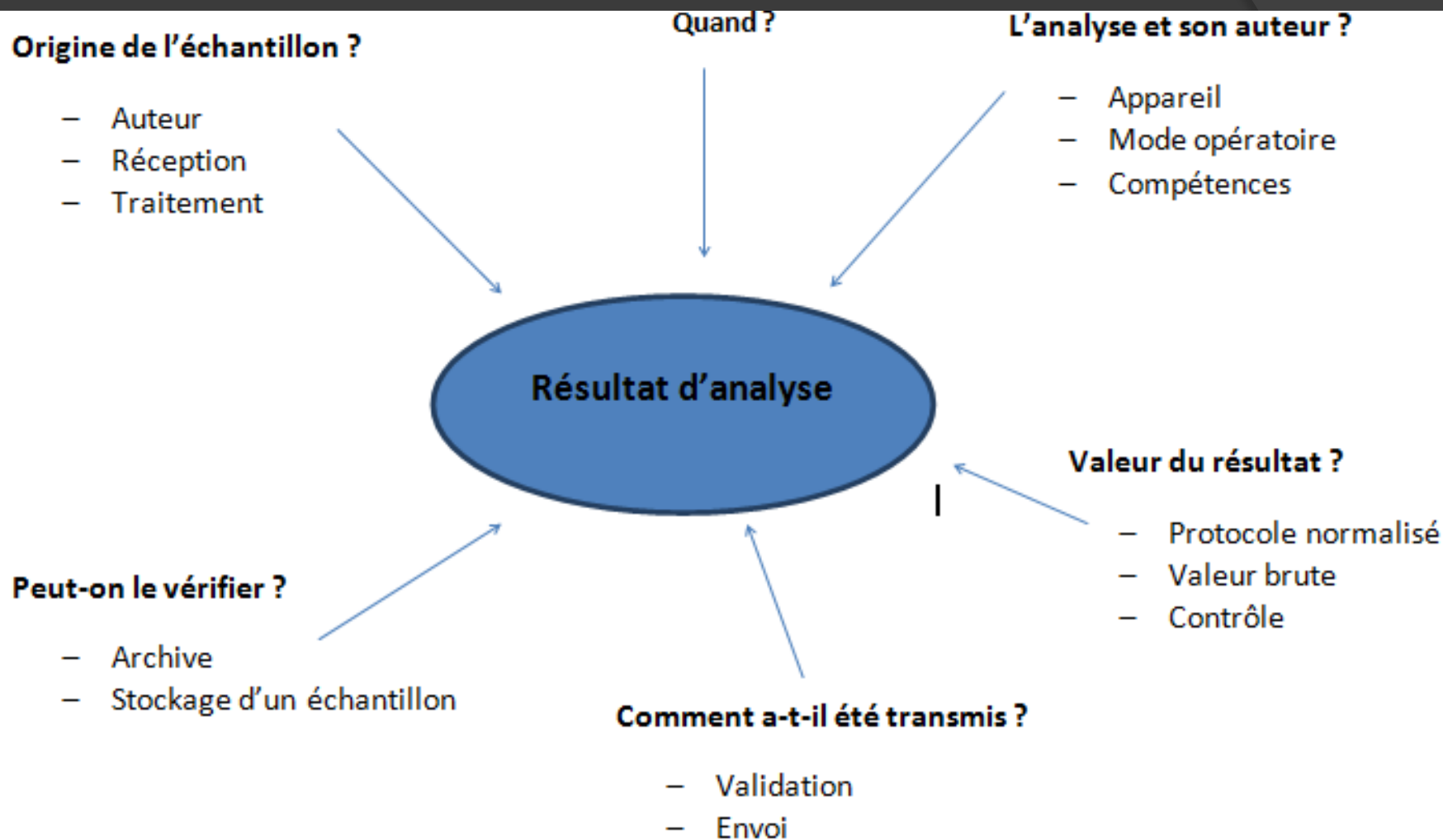


Figure 1. Eléments de la traçabilité d'un résultat.

- En conclusion, l'application des BPL (et donc leur contenu) doivent permettre de répondre à la question : ***How, when, where and under whose supervision are the data generated and stored ?*** Toute la raison des BPL tient dans cette interrogation.

On peut dégager deux messages :

- **Finalité des BPL**

L'énoncé des BPL constitue un étalon des « conditions de réalisation » des analyse et donc d'obtention des résultats. L'objectif est de se rapprocher le plus possible de cet étalon.

- **Résultat d'analyse**

Isolé, il ne représente rien. On doit pouvoir reconstituer toute l'histoire depuis le prélèvement jusqu'à l'archivage et la transmission du résultat.