

Direction de l'Inspection

Saint-Denis, Mai 2013

Pôle des essais et des vigilances
Rédacteurs : Mme Dominique Abdon / M. Thomas Lucotte
Revue par Mme Corinne Kiger
Tél : 01 55 87 39 40 21 / 40 22
Fax : 01 55 87 39 40 12
Code : *di_ins001_FT04_v02*

SYNTHESE D'INSPECTIONS

Thème : Etat des lieux des inspections de vérification de la conformité aux BPL de 1994 à 2012.

Résumé

L'ANSM vérifie, par des inspections, le degré de conformité aux BPL des installations d'essais en charge des essais de sécurité sur les médicaments à usage humain et sur les produits cosmétiques.

Les coopérations européennes et internationales de l'ANSM avec les autres autorités de contrôle des BPL ont pour objectif la reconnaissance mutuelle des résultats des essais précliniques dans le but d'éviter la répétition d'essais équivalents et de limiter l'utilisation d'animaux de laboratoire ainsi que l'harmonisation constante des procédures de contrôle. Ainsi, l'ANSM a été reconnue positivement par ses pairs et ce, à trois reprises.

Sur l'ensemble des installations entrées officiellement dans le programme de contrôle des BPL et inspectées sur une base d'une inspection régulière, environ 80 % d'entre elles sont considérées en conformité avec les principes des BPL entre 1994 et 2012.

Dans un contexte où le nombre d'études de sécurité diminue et leur schéma se diversifie, le nombre d'observations relevées en inspection tend à augmenter. La réalisation des études de sécurité intègre néanmoins les technologies d'avenir que constituent les biotechnologies, les nanotechnologies et l'informatique.

L'augmentation de l'efficacité des ressources allouées à l'inspection BPL sera favorisée par une gestion par le risque des installations d'essai et une communication externe renforcée sur les axes d'amélioration.

Mots-clés :

Bonnes pratiques de laboratoire, inspections, harmonisation internationale, médicaments à usage humain, produits cosmétiques, essais de sécurité, installations d'essai, OCDE, EMA, qualité.

1 Rappel du contexte

1.1. Historique

Les principes des BPL ont été publiés pour la première fois en 1981, à l'initiative de l'OCDE. Ces principes ont donc une portée internationale depuis l'origine.

1.2. Coopérations européennes et internationales

Un accord de reconnaissance mutuel (ARM) a été établi entre les Etats membres de l'UE (Directive 2004/9/CE, modifiant la Directive 88/320/CEE), d'une part et les Pays membres de l'OCDE (Décision du Conseil relative à l'acceptation mutuelle des données pour l'évaluation des produits chimiques [C(81)30(FINAL)], d'autre part.

Cet ARM implique que les inspections relatives aux BPL réalisées dans un état/pays partie à l'accord soient reconnues dans les autres pays. Cette reconnaissance a trois objectifs principaux :

- 1) avantages économiques et commerciaux d'une harmonisation des mesures de contrôle des produits chimiques (au sens large du terme),
- 2) absence de répétition d'essais équivalents et
- 3) limitation du nombre d'animaux de laboratoire utilisés à des fins scientifiques.

Par ailleurs, depuis la création de l'EMA, des inspections conjointes sont mises en œuvre à sa demande, principalement pour des dossiers dont les essais ont été conduits dans des pays non membres de l'OCDE ou n'ayant pas d'ARM avec l'UE ou l'OCDE.

Pour assurer l'harmonisation des inspections dans l'ensemble des pays membres de l'UE et de l'OCDE, un système de visites d'évaluation des autorités de contrôle des BPL par leurs pairs a été initié par le groupe des inspecteurs BPL de l'Union européenne, sous forme de « MJV » (*Mutual Joint visits*) réalisées entre 1995 et 1996 pour les 14 Etats membres entrés dans le projet de l'époque. Il s'est poursuivi par un exercice "pilote" des inspecteurs de l'OCDE entre 1998 et 2007, exercice renouvelé à partir de 2008 pour se poursuivre jusqu'en 2017.

L'ANSM (d'abord Agence du médicament puis Afssaps) a ainsi été évaluée pour la première fois en 1996, puis en 1999 et à nouveau en 2009 : les conclusions de ces évaluations ont, dans chaque cas, permis de déclarer l'ANSM conforme aux décisions du Conseil de l'OCDE (respect des principes de BPL et des modalités de leur inspection, en conformité avec les exigences des séries n°1 et n°3 des monographies de l'OCDE sur les BPL).

Parallèlement, l'ANSM a participé à l'évaluation d'autorités de contrôle des BPL : Infarmed et IPQ (Portugal) et VWA (Pays-Bas) en 1995 ainsi que BGVV (Allemagne) en 1996 pour l'UE ; State Institute for Drug Control (République tchèque) en 1998, General Chemical State Laboratory (Grèce) en 1999, Spanish Agency for Medicines (Espagne) en 2001 et le NIP (Hongrie) en 2012 pour l'OCDE.

Les coopérations internationales se poursuivent :

- de nouveaux pays sont entrés à part entière dans le groupe de travail des inspecteurs de l'OCDE et appliquent le système d'acceptation mutuelle des données (Argentine, Brésil et Inde en 2011, Malaisie en 2012) ;
- la Thaïlande est en cours d'évaluation (phase d'adhésion provisoire) ;
- la Russie, la Chine et Taïwan sont observateurs.

Des groupes de travail ont été créés au sein du groupe des inspecteurs BPL de l'OCDE :

- 1) harmonisation internationale des inspections des installations : ce projet a été mis en place en 2011 à la suite d'une réunion des inspecteurs avec les opérateurs internationaux en 2008, en Italie ; les travaux de ce groupe ont abouti à la création de trois sous-groupes de travail en 2012 dont les axes de travail sont respectivement l'assurance qualité, les éléments d'essai et les systèmes informatisés ;
- 2) groupe « peer review » en histopathologie initié en 2011.

1.3. Environnement juridique et réglementaire national

1.3.1 Les autorités de contrôle des BPL en France

Sur le plan national, trois organismes assurent les inspections de vérification de la conformité BPL :

- ANSM pour les médicaments à usage humain, les produits cosmétiques et de tatouage,
- GIPC pour les études portant sur les produits chimiques industriels (dont les pesticides) et
- ANSES pour les médicaments à usage vétérinaire. Des inspections conjointes ANSM – ANSES sont réalisées autant que faire ce peut dans les installations d'essai communes à leurs champs d'inspection. Par convention, l'ANSES peut utiliser les rapports de l'ANSM pour émettre des certificats pour les installations d'essai relevant de sa compétence.

1.3.2. Rôle de l'ANSM

Le CSP définit le rôle de l'ANSM, notamment en ce qui concerne la vérification du respect des principes de BPL. La conformité à ces principes est requise pour les essais de sécurité non cliniques qui doivent être présentés dans les dossiers de demande d'AMM pour le médicament à usage humain et dans les dossiers des produits cosmétiques et de tatouage qui doivent être tenus à la disposition des autorités de contrôle et rassemblent toutes informations utiles, notamment sur l'évaluation de la sécurité pour la santé humaine et l'environnement.

Ces dispositions figurent aux articles L. 5311-1, L. 5312-1, L. 5322-2 pour les produits de santé, L. 5121-7 pour le médicament à usage humain, L. 5131-2, L. 5131-4, L. 5131-5 et L. 5131-6 pour les produits cosmétiques et L. 513-10-1 à 4 pour les produits de tatouage.

2 Déroulement de la campagne d'inspections

2.1. Objectif

Pour respecter les ARM conclus entre les Etats membres de l'UE et de l'OCDE, les inspections de conformité aux BPL doivent permettre à chaque autorité nationale de contrôle de :

- se porter garante de la déclaration d'une installation qui assure qu'elle-même et les essais qu'elle conduit sont conformes aux BPL (article 2, alinéa 2 de la directive européenne 2004/9/CE),
- conserver des archives sur les inspections d'installations d'essai (et leur degré de conformité aux BPL) (annexe 1, partie A de la directive européenne 2004/9/CE),
- éditer un rapport annuel réglementaire des résultats des inspections qui est transmis à l'UE et à l'OCDE (article 4 de la directive européenne 2004/9/CE).

L'ANSM conduit donc des inspections régulières des installations d'essai qui revendiquent la conformité aux BPL, évalue le degré de conformité de chacune d'elles et maintient un suivi des résultats de ses inspections pour en informer les Etats membres de l'UE et de l'OCDE sous la forme d'un rapport annuel.

Par ailleurs, des inspections spécifiques peuvent être menées sur saisine des autorités de contrôle des Etats membres partie des ARM ou des autorités d'évaluation des dossiers des essais non cliniques (ANSM, EMA, ...) ou lorsqu'il est nécessaire d'approfondir certains éléments des justifications produites avant ou après la mise sur le marché d'un produit de santé.

2.2. Période

La campagne des inspections BPL s'organise autour d'un programme prévisionnel annuel. Les laboratoires concernés (appelés « installations d'essai ») sont inspectés de façon régulière (« en routine » selon le terme internationalement accepté) sur une fréquence d'en principe tous les deux ans.

2.3. Types d'opérateurs

Les opérateurs concernés par les BPL sont de 3 types :

- industrie pharmaceutique,
- industrie cosmétique,
- prestataires de service (ou « CRO » pour *Contract Research Organisation*) pour les industriels du médicament ou des cosmétiques.

Les CRO peuvent conduire l'ensemble des études de sécurité non cliniques requises pour les produits concernés par les BPL, ou seulement une partie de ces essais (bioanalyse, pharmacologie de sécurité, analyse anatomo-pathologique, ...).

2.4. Période couverte par la présente synthèse

L'état des lieux de la conformité aux BPL pour le médicament à usage humain, les produits cosmétiques et produits de tatouage en France couvre les inspections réalisées de 1994 à 2012.

2.5. Méthodologie

L'analyse des observations présentées dans les chapitres suivants est issue d'une base de données dont la création a été initiée en janvier 2013. Pour l'analyse des observations relevées, cette base de données reprend l'ensemble des inspections BPL nationales effectuées depuis début 2005. Le nombre d'installations d'essai, le nombre d'inspections annuelles et le degré de conformité établi à l'issue de chaque inspection couvre la période 1994-2012.

Dans cette base de données et pour chaque inspection sont renseignés la durée d'inspection et le nombre d'inspecteurs, la typologie de l'installation (en termes de tests de sécurité réalisés et de produits de santé testés), les observations relevées et les chapitres réglementaires auxquels elles se rapportent. Le nom de l'installation d'essai n'est pas repris dans cet état des lieux.

Les données de la base proviennent des listes des installations d'essai du programme d'inspection BPL de l'ANSM, des rapports d'inspection et du rapport annuel transmis à l'UE/OCDE.

L'analyse de ces données est effectuée par année calendaire (données des inspections conduites du 1^{er} janvier au 31 décembre de chaque année). Le nombre d'inspections étant variable selon l'année considérée et la conclusion finale de chaque inspection pouvant chevaucher 2 années, les données sont présentées sous forme de pourcentages ou de moyennes afin de rendre possible la comparaison des différentes périodes d'analyse.

3 Résultats obtenus

3.1. Evaluation de la régularité des contrôles en termes d'inspections de routine

Depuis 1994, le nombre d'inspections d'évaluation de la conformité aux BPL des installations qui le revendiquent a évolué comme l'indique la figure 1 ci-dessous. Ce nombre correspond aux inspections réalisées sur site entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre de chaque année.

Les inspections des installations réalisant des essais sur les produits cosmétiques, débutées en 2005, sont incluses dans ce total.

Aucune installation d'essai réalisant des essais sur les produits de tatouage n'a été identifiée jusqu'en décembre 2012 (texte réglementaire paru en juin 2011).

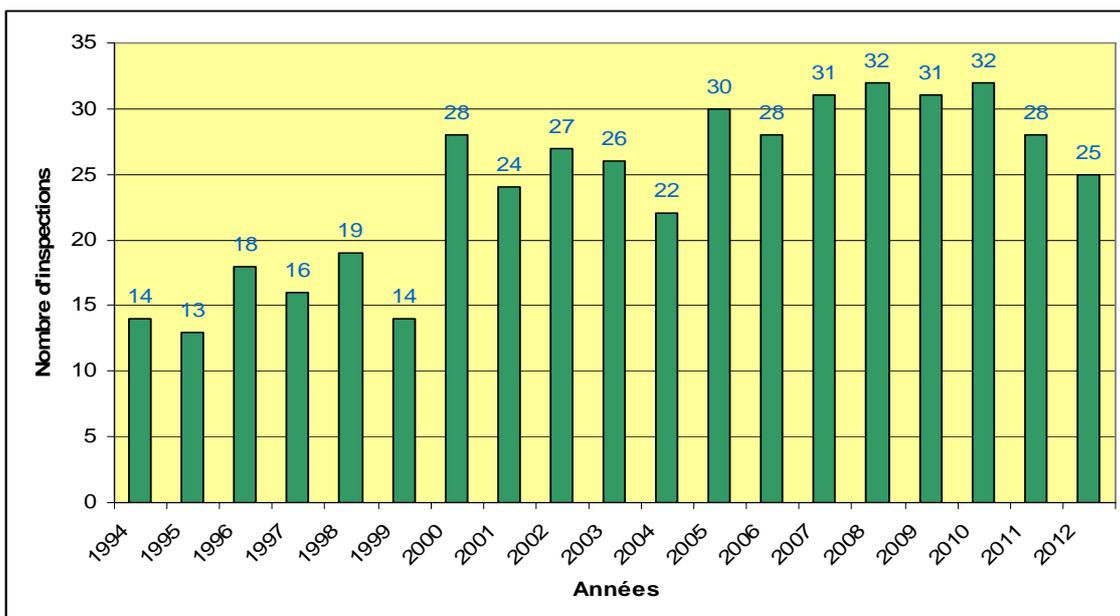


FIGURE 1 : NOMBRE ANNUEL D'INSPECTIONS BPL PAR L'ANSM (INSTALLATIONS D'ESSAI DU TERRITOIRE NATIONAL)

La figure 2 ci-après présente l'évolution du nombre d'installations d'essai inscrites dans le programme d'inspection. Ce nombre reste relativement stable depuis 2006.

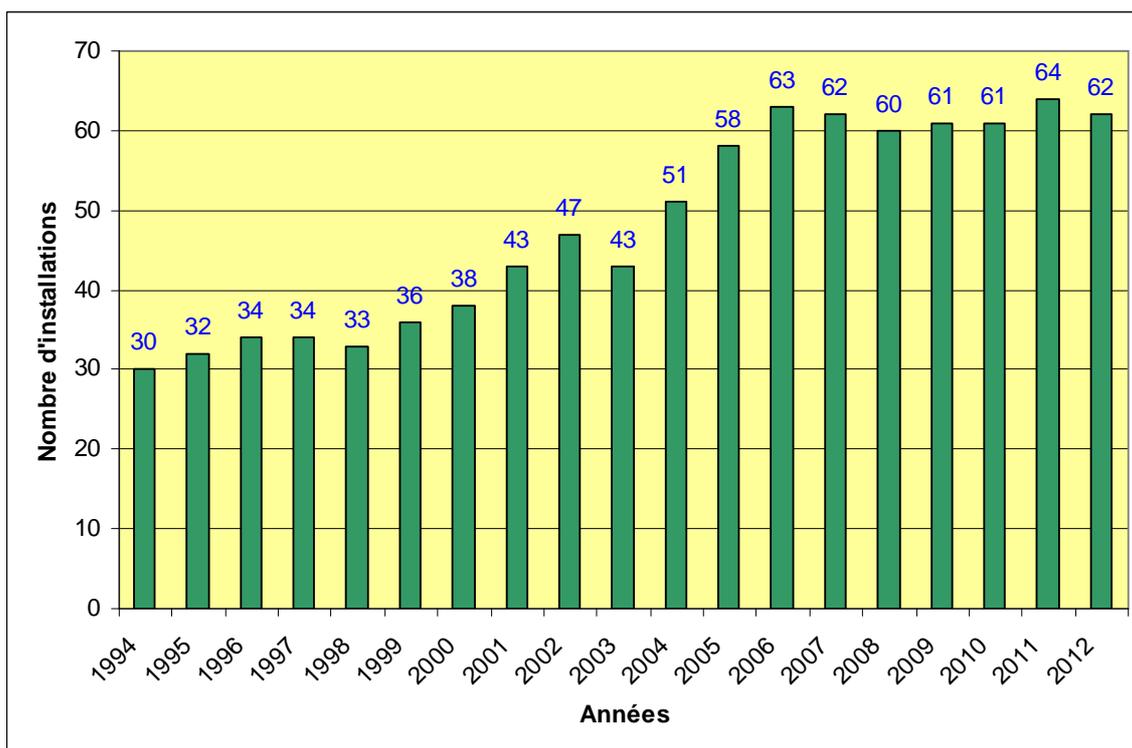


FIGURE 2 : NOMBRE D'INSTALLATIONS D'ESSAI DU PROGRAMME D'INSPECTION ANSM

3.2. Inspections effectuées sur saisine

Divers organismes internationaux ou nationaux ont demandé à la direction de l'inspection de l'ANSM de réaliser des examens d'études BPL parmi lesquelles l'EMA, des autorités d'inspection BPL de pays adhérents à l'ARM de l'UE/OCDE, mais aussi l'ANSM elle-même via ses directions d'évaluation.

Inspections effectuées hors du territoire national :

- 2005 : demande de l'EMA pour une installation d'essai canadienne ; inspection conjointe avec le VWA (Pays-Bas) ;
- 2006 : demande de l'EMA pour une installation d'essai allemande ; inspection conjointe avec le GLP-Bundesstelle (Allemagne) ;
- 2008 : demande de l'EMA pour deux installations d'essai, une au Canada et une à Cuba ; inspection conjointe avec le MHRA (Royaume-Uni) et l'AEMPS (Espagne) en tant qu'aide linguistique.

Inspections effectuées sur le territoire national :

- 2002 : demande de l'ANSM (à l'époque Afssaps) pour des essais réalisés dans deux installations d'essai (dans le Rhône et dans la Vienne) ;
- 2002 : demande de la Danish Medicines Agency (Danemark) pour des essais réalisés dans deux installations d'essai (Eure et Hauts-de-Seine) ;
- 2004 : demande de l'ANSM (à l'époque Afssaps) pour des essais réalisés dans une installation d'essai (Hauts-de-Seine) ;
- 2004 : demande de l'Institut scientifique de santé publique (Belgique) pour des essais réalisés dans une installation d'essai (Eure) ;
- 2006 : demande par l'ANSM (à l'époque Afssaps) pour des essais réalisés dans une installation d'essai (Eure) ;
- 2012 : demande par l'OFSP (Suisse) pour des essais réalisés dans une installation d'essai (Haut-Rhin).

3.3. Niveau de conformité des installations d'essai inspectées

Trois niveaux de conformité peuvent être attribués aux installations d'essai :

- niveau A : l'installation d'essai est considérée comme étant en conformité avec les principes de BPL ;
- niveau B : la conformité de l'installation d'essai est partielle, les déviations mineures observées ne remettent pas en cause la fiabilité des études effectuées ;
- niveau C : l'inspection révèle une absence de conformité aux principes de BPL.

La figure 3 présente le niveau de conformité par année des installations d'essai inspectées.

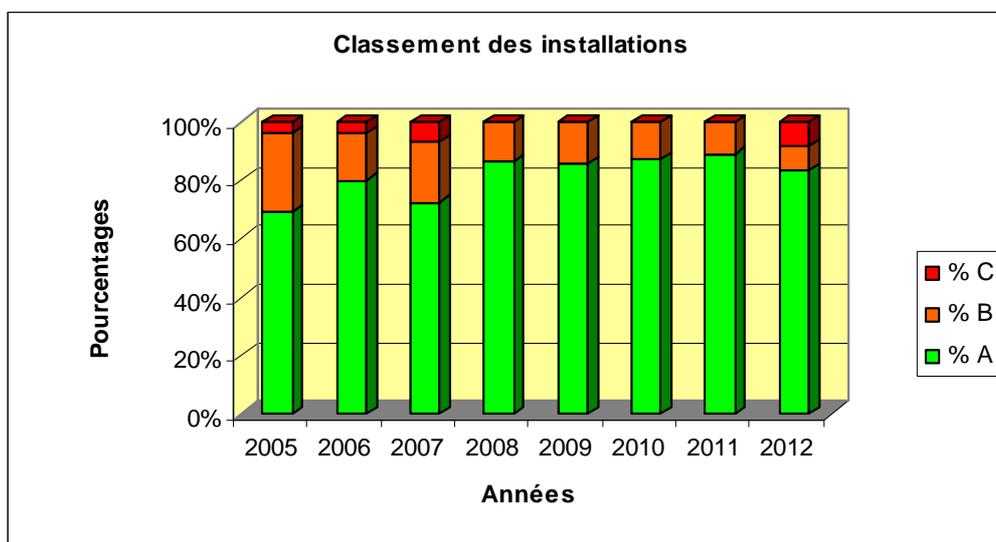


FIGURE 3 : CLASSEMENT DES INSTALLATIONS D'ESSAI DEPUIS 1994

En moyenne, sur la période allant de 2005 à 2012, le taux d'installations d'essai en conformité avec les BPL (niveau A) ou en conformité partielle (niveau B) est respectivement supérieur à 81 % et égal à 15 %. Le classement en niveau C reste exceptionnel (moins de 4 %).

3.4. Observations relevées dans les installations d'essai inspectées

Ce chapitre présente les observations relevées par les inspecteurs en ce qui concerne leur nombre, leur gravité et leur origine.

3.4.1. Nombre d'observations et gravité

Les observations sont classées en écarts et en remarques.

Les écarts sont des défauts constatés par rapport au référentiel applicable et classés selon leur niveau de criticité en fonction des critères indiqués ci-dessous :

- écarts mineurs : conditions, pratiques ou processus en déviation avec les principes de BPL qui ne sont aucunement susceptibles de remettre en question la qualité de l'organisation de l'installation d'essai, ni la fiabilité et l'intégrité des données des études déclarées conformes aux BPL ;
- écarts majeurs : conditions, pratiques ou processus qui peuvent remettre en cause la qualité de l'organisation de l'installation d'essai, ou la fiabilité et l'intégrité des données d'un nombre d'études BPL limité ;
- écarts critiques : conditions, pratiques ou processus remettant en cause, volontairement ou par négligence, la qualité des travaux réalisés par l'installation d'essai ou la fiabilité et l'intégrité des données d'un nombre important d'études BPL.

Les remarques concernent un défaut qui ne peut être caractérisé par un référentiel opposable.

En moyenne, entre 2005 et 2012, 15 observations sont relevées par inspection.

Les figures 4 et 5 présentent le nombre moyen d'observations par inspection par année et leur répartition en remarques et en écarts, en distinguant pour ces derniers le caractère mineur, majeur et critique.

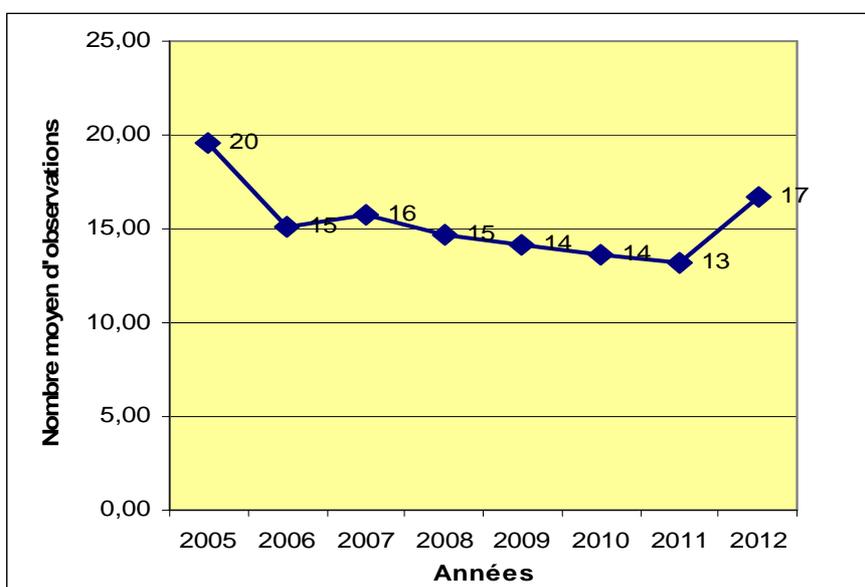


FIGURE 4 : NOMBRE MOYEN D'OBSERVATIONS PAR INSPECTION

Après une décroissance régulière des observations depuis 2005, une nette augmentation est enregistrée en 2012. Cette tendance fera l'objet d'un suivi dans le temps.

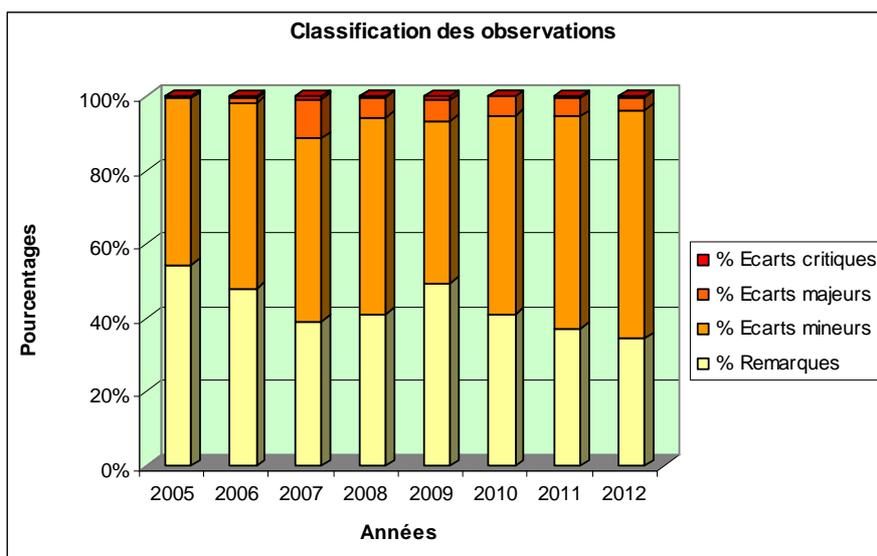


FIGURE 5 : REPARTITION DES OBSERVATIONS EN ECARTS ET REMARQUES

Sur la période allant de 2005 à 2012, le taux d'écart est en augmentation par rapport au taux de remarques. La part d'écart majeurs et critiques, après une augmentation en 2007, tend à se stabiliser à un niveau de 5 % des observations relevées en inspection.

3.4.2. Répartition des écarts selon leur origine

La figure 6 présente un classement des écarts relevés selon les différents chapitres des BPL, et ce depuis 2005.

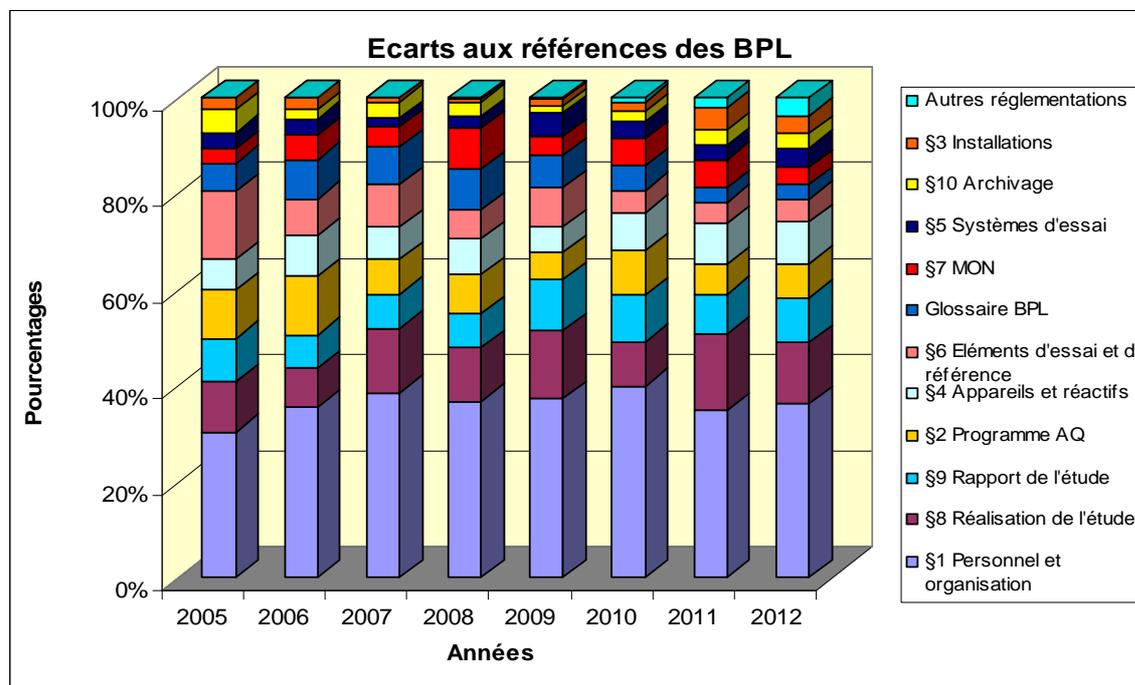


FIGURE 6 : REPARTITION DES ECARTS SELON LES CHAPITRES DES BPL

Depuis 2005, les écarts sont principalement liés au chapitre concernant l'organisation et le personnel (§ 1 de l'annexe des arrêtés) : 36 % des références réglementaires aux écarts entre 2005 et 2012. Les chapitres relatifs à la réalisation d'étude (§ 8 et 9) représentent 20 % des références réglementaires aux écarts entre 2005 et 2012.

Concernant l'organisation et le personnel, une analyse plus détaillée des références réglementaires des écarts permet de définir quel niveau de responsabilités est mis en cause dans les écarts constatés (voir figure 7) : on peut noter une baisse de vigilance de la direction de l'installation d'essai quant à sa responsabilité vis-à-vis des BPL.

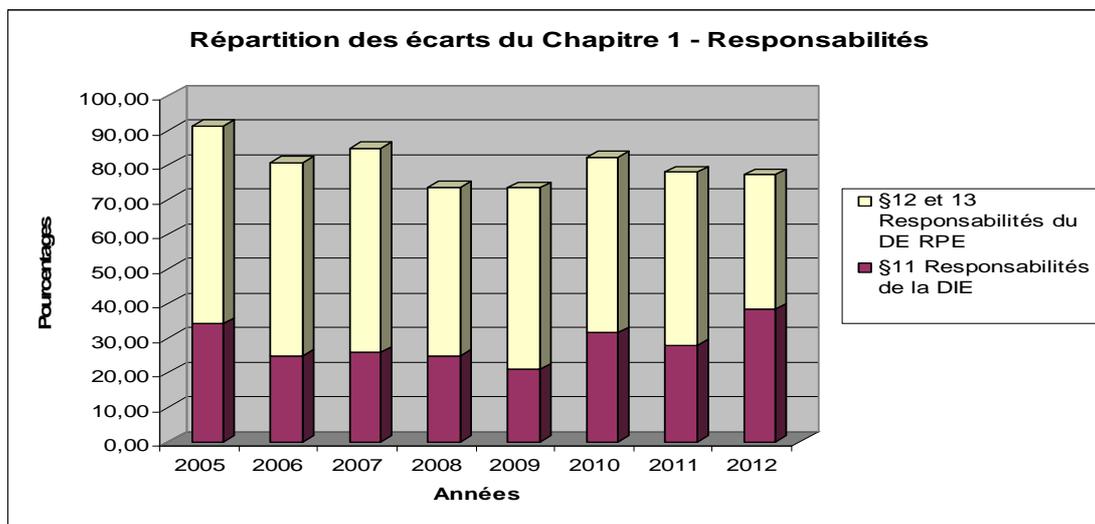


FIGURE 7 : REPARTITION DES ECARTS DU CHAPITRE 1 DES BPL

Il est à noter que la part des écarts liés aux systèmes informatisés est en nette diminution depuis 2010. Cette évolution est la conséquence d'une attention particulière des inspecteurs à partir de 2008 sur l'examen de l'état de validation de ces systèmes qui s'est traduite par une amélioration des pratiques dans ce domaine (voir figure 8).

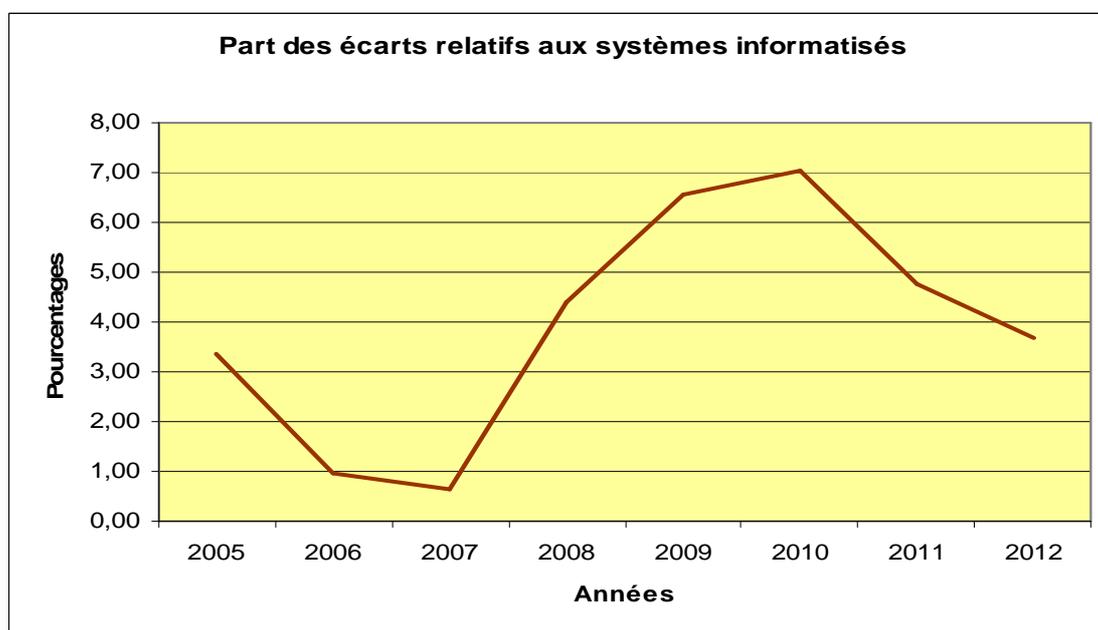


FIGURE 8 : PART DES ECARTS LIES AUX SYSTEMES INFORMATISES

3.4.3. Répartition des écarts majeurs et critiques selon leur origine

Cette partie propose une analyse des causes des écarts majeurs (figure 9) et critiques (figure 10) relevés entre 2005 et 2012.

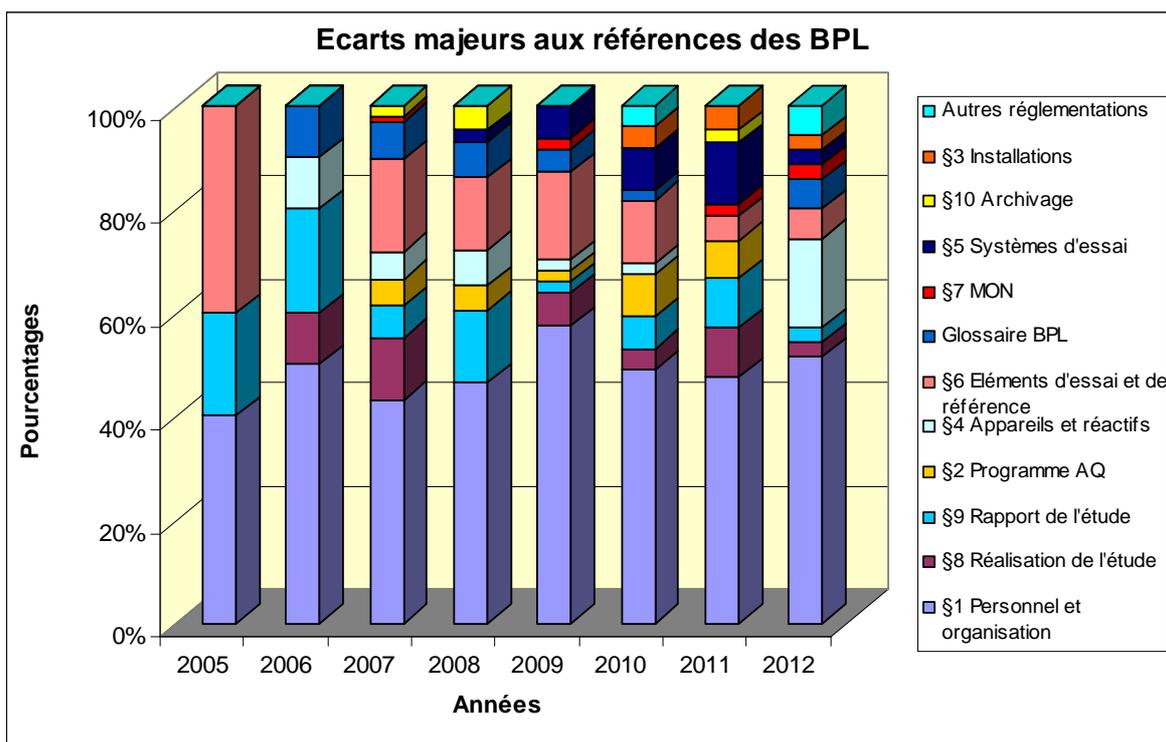


FIGURE 9 : REPARTITION DES ECARTS MAJEURS SELON LES CHAPITRES DES BPL

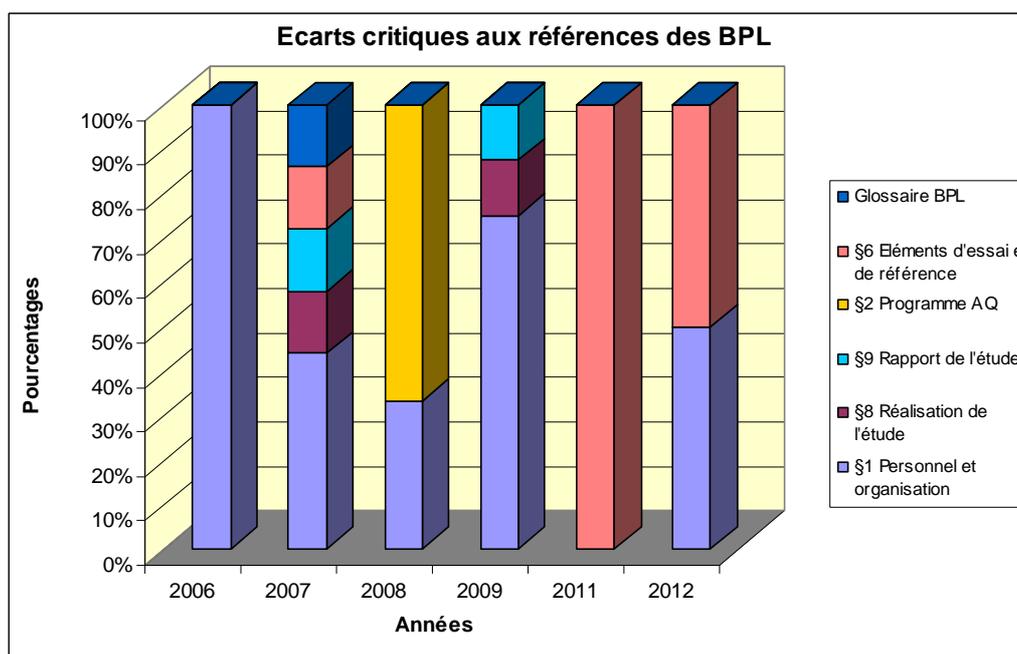


FIGURE 10 : REPARTITION DES ECARTS CRITIQUES SELON LES CHAPITRES DES BPL

Entre 2005 et 2012 et en moyenne, l'organisation et le personnel (§ 1 des BPL) est la première cause d'écart majeure et critique (50 %) comme c'est le cas pour l'ensemble des écarts. La seconde cause d'écart majeure et critique sur cette période et en moyenne concerne les éléments d'essai et de référence (§ 6 des BPL) avec respectivement 14 et 27 %.

3.4.4. Evolution du nombre d'observations selon la nature des éléments d'essai testés

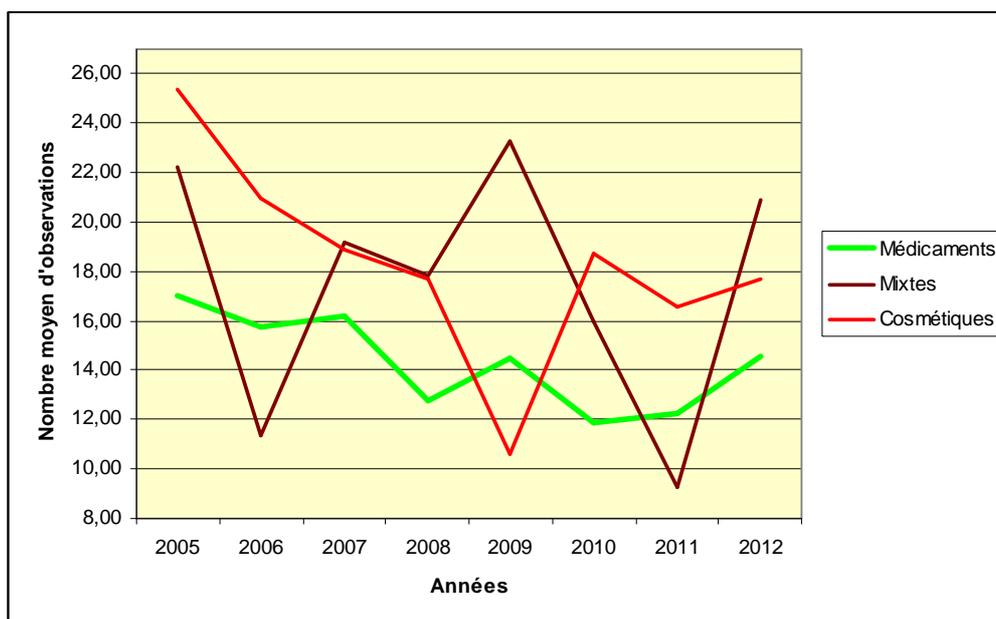


FIGURE 11 : NOMBRE MOYEN D'OBSERVATIONS SELON LE TYPE DE PRODUITS

La figure 11 propose une comparaison du nombre moyen d'observations par inspection sur la période allant de 2005 à 2012 entre les installations d'essai réalisant des études sur des éléments d'essai de natures différentes : études portant sur les médicaments à usage humain seuls, sur les produits cosmétiques seuls et sur les deux (catégorie appelée « mixte »).

Généralement, les installations d'essai testant les médicaments présentent moins d'observations. Ceci est dû à l'expérience dans l'application des BPL depuis 1983 au sein de cette activité (les BPL sur les produits cosmétiques ne sont requises que depuis août 2004).

Il faut noter en revanche que le nombre moyen d'observations pour les installations d'essai testant les cosmétiques est globalement en diminution depuis l'entrée de ces opérateurs dans le programme d'inspection (2004), preuve que l'application des BPL devient effective dans ce secteur.

La quantité peu importante d'installations d'essais mixtes inspectées annuellement ne permet pas de dégager une tendance générale sur leur niveau de conformité.

4 Interprétation

L'analyse des observations relevées lors des inspections permet de mettre en évidence que plus de 80 % des installations françaises sont en conformité avec les BPL – classification "A" et moins de 20 % des installations sont classées "B" (conformité partielle aux principes des BPL, ne remettant pas en cause la fiabilité des données générées). Le déclassement d'une installation d'essai en "C" qui entraîne une non-conformité aux principes de BPL des données produites demeure une exception.

Dans le domaine du médicament, le nombre d'études réalisées par les installations d'essai intégrées dans des groupes pharmaceutiques est en très nette diminution. La tendance actuelle est à l'externalisation de la réalisation des études BPL vers des CRO. Dans le domaine des produits cosmétiques, les études BPL sont majoritairement externalisées depuis qu'elles sont requises par la réglementation.

Par ailleurs, il est à noter que le protocole (plan d'étude) de réalisation des études sur le médicament à usage humain sort aujourd'hui du schéma classique des études d'évaluation de la sécurité. Les plans d'étude classiques sont remplacés par des protocoles à façon souvent compliqués à mettre en

œuvre et à réaliser.

Le nombre d'observations par inspection a nettement augmenté en 2012. Une explication possible réside dans les réductions de budget concernant les ressources au sein des installations d'essai.

L'importance des écarts concernant l'organisation et le personnel ainsi que la réalisation des études est toujours significative (respectivement 36 et 20 % en moyenne sur la période entre 2005 et 2012, 50 % dans le cas des écarts majeurs et critiques).

Le nombre d'écarts liés au programme d'assurance de la qualité (8 % en moyenne sur la période entre 2005 et 2012) arrive par ordre d'importance en troisième position. Ces écarts sont probablement liés au manque d'indépendance de l'assurance qualité et au manque de respect du programme d'audits qui pourrait être attribué, là aussi, à l'allocation de ressources humaines limitées.

Concernant les écarts majeurs et critiques relevés, la deuxième référence réglementaire citée après l'organisation et le personnel concerne les éléments d'essai (notamment leur caractérisation et la connaissance de leur concentration effectivement administrée aux systèmes d'essai). Ce point devra faire l'objet d'une attention particulière lors des inspections à venir.

Les sujets d'intérêt à venir concernent les nouvelles techniques que sont l'archivage électronique (notamment l'archivage virtuel de type « Cloud ») et l'évaluation des nouveaux types d'éléments d'essais issus des biotechnologies et des nanotechnologies. Par ailleurs, la mise en place par les installations d'essai des nouvelles dispositions réglementaires issues de la transposition en droit français de la directive européenne relative au bien-être des animaux devra être vérifiée.

5 Conclusion

Réponse au regard des objectifs d'inspection :

L'évolution positive du degré de conformité général des installations d'essai prouve que la conduite d'inspections régulières permet d'accompagner les opérateurs dans une démarche d'amélioration continue.

Recommandations aux opérateurs :

Le point auquel les opérateurs doivent actuellement apporter une attention particulière consiste en la caractérisation de l'élément d'essai dans les conditions d'essai. La méconnaissance de la concentration effective en élément d'essai soumis à l'étude induit l'invalidité des résultats d'étude.

Par ailleurs, la responsabilité de la direction d'installation d'essai, en termes de management des BPL, doit être renforcée.

Recommandations d'évolution au regard de la législation/réglementation :

La réglementation des BPL ne s'applique pas à ce jour aux études de sécurité non cliniques effectuées sur les dispositifs médicaux. Un projet de directives européennes étant à l'étude sur le sujet sensible de ces produits de santé, il semble opportun d'associer les principes de BPL à l'évaluation du risque sanitaire éventuel lié aux dispositifs médicaux avant leur utilisation chez l'homme.

Axes d'amélioration et priorités identifiées :

La gestion par le risque appliquée à la programmation des inspections permettrait d'accentuer l'efficacité des ressources allouées à l'ANSM concernant les opérateurs représentant potentiellement un risque de santé publique.

Abréviations :

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANSES : agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

AQ : assurance de la qualité

ARM : accord de reconnaissance mutuelle

BPL : bonnes pratiques de laboratoire

CRO : Contract research organisation, prestataire de service d'études ou de parties d'études BPL

CSP : Code de la santé publique

DE/RPE : directeur d'étude/responsable principal des essais

DIE : direction de l'installation d'essai inspectée

EMA : Agence européenne du médicament

GIPC : groupement interministériel des produits chimiques

MJV : « mutual joint visits »

MON : mode opératoire normalisé

OCDE : organisation de coopération et de développement économiques

SoFAQ : Société française d'assurance de la qualité

UE : Union européenne

US EPA : Agence américaine de protection de l'environnement (*Environmental Protection Agency*)

US FDA : Agence américaine des médicaments et de l'alimentation (*Food and Drug Administration*)