

# JOURNAL DE MONACO

## Bulletin Officiel de la Principauté

JOURNAL HEBDOMADAIRE PARRAISANT LE VENDREDI

DIRECTION - REDACTION - ADMINISTRATION MINISTERE D'ETAT - Place de la Visitation - B.P. 522 - MC 98015 MONACO CEDEX

Téléphone : 93.15.80.00 - Compte Chèque Postal 30 1947 T Marseille

### ABONNEMENT

|  |          |
|--|----------|
| 1 an (à compter du 1er Janvier)              |          |
| tarifs toutes taxes comprises :              |          |
| Monaco, France métropolitaine                |          |
| sans la propriété industrielle               | 60,00 €  |
| avec la propriété industrielle               | 100,00 € |
| Etranger                                     |          |
| sans la propriété industrielle               | 72,60 €  |
| avec la propriété industrielle               | 119,80 € |
| Etranger par avion                           |          |
| sans la propriété industrielle               | 88,39 €  |
| avec la propriété industrielle               | 145,80 € |
| Annexe de la "Propriété Industrielle", seule | 46,20 €  |

|   |         |
|---|---------|
| Changement d'adresse                              | 1,40 €  |
| Microfiches, l'année                              | 68,60 € |
| (Remise de 10% au-delà de la 10e année souscrite) |         |

### INSERTIONS LÉGALES

|  |        |
|--|--------|
| la ligne hors taxe :                           |        |
| Greffé Général - Parquet Général, Associations |        |
| (constitutions, modifications, dissolutions)   | 6,80 € |
| Gérances libres, locations gérances            | 7,26 € |
| Commerces (cessions, etc...)                   | 7,57 € |
| Sociétés (Statuts, convocation aux assemblées, |        |
| avis financiers, etc...)                       | 7,89 € |

### SOMMAIRE

#### MAISON SOUVERAINE

*Déjeuner au Palais Princier en l'honneur de LL. AA. RR. le Prince et la Princesse de Savoie à l'occasion du 1<sup>er</sup> Millénaire de la Maison de Savoie (p. 423).*

*Audience privée au Palais Princier (p. 423).*

*S.A.S. le Prince Héréditaire Albert participe à la Conférence Mondiale contre le dopage (p. 424).*

*S.A.S. le Prince Héréditaire Albert à la Royal Scottish Geographical Society d'Edimbourg (p. 424).*

#### DECISION SOUVERAINE

*Décision Souveraine en date du 28 février 2003 nommant un Conseiller au sein du Conseil d'Administration de l'Association pour la Gestion du Monaco Danses / Dances Forum (p. 426).*

### ORDONNANCES SOUVERAINES

*Ordonnance Souveraine n° 15.648 du 28 janvier 2003 portant nomination et titularisation d'un Administrateur au Contrôle Général des Dépenses (p. 426).*

*Ordonnances Souveraines n° 15.649 et n° 15.650 du 28 janvier 2003 portant nomination et titularisation de deux Agents d'accueil au Service des Parkings Publics (p. 426).*

*Ordonnance Souveraine n° 15.658 du 7 février 2003 portant nomination d'un Professeur des écoles dans les établissements d'enseignement (p. 427).*

*Ordonnance Souveraine n° 15.659 du 7 février 2003 portant nomination d'un Adjudant à la Compagnie des Sapeurs-Pompiers (p. 427).*

*Ordonnance Souveraine n° 15.701 du 26 février 2003 admettant, sur sa demande, un fonctionnaire à faire valoir ses droits à la retraite anticipée (p. 428).*

*Ordonnance Souveraine n° 15.704 du 28 février 2003 rendant exécutoire l'Arrangement administratif entre la Principauté de Monaco et la République française pris en application de la Convention du 18 mai 1963 relative à la réglementation des pharmacies et relatif à la coopération pour la mise en oeuvre des actes communautaires en matière de produits de santé, signé à Paris le 26 avril 2002 (p. 428).*

Ordonnance Souveraine n° 15.706 du 28 février 2003 autorisant l'émission d'une pièce de 20 € en or (p. 429).

Ordonnance Souveraine n° 15.707 du 28 février 2003 portant nomination d'un membre du Conseil Musical de la Fondation Prince Pierre de Monaco (p. 430).

Ordonnance Souveraine n° 15.708 du 28 février 2003 portant nomination d'un membre du Tribunal du Travail (p. 430).

Ordonnance Souveraine n° 15.709 du 28 février 2003 portant nomination d'un Chef de Service Adjoint au Centre Hospitalier Princesse Grace (Service de Gynécologie-Obstétrique) (p. 431).

Ordonnance Souveraine n° 15.710 du 28 février 2003 portant nomination d'un Administrateur au Ministère d'Etat (Département des Finances et de l'Economie) (p. 431).

Ordonnance Souveraine n° 15.711 du 3 mars 2003 fixant les portions saisissables ou cessibles des rémunérations, traitements et arrérages annuels (p. 432).

Ordonnance Souveraine n° 15.712 du 3 mars 2003 relative à la mise sur le marché des médicaments à usage humain (p. 432).

Ordonnance Souveraine n° 15.714 du 3 mars 2003 portant mutation d'un fonctionnaire (p. 433).

Ordonnance Souveraine n° 15.715 du 3 mars 2003 portant nomination d'un Consul honoraire de la Principauté à Boston (Etats-Unis d'Amérique) (p. 434).

Ordonnance Souveraine n° 15.716 du 3 mars 2003 admettant un fonctionnaire à faire valoir ses droits à la retraite et lui conférant l'honorariat (p. 434).

Ordonnance Souveraine n° 15.717 du 6 mars 2003 autorisant un Consul honoraire de la République du Chili à exercer ses fonctions dans la Principauté (p. 435).

Ordonnance Souveraine n° 15.718 du 7 mars 2003 modifiant l'article 2 de l'ordonnance souveraine n° 8.001 du 9 mai 1984 portant classification des postes diplomatiques et consulaires à l'étranger (p. 435).

Ordonnance Souveraine n° 15.719 du 7 mars 2003 portant nomination d'un Consul Général honoraire de la Principauté à Stockholm (Suède) (p. 435).

#### ARRÊTÉS MINISTÉRIELS

Arrêté Ministériel n° 2003-161 du 3 mars 2003 portant modification de l'arrêté ministériel n° 81-335 du 7 juillet 1981 relatif à la pharmacopée (p. 436).

Arrêté Ministériel n° 2003-162 du 3 mars 2003 relatif à l'inspection des établissements pharmaceutiques (p. 436).

Arrêté Ministériel n° 2003-163 du 3 mars 2003 relatif à la pharmacovigilance et à la pharmacodépendance en matière de médicament à usage humain et de substances non médicamenteuses (p. 439).

Arrêté Ministériel n° 2003-164 du 3 mars 2003 relatif à la pharmacovigilance exercée sur les médicaments dérivés du sang humain (p. 450).

Arrêté Ministériel n° 2003-165 du 3 mars 2003 fixant les conditions de mise sur le marché des médicaments à usage humain (p. 454).

Arrêté Ministériel n° 2003-166 du 3 mars 2003 relatif à la publicité des médicaments à usage humain, des officines et des entreprises et établissements pharmaceutiques (p. 493).

Arrêté Ministériel n° 2003-167 du 3 mars 2003 relatif aux conditions d'ouverture, de modification et de fonctionnement des établissements pharmaceutiques (p. 496).

Arrêté Ministériel n° 2003-168 du 3 mars 2003 fixant les conditions d'importation et d'exportation des médicaments à usage humain (p. 505).

Arrêté Ministériel n° 2003-183 du 3 mars 2003 portant fixation du montant des ressources personnelles telles que prévues à l'ordonnance souveraine n° 15.711 du 3 mars 2003 fixant les portions saisissables ou cessibles des rémunérations, traitements et arrérages annuels (p. 507).

Arrêté Ministériel n° 2003-186 du 6 mars 2003 autorisant la modification des statuts de la société anonyme monégasque dénommée "NORTH ATLANTIC SOCIETE D'ADMINISTRATION S.A.M." (p. 507).

Arrêté Ministériel n° 2003-187 du 6 mars 2003 autorisant la modification des statuts de la société anonyme monégasque dénommée "SOCIETE MONEGASQUE DE TRANSPORTS MARITIMES" en abrégé "SOMOTRANMA" (p. 508).

Arrêté Ministériel n° 2003-189 du 10 mars 2003 maintenant une fonctionnaire en position de détachement (p. 508).

Arrêté Ministériel n° 2003-190 du 10 mars 2003 maintenant, sur sa demande, une fonctionnaire en position de disponibilité (p. 509).

Arrêté Ministériel n° 2003-191 du 10 mars 2003 maintenant, sur sa demande, un fonctionnaire en position de disponibilité (p. 509).

Arrêté Ministériel n° 2003-192 du 11 mars 2003 portant nomination des membres du Comité consultatif d'éthique en matière de recherche biomédicale (p. 509).

Arrêté Ministériel n° 2003-193 du 11 mars 2003 modifiant l'arrêté ministériel n° 2002-434 du 16 juillet 2002 portant application de l'ordonnance souveraine n° 15.321 du 8 avril 2002 relative aux procédures de gel des fonds aux fins de lutte contre le terrorisme (p. 510).

Arrêté Ministériel n° 2003-194 du 11 mars 2003 portant autorisation et approbation des statuts d'une association dénommée "Monaco Government Tourism Office", en abrégé "M.G.T.O." (p. 511).

Arrêté Ministériel n° 2003-195 du 11 mars 2003 portant autorisation et approbation des statuts d'une association dénommée "ASSOCIATION DES AMIS DU PRINCE LOUIS DE POLIGNAC" (p. 511).

Arrêté Ministériel n° 2003-196 du 11 mars 2003 portant autorisation et approbation des statuts d'une association dénommée "INTERNATIONAL NEEDS-MONACO" (p. 511).

Arrêté Ministériel n° 2003-197 du 11 mars 2003 portant dissolution de l'association dénommée "Festival de Télévision de Monte-Carlo" (p. 512).

Arrêté Ministériel n° 2003-198 du 11 mars 2003 maintenant, sur sa demande, une fonctionnaire en position de disponibilité (p. 512).

#### AVIS ET COMMUNIQUÉS

##### MINISTÈRE D'ÉTAT

Secrétariat Général.

Modification de l'heure légale - Année 2003 (p. 512).

**DÉPARTEMENT DES FINANCES ET DE L'ÉCONOMIE**

Office des Emissions de Timbres-Poste.

*Mise en vente d'un timbre commémoratif (p. 512).*

Direction de l'Expansion Economique.

*Avis relatif au transfert de portefeuilles de contrats de compagnie d'assurances (p. 513).*

**DÉPARTEMENT DE L'INTÉRIEUR**

Centre Hospitalier Princesse Grace.

*Nouveaux tarifs (p. 513).*

Direction de l'Education Nationale, de la Jeunesse et des Sports.

*Bourses de perfectionnement et de spécialisation et bourses de stage (p. 513).*

**MAIRIE**

*Avis de vacance n° 2003-024 d'un poste d'Ouvrier d'entretien au Service du Domaine Communal - Commerce, Halles et Marchés (p. 513).*

*Avis de vacance n° 2003-025 d'un poste d'Agent contractuel à la Police Municipale (p. 513).*

*Avis de vacance n° 2003-026 de trois emplois de Caissières surveillantes de cabines au Vestiaire Public de la Plage du Larvotto (p. 514).*

*Avis de vacance n° 2003-027 d'emplois saisonniers au Stade Nautique Rainier III (p. 514).*

*Avis de vacance n° 2003-028 d'un poste d'Aide au Foyer au Service d'Actions Sociales et de Loisirs (p. 514).*

*Avis de vacance n° 2003-029 d'un poste d'Auxiliaire de vie au Service d'Actions Sociales et de Loisirs (p. 514).*

*Avis de vacance n° 2003-030 d'un poste d'Aide au Foyer au Service d'Actions Sociales et de Loisirs (p. 514).*

*Avis de vacance n° 2003-031 d'un poste d'Auxiliaire de vie au Service d'Actions Sociales et de Loisirs (p. 514).*

*Avis de vacance n° 2003-032 d'emplois saisonniers au Stade Nautique Rainier III (p. 515).*

*Avis de vacance n° 2003-033 d'un poste de Secrétaire sténodactylographe au Secrétariat Général (p. 515).*

**INFORMATIONS (p. 515).****INSERTIONS LÉGALES ET ANNONCES (p. 516 à p. 531).****Annexe au "Journal de Monaco"**

*Annexes à l'Arrêté Ministériel n° 2003-167 du 3 mars 2003 relatif aux conditions d'ouverture, de modification et de fonctionnement des établissements pharmaceutiques (p. 1 à p. 56).*

**MAISON SOUVERAINE**

*Déjeuner au Palais Princier en l'honneur de LL. AA. RR. le Prince et la Princesse de Savoie à l'occasion du 1<sup>er</sup> Millénaire de la Maison de Savoie.*

Le samedi 1er mars 2003, S.A.S. le Prince Souverain, ayant à Ses côtés S.A.S. le Prince Héritaire Albert, a offert un déjeuner au Palais Princier en l'honneur de LL. AA. RR. le Prince et la Princesse de Savoie qui célèbrent cette année le 1<sup>er</sup> Millénaire de la Maison de Savoie.

Accueillis par le Chambellan à la Porte d'Honneur du Palais, LL. AA. RR. le Prince et la Princesse de Savoie, accompagnés de leur fils, S.A.R. le Prince Emmanuel-Philibert, ont été conduits à la Salle des Glaces où les rejoignaient S.A.S. le Prince Souverain et S.A.S. le Prince Héritaire Albert.

Dans la Grande Salle à manger se déroulait le déjeuner auquel étaient également conviés : M. Nikolas Bizzio, Grand Maître de l'Ordre des Saints Maurice et Lazare ; Mme Giuliana Bizzio, Déléguée des Ordres Dynastiques pour Monaco ; S.E.M. Pierfranco Valle, Officier de l'Ordre des Saints Maurice et Lazare et ancien Consul général d'Italie à Monaco ; S.E. Mgr Bernard Barsi, Commandeur de l'Ordre des Saints Maurice et Lazare ; S.E.M. René Novella, Secrétaire d'Etat ; S.E.M. Raoul Biancheri, Chancelier des Ordres de la Couronne ; MM. Robert Progetti et Philippe Blanchi, Conseillers au Cabinet de S.A.S. le Prince Souverain et les membres du Service d'Honneur.

A l'issue du déjeuner, les invités se rendaient à la Salle des Gardes pour procéder à un échange de décorations : S.A.R. le Prince Victor-Emmanuel de Savoie remettait à S.A.S. le Prince le Grand Collier de l'Annonciade, distinction réservée aux Souverains et Chefs d'Etat. S.A.S. le Prince Héritaire Albert recevait pour Sa part la Grand Croix de l'Ordre des Saints Maurice et Lazare des mains de S.A.R. le Prince Emmanuel-Philibert.

En retour, S.A.S. le Prince Souverain remettait la Grand Croix de l'Ordre de Saint-Charles à S.A.R. le Prince Victor-Emmanuel et à S.A.R. le Prince Emmanuel-Philibert, la Croix de Grand Officier de Saint-Charles.

**Audience privée au Palais Princier.**

Le jeudi 6 mars 2003, S.A.S. le Prince Héritaire Albert a reçu en audience privée S.E.M. Jean-Pierre Razafy-Andriamihaingo, Ambassadeur de la Répu-

blique de Madagascar en France. A l'issue de l'audience, le Prince Héritaire Albert et l'Ambassadeur rejoignaient la Salle des Gardes où était servie une collation, à laquelle étaient également conviés : M. Jacques Ferreyrolles, Consul général honoraire de Madagascar à Monaco, M. Georges Grinda, Chef de Cabinet de S.A.S. le Prince Souverain et des membres du Service d'Honneur.

---

*S.A.S. le Prince Héritaire Albert participe à la Conférence Mondiale contre le dopage.*

S.A.S. le Prince Héritaire Albert a participé à la Conférence Mondiale sur le dopage dans le sport qui se tenait à Copenhague. Celle-ci a rassemblé un millier de participants ayant répondu à l'invitation de l'Agence Mondiale Antidopage (AMA).

La délégation monégasque représentant le Gouvernement princier et le Comité Olympique Monégasque comprenait : M. Philippe Deslandes, Conseiller de Gouvernement pour l'Intérieur ; Mme Yvette Lambin-Berti, Directeur de l'Education Nationale, de la Jeunesse et des Sports ; Mme Sylvie Bertrand, de la Direction de l'Education Nationale de la Jeunesse et des Sports et le Docteur Jack Michel, de la Direction de l'Action Sanitaire et Sociale.

Invité à s'exprimer dans la session des athlètes, co-présidée par M. Sergeï Bubka, le Prince Héritaire Albert soulignait que ceux-ci étaient au coeur du débat. Il se déclarait pour "un sport propre, juste, équitable et intègre" et rappelait "la nécessité d'avoir enfin un texte de référence qui prenne en compte tous les aspects de la lutte contre le dopage" en invitant tous les participants réunis dans ce forum à adopter le Code mondial antidopage.

Ce texte, soumis à l'approbation des instances sportives et politiques internationales lors de cette conférence est l'instrument qui doit permettre à l'Agence Mondiale Antidopage (AMA) d'exercer son autorité à l'échelle mondiale. Rappelons que l'AMA est présidée depuis sa création et jusqu'en 2004 par le Canadien Dick Pound, membre du CIO, qui dirige les deux instances principales de l'organisation, le Comité exécutif et le Conseil de Fondation. En 2000 et 2001, le financement de l'AMA a été assuré exclusivement par le mouvement olympique. Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2002, son budget (21 millions d'euros en 2003) est pris en charge par moitié par le CIO, moitié par les gouvernements.

Au terme des trois jours de travaux, les participants adoptaient une résolution, votée par acclamation, approuvant de manière informelle le Code mondial antidopage, un texte d'une cinquantaine de pages comprenant vingt-quatre articles ayant pour objectifs, comme le précise le texte d'introduction, de "protéger le droit fondamental des sportifs de participer à des activités sportives exemptes de dopage, promouvoir la santé et garantir ainsi aux sportifs du monde entier l'équité et l'égalité dans le sport ; veiller à l'harmonisation, à la coordination et à l'efficacité des programmes antidopage aux niveaux international et national en matière de détection, de dissuasion et de prévention du dopage".

Les instances sportives devront le mettre en oeuvre d'ici aux Jeux Olympiques d'Athènes en 2004, et les gouvernements devraient y adapter leur législation au plus tard en 2006.

Une cinquantaine d'Etats a signé la Déclaration de Copenhague contre le dopage dans le sport, le premier fût la Principauté de Monaco, M. Philippe Deslandes agissant au nom du Gouvernement princier.

Le Prince Héritaire Albert avait rappelé dans son intervention toute l'importance d'une solidarité collective pour résoudre ces problèmes de dopage dans le sport : "nous ne pouvons pas agir seuls, nous avons besoin des efforts de chacun pour accomplir ensemble ce travail d'équipe".

---

*S.A.S. le Prince Héritaire Albert à la Royal Scottish Geographical Society d'Edimbourg.*

A l'invitation de la Royal Scottish Geographical Society S.A.S. le Prince Héritaire Albert s'est rendu à Edimbourg, le 7 mars 2003, afin de célébrer le souvenir du Docteur William Speirs Bruce (1867-1821), premier scientifique écossais à avoir entrepris des expéditions en Antarctique.

S.A.S. le Prince Héritaire Albert est arrivé à l'aéroport d'Edimbourg où l'attendaient à sa descente d'avion M. John Moncrieff, Consul de Monaco à Edimbourg et le Comte de Dalkeith, Président de la Royal Scottish Geographical Society.

Au Royal College of Surgeons, Son Altesse Sérénissime était accueilli par le Professeur du Temple, Président du Royal College of Surgeons of Edimbourg et par M. James Foster, son Directeur. Le Prince Albert était conduit dans la salle Logan Turner où lui était présenté le Commander Angus Eskine,

Président du "Scotia Centenary Programme", le Dr David Munro, Directeur de la "Royal Scottish Geographical Society", le Comte de Elgin, chef du Clan Bruce. Avant de dévoiler la plaque le Prince Albert déclarait :

"Je voudrais, tout d'abord, féliciter M. le Professeur John Temple, Président du College Royal, et le conseil du College Royal des chirurgiens pour cette manifestation qui nous permet de célébrer aujourd'hui la mémoire et les travaux du Docteur William Speirs Bruce dans ce Collège Royal dont la prestigieuse histoire remonte à l'an 1505.

Je tiens à remercier également le Comte de Dalkeith, Président de la Société Royale de Géographie Ecossoise, pour son invitation à parrainer le "Scotia Centenary Programme" ainsi qu'à honorer ici William Speirs Bruce en dévoilant cette plaque commémorative.

Cette plaque indique le siège du Laboratoire Océanographique Ecossois que William Bruce utilisa à la fois comme base de son Expédition Antarctique Nationale Ecossoise et comme musée accueillant les collections réunies durant 13 expéditions polaires entre 1892 et 1919.

A ce propos, comment pourrais-je ne pas évoquer le souvenir du Prince Albert 1er, mon aïeul, qui fut également un éminent océanographe avec qui William Bruce collabora à maintes reprises et qu'il invita à inaugurer le Laboratoire Océanographique Ecossois de Surgeons' Hall le 16 janvier 1907.

Et permettez-moi de rappeler aussi que, lors de cette inauguration, une malencontreuse panne d'électricité plongeant le laboratoire dans l'obscurité, permit à William Bruce de faire la preuve de son génie de chef d'expédition en illuminant les lieux grâce à des chandelles piquées sur des bouteilles de bière vides.

Plus sérieusement, je tiens à dire, en terminant combien je suis heureux de procéder au dévoilement de cette plaque qui constitue le premier mémorial consacré à William Bruce un siècle après sa reconnaissance en tant que chef de l'Expédition Antarctique Nationale Ecossoise".

Il est utile de rappeler que William Speirs Bruce est considéré par les Ecossois comme la première figure héroïque à avoir conquis le "pôle", grâce aux expéditions scientifiques qu'il entreprit, mais aussi pour sa passion de l'Ecosse, son pays, et les liens étroits qu'il entretenait avec la Royauté.

L'exposition qui lui est actuellement consacrée à Edimbourg, comprend de nombreuses pièces et objets lui ayant appartenu tels que : cahiers, cartes, croquis,

échantillons collectés à la faveur de ces 13 expéditions ainsi que des photos, qui pour certaines d'entre elles sont les premières cartes postales jamais postées de l'Antarctique. Sa campagne la plus célèbre reste celle de Scottish National Antarctic Expedition effectuée à bord du vaisseau Scotia entre 1902 et 1904.

Le Prince Albert signait le Livre d'Or puis était conduit au Royal Museum où l'attendaient Lord Wilson of Tillyorn, Président du Conseil d'Administration du "National Museum of Scotland" et son Directeur, le Docteur Gordon Rintoul.

Lord Wilson présentait à Son Altesse Sérénissime M. Geoff Swinney, Conservateur de l'exposition "William Speirs Bruce - The First Polar Explorer" et M. Eric Milligan, Lord Provost de la Ville d'Edimbourg.

Son Altesse la Princesse Royale dont le Scotia Centenary Programme est placé sous le Haut Patronage était accueillie à son tour par Lord Provost qui lui présentait S.A.S. le Prince Albert et quelques personnalités avant que ne commence la visite de l'exposition.

Des conservateurs et des géographes présentaient à Leurs Altesses, différents aspects de l'exposition. Lord Wilson invitait alors la Princesse Royale à prononcer quelques mots et à procéder officiellement à l'ouverture de l'exposition. Puis Lord Wilson invitait le Prince Albert à dire quelques mots à son tour, en sa qualité de parrain de la "Royal Scotia Centenary Programme" :

"Je tiens à remercier Lord Wilson of Tillyorn ainsi que les Administrateurs du Musée National d'Ecosse de m'avoir invité à prendre part à la célébration de l'oeuvre de William Speirs Bruce.

Je suis d'autant plus sensible à cette invitation que William Bruce a collaboré avec le Prince Albert 1er, mon aïeul, lors de plusieurs expéditions en Arctique sur le navire Princesse Alice après leur première rencontre à Tromso en 1898.

Le Prince Albert 1er et William Bruce ont partagé une même passion pour l'Océanographie qui devint aussi une nouvelle science presque simultanément à Monaco et à Edimbourg.

Cette exposition aura le mérite de rétablir William Bruce dans son rôle de grand explorateur polaire pour lequel la recherche était plus importante que l'aventure.

Sans oublier cependant, qu'il fut également un grand sportif qui pratiqua la natation, le ski, et les longues randonnées.

En terminant cette trop courte évocation, je tiens à former des voeux de succès pour cette si intéressante

exposition et à vous remercier pour votre très amical accueil”.

Un déjeuner était ensuite servi dans la “Salle Bute”. A l’issue, le Prince Albert regagnait l’aéroport d’Edimbourg.

---

## DECISION SOUVERAINE

---

Par Décision Souveraine en date du 28 février 2003, S.A.S. le Prince Souverain a nommé, en remplacement de M. Philippe Martel, Mme Sylvie Lakomy, épouse Biancheri, en qualité de Conseiller au sein du Conseil d’Administration de l’Association pour la Gestion du Monaco Danses / Dances Forum.

---

## ORDONNANCES SOUVERAINES

---

*Ordonnance Souveraine n° 15.648 du 28 janvier 2003 portant nomination et titularisation d’un Administrateur au Contrôle Général des Dépenses.*

RAINIER III  
PAR LA GRACE DE DIEU  
PRINCE SOUVERAIN DE MONACO

Vu la loi n° 975 du 12 juillet 1975 portant statut des fonctionnaires de l’Etat ;

Vu Notre ordonnance n° 6.365 du 17 août 1978 fixant les conditions d’application de la loi n° 975 du 12 juillet 1975, susvisée ;

Vu la délibération du Conseil de Gouvernement en date du 23 octobre 2002 qui Nous a été communiquée par Notre Ministre d’Etat ;

**Avons Ordonné et Ordonnons :**

Mlle Muriel SIRI est nommée dans l’emploi d’Administrateur au Contrôle Général des Dépenses et titularisée dans le grade correspondant, à compter du 24 septembre 2002.

Notre Secrétaire d’Etat, Notre Directeur des Services Judiciaires et Notre Ministre d’Etat sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l’exécution de la présente ordonnance.

Donné en Notre Palais à Monaco, le vingt-huit janvier deux mille trois.

RAINIER.

*Par le Prince,  
Le Secrétaire d’Etat :*  
R. NOVELLA.

---

*Ordonnance Souveraine n° 15.649 du 28 janvier 2003 portant nomination et titularisation d’un Agent d’accueil au Service des Parkings Publics.*

RAINIER III  
PAR LA GRACE DE DIEU  
PRINCE SOUVERAIN DE MONACO

Vu la loi n° 975 du 12 juillet 1975 portant statut des fonctionnaires de l’Etat ;

Vu Notre ordonnance n° 6.365 du 17 août 1978 fixant les conditions d’application de la loi n° 975 du 12 juillet 1975, susvisée ;

Vu la délibération du Conseil de Gouvernement en date du 4 septembre 2002 qui Nous a été communiquée par Notre Ministre d’Etat ;

**Avons Ordonné et Ordonnons :**

M. Didier BRAQUETTI est nommé dans l’emploi d’Agent d’accueil au Service des Parkings Publics et titularisé dans le grade correspondant, à compter du 12 août 2002.

Notre Secrétaire d’Etat, Notre Directeur des Services Judiciaires et Notre Ministre d’Etat sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l’exécution de la présente ordonnance.

Donné en Notre Palais à Monaco, le vingt-huit janvier deux mille trois.

RAINIER.

*Par le Prince,  
Le Secrétaire d’Etat :*  
R. NOVELLA.

---

*Ordonnance Souveraine n° 15.650 du 28 janvier 2003 portant nomination et titularisation d’un Agent d’accueil au Service des Parkings Publics.*

RAINIER III  
PAR LA GRACE DE DIEU  
PRINCE SOUVERAIN DE MONACO

Vu la loi n° 975 du 12 juillet 1975 portant statut des fonctionnaires de l’Etat ;

Vu Notre ordonnance n° 6.365 du 17 août 1978 fixant les conditions d'application de la loi n° 975 du 12 juillet 1975, susvisée ;

Vu la délibération du Conseil de Gouvernement en date du 4 septembre 2002 qui Nous a été communiquée par Notre Ministre d'Etat ;

**Avons Ordonné et Ordonnons :**

M. Serge RINALDI est nommé dans l'emploi d'Agent d'accueil au Service des Parkings Publics et titularisé dans le grade correspondant, à compter du 12 août 2002.

Notre Secrétaire d'Etat, Notre Directeur des Services Judiciaires et Notre Ministre d'Etat sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution de la présente ordonnance.

Donné en Notre Palais à Monaco, le vingt-huit janvier deux mille trois.

RAINIER.

*Par le Prince,  
Le Secrétaire d'Etat :*  
R. NOVELLA.

*Ordonnance Souveraine n° 15.658 du 7 février 2003 portant nomination d'un Professeur des écoles dans les établissements d'enseignement.*

RAINIER III  
PAR LA GRACE DE DIEU  
PRINCE SOUVERAIN DE MONACO

Vu la loi n° 975 du 12 juillet 1975 portant statut des fonctionnaires de l'Etat ;

Vu Notre ordonnance n° 6.365 du 17 août 1978 fixant les conditions d'application de la loi n° 975 du 12 juillet 1975, susvisée ;

Vu l'ordonnance souveraine n° 1.730 du 7 mai 1935 rendant exécutoire la Convention franco-monégasque du 28 juillet 1930 sur le recrutement de certains fonctionnaires ;

Vu la délibération du Conseil de Gouvernement en date du 8 janvier 2003 qui Nous a été communiquée par Notre Ministre d'Etat ;

**Avons Ordonné et Ordonnons :**

Mlle Gaëla HUET, Professeur des écoles, placée en position de détachement des Cadres de l'Éducation

Nationale par le Gouvernement de la République Française, est nommée Professeur des écoles dans les établissements d'enseignement, à compter du 1<sup>er</sup> septembre 2002.

Notre Secrétaire d'Etat, Notre Directeur des Services Judiciaires et Notre Ministre d'Etat sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution de la présente ordonnance.

Donné en Notre Palais à Monaco, le sept février deux mille trois.

RAINIER.

*Par le Prince,  
Le Secrétaire d'Etat :*  
R. NOVELLA.

*Ordonnance Souveraine n° 15.659 du 7 février 2003 portant nomination d'un Adjudant à la Compagnie des Sapeurs-Pompiers.*

RAINIER III  
PAR LA GRACE DE DIEU  
PRINCE SOUVERAIN DE MONACO

Vu Notre ordonnance n° 8.017 du 1<sup>er</sup> juin 1984 portant statut des militaires de la Force Publique ;

Vu la délibération du Conseil de Gouvernement en date du 8 janvier 2003 qui Nous a été communiquée par Notre Ministre d'Etat ;

**Avons Ordonné et Ordonnons :**

M. Jean CANU, Premier Maître Marin-Pompier de Marseille, mis en position de service détaché des Cadres du Ministère de la Défense de la République Française, est nommé en qualité d'Adjudant à la Compagnie des Sapeurs-Pompiers, à compter du 1<sup>er</sup> décembre 2002.

Notre Secrétaire d'Etat, Notre Directeur des Services Judiciaires et Notre Ministre d'Etat sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution de la présente ordonnance.

Donné en Notre Palais à Monaco, le sept février deux mille trois.

RAINIER.

*Par le Prince,  
Le Secrétaire d'Etat :*  
R. NOVELLA.



*Ordonnance Souveraine n° 15.701 du 26 février 2003 admettant, sur sa demande, un fonctionnaire à faire valoir ses droits à la retraite anticipée.*

RAINIER III  
PAR LA GRACE DE DIEU  
PRINCE SOUVERAIN DE MONACO

Vu la loi n° 975 du 12 juillet 1975 portant statut des fonctionnaires de l'Etat ;

Vu la loi n° 1.049 du 28 juillet 1982 sur les pensions de retraite des fonctionnaires, des magistrats et de certains agents publics, modifiée ;

Vu Notre ordonnance n° 10.537 du 13 mai 1992 portant nomination d'un Chef de section à l'Office des Téléphones ;

Vu la délibération du Conseil de Gouvernement en date du 5 mars 2002 qui Nous a été communiquée par Notre Ministre d'Etat ;

**Avons Ordonné et Ordonnons :**

M. Daniel DAMAR, ancien Chef de section à l'Office des Téléphones, en position de détachement d'office, est admis, sur sa demande, à faire valoir ses droits à la retraite anticipée, à compter du 16 mars 2003.

Notre Secrétaire d'Etat, Notre Directeur des Services Judiciaires et Notre Ministre d'Etat sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution de la présente ordonnance.

Donné en Notre Palais à Monaco, le vingt-six février deux mille trois.

RAINIER.

*Par le Prince,  
Le Secrétaire d'Etat :*  
R. NOVELLA.

*Ordonnance Souveraine n° 15.704 du 28 février 2003 rendant exécutoire l'Arrangement administratif entre la Principauté de Monaco et la République française pris en application de la Convention du 18 mai 1963 relative à la réglementation des pharmacies et relatif à la coopération pour la mise en oeuvre des actes communautaires en matière de produits de santé, signé à Paris le 26 avril 2002.*

RAINIER III  
PAR LA GRACE DE DIEU  
PRINCE SOUVERAIN DE MONACO

Vu la Constitution ;

Vu la délibération du Conseil de Gouvernement en date du 5 février 2003 qui Nous a été communiquée par Notre Ministre d'Etat ;

**Avons Ordonné et Ordonnons :**

Un Arrangement administratif entre la Principauté de Monaco et la République française pris en application de la Convention du 18 mai 1963 relative à la réglementation des pharmacies et relatif à la coopération pour la mise en oeuvre des actes communautaires en matière de produits de santé ayant été signé à Paris le 26 avril 2002, ledit Arrangement, dont la teneur suit, recevra sa pleine et entière exécution, conformément à son article 4, à compter de l'entrée en vigueur de l'Accord entre la Communauté Européenne et la Principauté de Monaco sur l'application de certains actes communautaires au territoire de la Principauté.

Notre Secrétaire d'Etat, Notre Directeur des Services Judiciaires et Notre Ministre d'Etat sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution de la présente ordonnance.

Donné en Notre Palais à Monaco, le vingt-huit février deux mille trois.

RAINIER.

*Par le Prince,  
Le Secrétaire d'Etat :*  
R. NOVELLA.

**ANNEXE**

à l'ordonnance souveraine n° 15.704 du 28 février 2003 rendant exécutoire l'Arrangement administratif entre la Principauté de Monaco et la République française pris en application de la Convention du 18 mai 1963 relative à la réglementation des pharmacies et relatif à la coopération pour la mise en oeuvre des actes communautaires en matière de produits de santé, signé à Paris le 26 avril 2002.

**Arrangement administratif entre la Principauté de Monaco et la France pris en application de la Convention du 18 mai 1963 relative à la réglementation des pharmacies et relatif à la coopération pour la mise en oeuvre des actes communautaires en matière de produits de santé**

Considérant que depuis la signature le 18 mai 1963 de la Convention entre la Principauté de Monaco et la France relative à la réglementation des pharmacies et



de son avenant du 6 novembre 1981, la réglementation de la pharmacie a profondément évolué sous l'effet notamment de la réglementation européenne ;

Considérant que les dispositions communautaires mises en oeuvre ces dernières années appellent une adaptation des procédures établies préalablement sur la base de la Convention bilatérale susvisée ;

Considérant la négociation en cours entre la Communauté européenne et la Principauté de Monaco d'un accord sur l'application de certains actes communautaires au territoire de la Principauté de Monaco dans les domaines des médicaments à usage humain et vétérinaire, des produits cosmétiques et des dispositifs médicaux ;

Les autorités administratives compétentes des Etats contractants représentées par :

Pour la Partie monégasque :

M. Philippe DESLANDES, Conseiller de Gouvernement pour l'Intérieur ;

Pour la Partie française :

M. Bernard KOUCHNER, Ministre Délégué à la Santé de la République Française,

Arrêtent d'un commun accord, les modalités de coopération administrative franco-monégasque pour la mise en oeuvre de la Convention susvisée, selon les dispositions suivantes :

#### ARTICLE PREMIER.

Le présent arrangement administratif a pour objet de déterminer les conditions techniques de coopération entre les autorités administratives monégasques et françaises dans les domaines des médicaments à usage humain, des produits cosmétiques, des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, pour la mise sur le marché, l'évaluation et le contrôle des produits monégasques et pour l'inspection des établissements de fabrication et de distribution en gros situés sur le territoire monégasque.

Il précise également les conditions de coopération des services administratifs des deux parties en matière de contrôle des activités liées à la transfusion sanguine et à l'hémovigilance.

#### ART. 2.

La Direction de l'Action Sanitaire et Sociale (DASS) et l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) conviennent conjointement des modalités de leur collaboration pour l'application du présent arrangement. Ces modalités sont

décrites dans le protocole d'accord annexé au présent arrangement administratif.

#### ART. 3.

Les Parties se réunissent chaque année afin de préciser, en fonction des nouvelles exigences européennes et en tant que de besoin, les modalités d'application des dispositions figurant dans le protocole d'accord annexé au présent arrangement administratif.

#### ART. 4.

Le présent arrangement administratif prend effet après publication au "Journal Officiel" de la République française, au "Journal de Monaco" et à la date d'entrée en vigueur de l'accord entre la Communauté européenne et la Principauté de Monaco sur l'application de certains actes communautaires au territoire de la Principauté de Monaco.

Il demeure en vigueur aussi longtemps qu'il n'est pas dénoncé par l'une des Parties contractantes avec un préavis de trois mois.

Fait à Paris, le vingt-six avril deux mille deux.

*Le Ministre Délégué à la Santé,*  
B. KOUCHNER

*Le Conseiller  
de Gouvernement  
pour l'Intérieur,*  
P. DESLANDES.

*Ordonnance Souveraine n° 15.706 du 28 février 2003  
autorisant l'émission d'une pièce de 20 € en or.*

**RAINIER III**  
**PAR LA GRACE DE DIEU**  
**PRINCE SOUVERAIN DE MONACO**

Vu la Constitution ;

Vu Notre ordonnance n° 15.185 du 14 février 2002 rendant exécutoire la Convention sous forme d'échange de lettres dénommée "Convention monétaire entre le Gouvernement de la République Française, au nom de la Communauté Européenne, et le Gouvernement de Son Altesse Sérénissime le Prince de Monaco" ;

Vu la délibération du Conseil de Gouvernement en date du 5 février 2003 qui Nous a été communiquée par Notre Ministre d'Etat ;

**Avons Ordonné et Ordonnons :**

## ARTICLE PREMIER.

Notre Trésorerie Générale des Finances est autorisée à émettre des pièces de monnaie de collection de 20 € en or.

## ART. 2.

Le montant de cette émission est fixé à soixante dix mille euros.

## ART. 3.

La composition et les caractéristiques de ces pièces sont les suivantes :

|                  |   |
|------------------|---|
| Forme :          | ronde   |
| Diamètre :       | 21 mm   |
| Tranche :        | lisse   |
| Poids unitaire : | 6.45 g avec une tolérance de + ou - 5°/00       |
| Composition :    | Or 900/1000 avec une tolérance de + ou - 3°/00. |

## ART. 4.

Le type de ces pièces sera conforme au modèle exécuté par M. Pierre JAVAUDIN pour l'avvers et M. Claude LESOT pour le revers.

## ART. 5.

Le pouvoir libératoire de ces pièces est illimité.

## ART. 6.

Notre Secrétaire d'Etat, Notre Directeur des Services Judiciaires et Notre Ministre d'Etat sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution de la présente ordonnance.

Donné en Notre Palais à Monaco, le vingt-huit février deux mille trois.

RAINIER.

*Par le Prince,  
Le Secrétaire d'Etat :*  
R. NOVELLA.

*Ordonnance Souveraine n° 15.707 du 28 février 2003 portant nomination d'un membre du Conseil Musical de la Fondation Prince Pierre de Monaco.*

RAINIER III

PAR LA GRACE DE DIEU  
PRINCE SOUVERAIN DE MONACO

Vu la loi n° 796 du 17 février 1966 créant un établissement public dit "Fondation Prince Pierre de Monaco" ;

Vu la loi n° 918 du 27 décembre 1971 sur les établissements publics ;

Vu Nos ordonnances n° 11.213 du 15 mars 1994, n° 13.153 du 4 août 1997 et n° 14.773 du 13 mars 2001 portant nomination des membres du Conseil d'Administration de la "Fondation Prince Pierre de Monaco" ;

Vu Notre ordonnance n° 15.227 du 7 février 2002 portant nomination des membres du Conseil Musical de la "Fondation Prince Pierre de Monaco" ;

Vu la délibération du Conseil de Gouvernement en date du 5 février 2003 qui Nous a été communiquée par Notre Ministre d'Etat ;

**Avons Ordonné et Ordonnons :**

M. Arvo PART, Compositeur estonien, est nommé, jusqu'au 6 février 2005, membre du Conseil Musical de la "Fondation Prince Pierre de Monaco", en remplacement de M. György LIGETI.

Notre Secrétaire d'Etat, Notre Directeur des Services Judiciaires et Notre Ministre d'Etat sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution de la présente ordonnance.

Donné en Notre Palais à Monaco, le vingt-huit février deux mille trois.

RAINIER.

*Par le Prince,  
Le Secrétaire d'Etat :*  
R. NOVELLA.

*Ordonnance Souveraine n° 15.708 du 28 février 2003 portant nomination d'un membre du Tribunal du Travail.*

RAINIER III

PAR LA GRACE DE DIEU  
PRINCE SOUVERAIN DE MONACO

Vu la loi n° 446 du 16 mai 1946 portant création du Tribunal du Travail, modifiée ;

Vu Notre ordonnance n° 3.851 du 14 août 1967 relative à la désignation des membres du Tribunal du Travail ;

Vu la délibération du Conseil de Gouvernement en date du 5 février 2003 qui Nous a été communiquée par Notre Ministre d'Etat ;

**Avons Ordonné et Ordonnons :**

Est nommé, jusqu'au 3 octobre 2003, membre du Tribunal du Travail, M. Lionel RAUT en remplacement de M. Roger BONELLO, décédé.

Notre Secrétaire d'Etat, Notre Directeur des Services Judiciaires et Notre Ministre d'Etat sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution de la présente ordonnance.

Donné en Notre Palais à Monaco, le vingt-huit février deux mille trois.

RAINIER.

*Par le Prince,  
Le Secrétaire d'Etat :*  
R. NOVELLA.

*Ordonnance Souveraine n° 15.709 du 28 février 2003 portant nomination d'un Chef de Service Adjoint au Centre Hospitalier Princesse Grace (Service de Gynécologie-Obstétrique).*

RAINIER III  
PAR LA GRACE DE DIEU  
PRINCE SOUVERAIN DE MONACO

Vu la loi n° 127 du 15 janvier 1930 constituant l'hôpital en établissement public autonome ;

Vu la loi n° 188 du 18 juillet 1934 sur les fonctions publiques ;

Vu la loi n° 918 du 27 décembre 1971 sur les établissements publics ;

Vu Notre ordonnance n° 5.095 du 14 février 1973 sur l'organisation et le fonctionnement du Centre Hospitalier Princesse Grace, modifiée ;

Vu Notre ordonnance n° 7.928 du 6 mars 1984 portant statut du personnel médical du Centre Hospitalier Princesse Grace ;

Vu Notre ordonnance n° 13.839 du 29 décembre 1998 portant statut des praticiens hospitaliers au Centre Hospitalier Princesse Grace ;

Vu l'avis émis par le Conseil d'Administration du Centre Hospitalier Princesse Grace ;

Vu la délibération du Conseil de Gouvernement en date du 30 janvier 2003 qui Nous a été communiquée par Notre Ministre d'Etat ;

**Avons Ordonné et Ordonnons :**

Le Docteur Jacques RAIGA est nommé Chef de Service Adjoint au sein du Service de Gynécologie-Obstétrique du Centre Hospitalier Princesse Grace.

Cette nomination prend effet à compter du 1<sup>er</sup> juin 2002.

Notre Secrétaire d'Etat, Notre Directeur des Services Judiciaires et Notre Ministre d'Etat sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution de la présente ordonnance.

Donné en Notre Palais à Monaco, le vingt-huit février deux mille trois.

RAINIER.

*Par le Prince,  
Le Secrétaire d'Etat :*  
R. NOVELLA.

*Ordonnance Souveraine n° 15.710 du 28 février 2003 portant nomination d'un Administrateur au Ministère d'Etat (Département des Finances et de l'Economie).*

RAINIER III  
PAR LA GRACE DE DIEU  
PRINCE SOUVERAIN DE MONACO

Vu la loi n° 975 du 12 juillet 1975 portant statut des fonctionnaires de l'Etat ;

Vu Notre ordonnance n° 6.365 du 17 août 1978 fixant les conditions d'application de la loi n° 975 du 12 juillet 1975, susvisée ;

Vu Notre ordonnance 15.624 du 27 décembre 2002 portant nomination d'un Attaché de direction au Secrétariat Général du Conseil National ;

Vu la délibération du Conseil de Gouvernement en date du 30 janvier 2003 qui Nous a été communiquée par Notre Ministre d'Etat ;

**Avons Ordonné et Ordonnons :**

Mme Ludmilla BLANCHI, épouse DURAND, Attaché de direction au Secrétariat Général du Conseil

National, est nommée en qualité d'Administrateur au Ministère d'Etat (Département des Finances et de l'Economie).

Cette nomination prend effet le 3 février 2003.

Notre Secrétaire d'Etat, Notre Directeur des Services Judiciaires et Notre Ministre d'Etat sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution de la présente ordonnance.

Donné en Notre Palais à Monaco, le vingt-huit février deux mille trois.

RAINIER.

*Par le Prince,  
Le Secrétaire d'Etat :*  
R. NOVELLA.

*Ordonnance Souveraine n° 15.711 du 3 mars 2003 fixant les portions saisissables ou cessibles des rémunérations, traitements et arrérages annuels.*

RAINIER III  
PAR LA GRACE DE DIEU  
PRINCE SOUVERAIN DE MONACO

Vu les articles 502 et 503 du Code de procédure civile ;

Vu la délibération du Conseil de Gouvernement en date du 12 février 2003 qui Nous a été communiquée par Notre Ministre d'Etat ;

**Avons Ordonné et Ordonnons :**

ARTICLE PREMIER.

Les rémunérations, traitements et arrérages annuels visés à l'article 503 du Code de procédure civile, sont saisissables ou cessibles jusqu'à concurrence :

- du vingtième, sur la portion inférieure ou égale à 3.060 € ;
- du dixième, sur la portion supérieure à 3.060 € et inférieure ou égale à 6.030 € ;
- du cinquième, sur la portion supérieure à 6.030 € et inférieure ou égale à 9.040 € ;
- du quart, sur la portion supérieure à 9.040 € et inférieure ou égale à 12.010 € ;
- du tiers, sur la portion supérieure à 12.010 € et inférieure ou égale à 14.990 € ;

– des deux tiers, sur la portion supérieure à 14.990 € et inférieure ou égale à 18.010 € ;

– de la totalité, sur la portion supérieure à 18.010 €.

Les seuils déterminés ci-dessus sont majorés d'une somme de 1.140 € par personne à charge du débiteur saisi ou du cédant, sur justification présentée par l'intéressé.

Pour l'application de l'alinéa précédent, sont considérées comme personnes à charge :

1. le conjoint du débiteur, dont les ressources personnelles sont inférieures à un montant fixé par arrêté ministériel ;
2. tout enfant à la charge effective et permanente, au sens de la législation sur les prestations familiales (article 3 de la loi n° 595 du 15 juillet 1954 fixant les régimes des prestations familiales). Est également considéré comme étant à charge tout enfant à qui ou pour le compte de qui le débiteur verse une pension alimentaire ;
3. l'ascendant dont les ressources personnelles sont inférieures à un montant fixé par arrêté ministériel et qui habite avec le débiteur, ou reçoit de celui-ci une pension alimentaire.

ART. 2.

Notre ordonnance n° 15.277 du 4 mars 2002 fixant les portions saisissables ou cessibles des rémunérations, traitements et arrérages annuels est abrogée.

ART. 3.

Notre Secrétaire d'Etat, Notre Directeur des Services Judiciaires et Notre Ministre d'Etat sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution de la présente ordonnance.

Donné en Notre Palais à Monaco, le trois mars deux mille trois.

RAINIER.

*Par le Prince,  
Le Secrétaire d'Etat :*  
R. NOVELLA.

*Ordonnance Souveraine n° 15.712 du 3 mars 2003 relative à la mise sur le marché des médicaments à usage humain.*

RAINIER III  
PAR LA GRACE DE DIEU  
PRINCE SOUVERAIN DE MONACO

Vu la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain ;

Vu la délibération du Conseil de Gouvernement en date du 12 février 2003 qui Nous a été communiquée par Notre Ministre d'Etat ;

**Avons Ordonné et Ordonnons :**

ARTICLE PREMIER.

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé est désignée comme l'autorité compétente au sens de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain.

ART. 2.

En application de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain, toute spécialité pharmaceutique ou tout autre médicament fabriqué industriellement ainsi que tout générateur, trousse ou précurseur, doit faire l'objet, avant sa commercialisation ou sa distribution à titre gratuit, en gros ou au détail sur le territoire monégasque, soit :

- d'une autorisation de mise sur le marché prévue à l'article 12 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain et délivrée par l'autorité compétente désignée à l'article premier de la présente ordonnance, dans les conditions fixées par arrêté ministériel ;

- pour les médicaments homéopathiques visés à l'article 15 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain, d'un enregistrement délivré par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, dans les conditions fixées par arrêté ministériel. L'enregistrement des médicaments homéopathiques peut être refusé, suspendu ou supprimé par l'autorité compétente désignée à l'article premier. Les conditions dans lesquelles interviennent les décisions de refus, de suspension ou de suppression sont déterminées par arrêté ministériel ;

- d'une autorisation temporaire d'utilisation, en application de l'article 14 a) de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain, délivrée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, dans les conditions fixées par arrêté ministériel ;

- d'une autorisation temporaire d'utilisation, en application de l'article 14 b) de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain, délivrée par le Ministre d'Etat, dans les conditions fixées par arrêté ministériel ;

- d'une autorisation d'importation délivrée par le Directeur de l'Action Sanitaire et Sociale, dans les conditions fixées par arrêté ministériel.

ART. 3.

Les conditions de remboursement des médicaments commercialisés à Monaco sont déterminées conformément à la réglementation en vigueur.

ART. 4.

Les prix des médicaments sont arrêtés selon les procédures mises en œuvre par l'autorité compétente à l'occasion de la mise sur le marché des médicaments.

ART. 5.

Notre Secrétaire d'Etat, Notre Directeur des Services Judiciaires et Notre Ministre d'Etat sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution de la présente ordonnance.

Donné en Notre Palais à Monaco, le trois mars deux mille trois.

RAINIER.

*Par le Prince,*  
*Le Secrétaire d'Etat :*  
R. NOVELLA.

*Ordonnance Souveraine n° 15.714 du 3 mars 2003 portant mutation d'un fonctionnaire.*

RAINIER III  
PAR LA GRACE DE DIEU  
PRINCE SOUVERAIN DE MONACO

Vu la loi n° 975 du 12 juillet 1975 portant statut des fonctionnaires de l'Etat ;

Vu Notre ordonnance n° 6.365 du 17 août 1978 fixant les conditions d'application de la loi n° 975 du 12 juillet 1975, susvisée ;

Vu Notre ordonnance n° 13.529 du 25 juin 1998 portant nomination d'une Secrétaire sténodactylographe à la Direction de la Sûreté Publique ;

Vu la délibération du Conseil de Gouvernement en date du 12 février 2003 qui Nous a été communiquée par Notre Ministre d'Etat ;

**Avons Ordonné et Ordonnons :**

Mme Gabrielle MARESCHI, Secrétaire sténodactylographe à la Direction de la Sûreté Publique, est mutée d'office en la même qualité à la Compagnie des Sapeurs-Pompiers, avec effet du 1<sup>er</sup> mars 2003.

Notre Secrétaire d'Etat, Notre Directeur des Services Judiciaires et Notre Ministre d'Etat sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution de la présente ordonnance.

Donné en Notre Palais à Monaco, le trois mars deux mille trois.

RAINIER.

*Par le Prince,  
Le Secrétaire d'Etat :*  
R. NOVELLA.

*Ordonnance Souveraine n° 15.715 du 3 mars 2003 portant nomination d'un Consul honoraire de la Principauté à Boston (Etats-Unis d'Amérique).*

RAINIER III  
PAR LA GRACE DE DIEU  
PRINCE SOUVERAIN DE MONACO

Vu la Constitution ;

Vu l'ordonnance du 7 mars 1878, modifiée, et Notre ordonnance n° 862 du 9 décembre 1953, portant organisation des Consulats ;

Vu Notre ordonnance n° 8.001 du 9 mai 1984, modifiée, portant classification des postes diplomatiques et consulaires à l'étranger ;

**Avons Ordonné et Ordonnons :**

M. John DREW est nommé Consul honoraire de Notre Principauté à Boston (Etats-Unis d'Amérique).

Notre Secrétaire d'Etat, Notre Directeur des Services Judiciaires et Notre Ministre d'Etat sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution de la présente ordonnance.

Donné en Notre Palais à Monaco, le trois mars deux mille trois.

RAINIER.

*Par le Prince,  
Le Secrétaire d'Etat :*  
R. NOVELLA.

*Ordonnance Souveraine n° 15.716 du 3 mars 2003 admettant un fonctionnaire à faire valoir ses droits à la retraite et lui conférant l'honorariat.*

RAINIER III  
PAR LA GRACE DE DIEU  
PRINCE SOUVERAIN DE MONACO

Vu la loi n° 975 du 12 juillet 1975 portant statut des fonctionnaires de l'Etat ;

Vu la loi n° 1.049 du 28 juillet 1982 sur les pensions de retraite des fonctionnaires, des magistrats et de certains agents publics, modifiée ;

Vu Notre ordonnance n° 5.599 du 6 juin 1975 portant nomination du Conservateur du Musée d'Anthropologie Préhistorique ;

Vu la délibération du Conseil de Gouvernement en date du 12 février 2003 qui Nous a été communiquée par Notre Ministre d'Etat ;

**Avons Ordonné et Ordonnons :**

ARTICLE PREMIER.

Mlle Suzanne SIMONE, Conservateur du Musée d'Anthropologie Préhistorique, est admise à faire valoir ses droits à la retraite, à compter du 26 février 2003.

ART. 2.

L'honorariat est conféré à Mlle Suzanne SIMONE.

ART. 3.

Notre Secrétaire d'Etat, Notre Directeur des Services Judiciaires et Notre Ministre d'Etat sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution de la présente ordonnance.

Donné en Notre Palais à Monaco, le trois mars deux mille trois.

RAINIER.

*Par le Prince,  
Le Secrétaire d'Etat :*  
R. NOVELLA.

*Ordonnance Souveraine n° 15.717 du 6 mars 2003 autorisant un Consul honoraire de la République du Chili à exercer ses fonctions dans la Principauté.*

RAINIER III  
PAR LA GRACE DE DIEU  
PRINCE SOUVERAIN DE MONACO

Vu la Commission consulaire en date du 3 juin 2002 par laquelle M. le Président de la République du Chili a nommé M. Philippe RICHON, Consul honoraire de la République du Chili à Monaco ;

**Avons Ordonné et Ordonnons :**

M. Philippe RICHON est autorisé à exercer les fonctions de Consul honoraire de la République du Chili dans Notre Principauté et il est ordonné à Nos Autorités administratives et judiciaires de le reconnaître en ladite qualité.

Notre Secrétaire d'Etat, Notre Directeur des Services Judiciaires et Notre Ministre d'Etat sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution de la présente ordonnance.

Donné en Notre Palais à Monaco, le six mars deux mille trois.

RAINIER.

*Par le Prince,  
Le Secrétaire d'Etat :*  
R. NOVELLA.

*Ordonnance Souveraine n° 15.718 du 7 mars 2003 modifiant l'article 2 de l'ordonnance souveraine n° 8.001 du 9 mai 1984 portant classification des postes diplomatiques et consulaires à l'étranger.*

RAINIER III  
PAR LA GRACE DE DIEU  
PRINCE SOUVERAIN DE MONACO

Vu la Constitution ;

Vu l'ordonnance du 7 mars 1878, modifiée, et Notre ordonnance n° 862 du 9 décembre 1953, portant organisation des Consulats ;

Vu Notre ordonnance n° 8.001 du 9 mai 1984, modifiée, portant classification des postes diplomatiques et

consulaires à l'étranger ;

**Avons Ordonné et Ordonnons :**

L'article 2 de Notre ordonnance n° 8.001 du 9 mai 1984, modifiée, susvisée, est modifié ainsi ;

.....  
\* Suède : Stockholm  
.....

Notre Secrétaire d'Etat, Notre Directeur des Services Judiciaires et Notre Ministre d'Etat sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution de la présente ordonnance.

Donné en Notre Palais à Monaco, le sept mars deux mille trois.

RAINIER.

*Par le Prince,  
Le Secrétaire d'Etat :*  
R. NOVELLA.

*Ordonnance Souveraine n° 15.719 du 7 mars 2003 portant nomination d'un Consul Général honoraire de la Principauté à Stockholm (Suède).*

RAINIER III  
PAR LA GRACE DE DIEU  
PRINCE SOUVERAIN DE MONACO

Vu la Constitution ;

Vu l'ordonnance du 7 mars 1878, modifiée, et Notre ordonnance n° 862 du 9 décembre 1953, portant organisation des Consulats ;

Vu Notre ordonnance n° 8.001 du 9 mai 1984, modifiée, portant classification des postes diplomatiques et consulaires à l'étranger ;

Vu Notre ordonnance n° 13.222 du 5 novembre 1997, portant nomination d'un Consul honoraire de Notre Principauté à Stockholm ;

**Avons Ordonné et Ordonnons :**

M. Olof Carl SJÖSTRÖM est nommé Consul Général honoraire de Notre Principauté à Stockholm (Suède).



Notre Secrétaire d'Etat, Notre Directeur des Services Judiciaires et Notre Ministre d'Etat sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution de la présente ordonnance.

Donné en Notre Palais à Monaco, le sept mars deux mille trois.

**RAINIER.**

*Par le Prince,  
Le Secrétaire d'Etat :*  
**R. NOVELLA.**

## ARRÊTÉS MINISTÉRIELS

*Arrêté Ministériel n° 2003-161 du 3 mars 2003 portant modification de l'arrêté ministériel n° 81-335 du 7 juillet 1981 relatif à la pharmacopée.*

Vu la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain ;

Vu la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire ;

Vu l'arrêté ministériel n° 81-335 du 7 juillet 1981 relatif à la pharmacopée ;

Vu la délibération du Conseil de Gouvernement en date du 12 février 2003 ;

**Arrêtons :**

### ARTICLE PREMIER.

L'article premier de l'arrêté ministériel n° 81-335 du 7 juillet 1981 relatif à la pharmacopée est ainsi modifié :

“Article 1<sup>er</sup> : la pharmacopée est constituée de :

- la nomenclature des drogues, des médicaments simples et composés, des articles officinaux,
- une liste des dénominations communes de médicaments,
- les tableaux de posologie maximale et usuelle des médicaments pour l'adulte et l'enfant,
- des renseignements qui peuvent être utiles au pharmacien pour la pratique pharmaceutique.

La pharmacopée indique les caractères des médicaments, les moyens qui permettent de les identifier, les méthodes d'essai et d'analyse à utiliser pour assurer leur contrôle, les procédés de préparation, de stérilisation, de conservation desdits médicaments ainsi que les règles de leur conditionnement, leurs principales incompatibilités et un ensemble de données qui peuvent être utiles au pharmacien pour leur préparation ou leur délivrance”.

ART. 2.

L'article 3 de l'arrêté ministériel n° 81-335 du 7 juillet 1981 relatif à la pharmacopée est abrogé.

ART. 3.

L'article 4 de l'arrêté ministériel n° 81-335 du 7 juillet 1981 relatif à la pharmacopée est ainsi modifié :

“Article 4 : la pharmacopée applicable est constituée par les textes en vigueur de la pharmacopée européenne et de la pharmacopée française”.

ART. 4.

Le Conseiller de Gouvernement pour l'Intérieur est chargé de l'exécution du présent arrêté.

Fait à Monaco, en l'Hôtel du Gouvernement, le trois mars deux mille trois.

*Le Ministre d'Etat,  
P. LECLERCO.*

*Arrêté Ministériel n° 2003-162 du 3 mars 2003 relatif à l'inspection des établissements pharmaceutiques.*

Vu la loi n° 1.029 du 16 juillet 1980 concernant l'exercice de la pharmacie ;

Vu la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain ;

Vu l'arrêté ministériel n° 81-475 du 29 septembre 1981 relatif à l'inspection des pharmacies et des industries pharmaceutiques ;

Vu la délibération du Conseil de Gouvernement en date du 12 février 2003 ;

**Arrêtons :**

### SECTION I.

#### FONCTIONS DES PHARMACIENS INSPECTEURS

##### ARTICLE PREMIER.

Les pharmaciens inspecteurs qui veillent au respect des dispositions législatives et réglementaires relatives aux médicaments, procèdent, selon une périodicité fixée par le directeur de l'action sanitaire et sociale, à l'inspection des établissements visés à l'article 28 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain.

Les pharmaciens inspecteurs s'assurent notamment que les établissements pharmaceutiques respectent les bonnes pratiques prévues à l'article 8 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain qui les concernent.

Chaque inspection donne lieu à la rédaction d'un rapport qui est transmis au directeur de l'action sanitaire et sociale. Ce rapport est communiqué au pharmacien responsable de l'entreprise pharmaceutique concernée. Ce dernier peut faire valoir ses observations dans un délai de quinze jours à compter de la réception du rapport.

## ART. 2.

Pour l'application de l'article 38 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain, les pharmaciens inspecteurs peuvent procéder aux recherches, opérer d'office des prélèvements d'échantillons et s'il y a lieu effectuer des saisies dans les établissements visés à l'article précédent et, en général dans tous les lieux où sont fabriqués, conditionnés, mis en vente, entreposés en vue de la vente, des produits définis à l'article 5 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain.

## ART. 3.

Seuls les inspecteurs nommés par arrêté ministériel en application de l'article 35 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain peuvent procéder à la recherche et au constat des infractions aux dispositions législatives et réglementaires relatives aux médicaments et produits mentionnés à l'article 5 de la même loi.

Les pharmaciens inspecteurs ainsi nommés prêtent serment devant la Cour d'Appel.

## ART. 4.

Les pharmaciens inspecteurs procèdent aux inspections prévues à l'article premier. Le Directeur de l'Action Sanitaire et Sociale délivre à cette fin une lettre de mission à l'inspecteur monégasque responsable du contrôle. Cette lettre mentionne l'établissement ou le lieu inspecté et le nom du ou des inspecteurs.

## ART. 5.

Lorsqu'un fait susceptible d'entraîner des poursuites pénales est relevé à l'occasion d'une mission d'inspection, le Directeur de l'Action Sanitaire et Sociale en saisit l'autorité judiciaire. Le Ministre d'Etat en est informé.

**SECTION II.**  
**RECHERCHE ET CONSTATATION D'INFRACTIONS PAR**  
**LES PHARMACIENS INSPECTEURS**

**Sous section 1 : Prélèvements d'échantillons**

## ART. 6.

Sauf dans les cas prévus à l'article 11 du présent arrêté, tout prélèvement comporte trois échantillons. L'un est laissé au propriétaire ou détenteur du produit. Le deuxième est destiné à un établissement ou à un organisme compétent pour procéder aux analyses. Le troisième est conservé par l'inspecteur ayant effectué le prélèvement.

Pour les spécialités pharmaceutiques, doivent être également prélevés, le ou les principes actifs entrant dans leur composition en choisissant un lot récemment analysé.

Les prélèvements doivent être effectués de telle sorte que les trois échantillons soient, autant que possible, identiques.

Toutes les mesures nécessaires sont prises pour que le transport des échantillons soit effectué dans des conditions garantissant leur bonne conservation et leur intégrité.

## ART. 7.

Tout prélèvement donne lieu, séance tenante, à la rédaction d'un procès-verbal ou d'un rapport de prélèvement d'échantillons qui comporte les mentions suivantes :

1. les nom, prénom et qualité des pharmaciens inspecteurs auteurs du procès-verbal ou du rapport de prélèvement d'échantillons ;

2. la date, l'heure et le lieu où le prélèvement a été effectué ;

3. les nom, prénom, profession et domicile de la personne chez laquelle le prélèvement a été opéré. Si le prélèvement a lieu en cours de transport, les nom et domicile des personnes identifiées comme étant les expéditeurs et les destinataires ;

4. la quantité de produits prélevés et, s'ils existent, leurs numéros de lots de fabrication ;

5. le numéro d'ordre du prélèvement ;

6. la signature du ou des pharmaciens inspecteurs auteurs du procès-verbal.

Le procès-verbal ou le rapport doit contenir un exposé succinct des circonstances dans lesquelles le prélèvement a été effectué, relier les marques et étiquettes apposées sur les conditionnements primaires ou extérieurs, l'importance du lot de produits échantillonnés, ainsi que toutes les indications jugées utiles pour établir l'authenticité des échantillons prélevés, l'identité du produit et la dénomination exacte sous laquelle ce dernier était détenu ou mis en vente.

Le propriétaire ou détenteur du produit ou, le cas échéant, le représentant de l'entreprise de transport, peut également faire insérer dans le procès-verbal ou rapport toutes les déclarations qu'il juge utiles. Il est invité à signer ledit procès-verbal ou rapport. En cas de refus, mention en est faite par le ou les pharmaciens inspecteurs auteur du procès-verbal ou rapport.

## ART. 8.

Tout échantillon prélevé est mis sous scellés dans les conditions ci-après :

- dans un sachet de prélèvement pré-imprimé fermé par un système d'inviolabilité ;

- dans un conteneur approprié sur lequel est apposée une étiquette de prélèvement. Le conteneur est fermé par un fil noué afin de le clore hermétiquement.

Le sachet de prélèvement pré-imprimé ou l'étiquette de prélèvement est complété par le pharmacien inspecteur.

## ART. 9.

Les prélèvements ne donnent lieu à aucun paiement à la charge de l'Etat.

Une copie du procès-verbal ou du rapport de prélèvement est remise au propriétaire ou au détenteur du produit.

## ART. 10.

Lorsque le propriétaire ou le détenteur du produit refuse de conserver l'échantillon qui lui revient en dépôt, conformément à l'article 6, mention de ce refus est faite dans le procès-verbal ou rapport.

Sous aucun prétexte l'intéressé ne doit modifier l'état de l'échantillon qui lui est confié.

## ART. 11.

Lorsqu'en raison de la qualité ou de la quantité d'un produit, la division en trois échantillons est impossible, l'inspecteur qui effectue le prélèvement place sous scellés, en un échantillon unique, la totalité du produit.

## ART. 12.

Les échantillons accompagnés d'une copie du procès-verbal ou du rapport de prélèvement sont adressés à l'organisme compétent pour effectuer les analyses.

## ART. 13.

Pour l'application de l'article 11 du présent arrêté, lorsqu'en raison des circonstances qui ont provoqué le prélèvement ou de l'aspect de l'échantillon, le ou les inspecteurs auteurs du rapport ou du procès-verbal de prélèvement présume une infraction, l'échantillon accompagné du rapport ou du procès-verbal de prélèvement et de toutes les pièces utiles est adressé au procureur général.

**Sous section 2 : Analyse des échantillons prélevés et suites administratives**

## ART. 14.

Les résultats des analyses et les conclusions du rapport d'analyses sont communiqués aux inspecteurs auteurs du rapport ou du procès-verbal de prélèvement, ainsi qu'à la direction de l'action sanitaire et sociale.

Le propriétaire ou détenteur des produits est informé des résultats des analyses.

## ART. 15.

Si le rapport d'analyses fait apparaître des faits susceptibles d'entraîner des poursuites pénales, il est transmis, accompagné du rapport ou du procès-verbal de prélèvement et du troisième échantillon conservé par l'inspecteur ayant effectué le prélèvement, au procureur général.

**Sous section 3 : Saisies**

## ART. 16.

A la demande des pharmaciens inspecteurs, le président du tribunal de première instance peut ordonner la saisie des produits présentant ou susceptibles de présenter un danger pour la santé.

La demande doit comporter tous les éléments d'information de nature à justifier la saisie.

Les produits saisis sont placés sous scellés et envoyés au procureur général en même temps que le procès-verbal. Si leur envoi immédiat est impossible, ils sont laissés en dépôt au propriétaire ou au détenteur ou, sur son refus, dans un lieu choisi par l'auteur du procès-verbal.

**Sous section 4 : Fonctionnement de l'expertise contradictoire**

## ART. 17.

Le procureur général, s'il estime à la suite du procès-verbal de l'inspecteur ou du rapport de l'établissement ou organisme désigné pour procéder à l'analyse, et au besoin après enquête préalable, qu'une poursuite doit être engagée ou une information ouverte, saisit suivant le cas le tribunal ou le juge d'instruction. S'il y a lieu à expertise, il est procédé conformément aux règles ci-après.

## ART. 18.

Dans le cas où la présomption d'infraction résulte de l'analyse faite par l'établissement ou l'organisme désigné à cet effet, la personne dont la responsabilité peut être mise en cause dans la fraude ou la falsification est avisée par le procureur général qu'elle peut prendre communication du rapport de l'établissement ou de l'organisme désigné et qu'un délai de trois jours francs lui est imparti pour présenter ses observations et pour faire connaître si elle réclame une expertise contradictoire.

## ART. 19.

Lorsque l'expertise a été réclamée ou qu'elle a été décidée par la juridiction d'instruction ou de jugement, il est désigné deux experts, l'un par le juge d'instruction et l'autre par l'intéressé. Un délai est imparti à cet effet par le magistrat instructeur à ce dernier, qui a toutefois le droit de renoncer explicitement à cette désignation et de s'en rapporter aux conclusions de l'expert désigné par le juge. Si l'intéressé, sans avoir renoncé à son droit, n'a pas désigné son expert dans le délai qui lui a été imparti, cet expert est nommé d'office par le juge d'instruction. Le choix de l'expert désigné par l'intéressé est subordonné à l'agrément de la juridiction d'instruction ou de jugement.

L'intéressé peut choisir son expert en dehors des listes officielles, mais s'il use de cette faculté, son choix est subordonné à l'agrément du juge d'instruction.

Les experts doivent être pourvus du diplôme de pharmacien. L'ordonnance ou le jugement les nommant définit leur mission.

## ART. 20.

Après vérification de l'intégrité des scellés, les deux experts sont mis en possession de l'échantillon précédemment conservé par le propriétaire ou le détenteur ainsi que de celui précédemment conservé par l'agent ayant effectué le prélèvement et transmis au procureur général. Le juge d'instruction donne communication aux experts des procès-verbaux de prélèvement ainsi que du rapport de l'établissement ou de l'organisme désigné pour procéder à l'analyse, des ordonnances médicales, des factures, lettres de voiture, pièces de régie et, d'une façon générale, de tous les documents que la personne en cause a jugé utile de produire ou que le juge s'est fait remettre. Il les commet, en outre, à l'expertise de tous les échantillons de comparaison qui ont pu être prélevés administrativement ou qui pourront être prélevés par la suite, sur son ordre. Aucune méthode officielle n'est imposée aux experts, ils opèrent à leur gré, ensemble ou séparément, chacun d'eux étant libre d'employer les procédés qui lui paraissent les mieux appropriés. Toutefois, ils doivent discuter en commun de leurs conclusions et dresser un seul rapport. S'ils sont d'avis différents, ou s'ils ont des réserves à formuler sur des conclusions communes, chacun d'eux indique son opinion ou ses réserves et les motifs à l'appui. Ce rapport est déposé dans le délai fixé par le juge.

## ART. 21.

Si le propriétaire ou le détenteur ne représente pas son échantillon intact dans le délai fixé par le juge d'instruction, il ne doit plus être fait à aucun moment état de cet échantillon. Les deux experts sont, dans ce cas, commis à l'examen d'un échantillon unique. Lorsque, au cours ou à la suite de leurs recherches, les experts sont conduits à présumer qu'une substitution d'échantillons a été opérée, ils sont tenus d'en informer aussitôt le juge d'instruction et de tenir à sa disposition toutes pièces à conviction susceptibles de révéler la substitution.

## ART. 22.

Si les experts sont en désaccord, ils désignent un tiers expert pour les départager. A défaut d'entente pour le choix de ce tiers expert, celui-ci est désigné par le président du tribunal civil.

Le tiers expert peut être choisi en dehors des listes officielles. Il peut n'être pas pourvu du diplôme de pharmacien.

## ART. 23.

Dans le cas prévu à l'article 13 du présent arrêté, le procureur général notifie à l'intéressé que l'échantillon unique va être soumis à l'expertise et l'informe qu'il a trois jours francs pour faire connaître s'il entend user du droit de désigner un expert. Si ce droit est réclamé, il est procédé, dans le délai fixé par le juge d'instruction, à la nomination simultanée tant des deux experts prévus à l'article 19 du présent arrêté que du tiers prévu à l'article 22.

Les trois experts procèdent ensemble à l'examen de l'échantillon unique. Toutefois, il n'est nommé qu'un seul expert si l'intéressé a déclaré, avant l'expiration du délai prévu à l'alinéa précédent, s'en rapporter aux conclusions de l'expert désigné par le juge.

## ART. 24.

Lorsque l'expertise est ordonnée par le tribunal, il y est procédé conformément aux règles de la présente section.

## ART. 25.

Sont abrogés en tant qu'ils concernent l'inspection des établissements pharmaceutiques visés par la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain les articles premier et 2 et 8 à 33 de l'arrêté ministériel n° 81-475 du 29 septembre 1981 relatif à l'inspection des pharmacies et des industries pharmaceutiques.

## ART. 26.

Le Conseiller de Gouvernement pour l'Intérieur est chargé de l'exécution du présent arrêté.

Fait à Monaco, en l'Hôtel du Gouvernement, le trois mars deux mille trois.

*Le Ministre d'État,*  
P. LECLERCQ.

*Arrêté Ministériel n° 2003-163 du 3 mars 2003 relatif à la pharmacovigilance et à la pharmacodépendance en matière de médicament à usage humain et de substances non médicamenteuses.*

Vu la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain ;

Vu l'ordonnance souveraine n° 15.712 du 3 mars 2003 relative à la mise sur le marché des médicaments à usage humain ;

Vu la délibération du Conseil de Gouvernement en date du 12 février 2003 ;

**Arrêtons :**

**SECTION I.**  
**DISPOSITIONS GÉNÉRALES**  
**ARTICLE PREMIER.**

Il est institué, en application des articles 11 et 16 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain, un système de

pharmacovigilance répondant aux conditions ci-après.

La pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effets indésirables des médicaments et produits à usage humain tels que définis par l'article 5 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain.

Les règles de pharmacovigilance définies par le présent arrêté s'appliquent aux médicaments dérivés du sang ou du plasma humains et aux autres médicaments d'origine humaine sous réserve des règles particulières qui leur sont applicables.

## ART. 2.

La pharmacovigilance consiste dans le recueil des informations utiles pour la surveillance des médicaments ou produits et notamment de leurs effets indésirables sur l'homme et l'évaluation scientifique de ces informations.

Ces informations sont mises en rapport avec les données concernant la consommation des médicaments ou produits.

La pharmacovigilance comporte :

- le signalement des effets indésirables mentionnés à l'article Premier ci-dessus et le recueil des informations les concernant ;
- l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de prévention ;

- la réalisation de toutes études et de tous travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments et produits mentionnés à l'article premier du présent arrêté.

La pharmacovigilance tient compte de toute information sur les cas de mauvais usage de médicaments ou produits pouvant avoir une incidence sur l'évaluation de leurs risques et bénéfices.

Elle peut impliquer la recherche et l'analyse des données contenues dans le dossier préclinique d'expérimentation animale ou dans le dossier des essais cliniques d'un médicament ou produit, ainsi que des informations relatives à la fabrication, à la conservation, à la vente, à la délivrance et aux pratiques de consommation, de prescription et d'administration aux patients de ce médicament ou produit.

## ART. 3.

La pharmacovigilance s'exerce :

- pour les médicaments et produits devant faire l'objet d'une autorisation de mise sur le marché, après la délivrance de cette autorisation ;
- pour les médicaments bénéficiant d'une autorisation temporaire d'utilisation, après la délivrance de cette autorisation ;
- pour les médicaments homéopathiques, après leur enregistrement.

## ART. 4.

Les usages abusifs ou dépendances constatées de substances ou plantes ayant un effet psychoactif ainsi que de tout médicament ou autre produit en contenant, à l'exclusion de l'alcool éthylique et du tabac, font l'objet d'une surveillance.

Les cas d'abus de substances médicamenteuses ou non font l'objet d'une information et d'une évaluation sur la pharmacodépendance.

La pharmacodépendance est un ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques d'intensité variable, dans lesquels l'utilisation d'une ou plusieurs substances psychoactives devient hautement prioritaire et dont les caractéristiques essentielles sont le désir obsessionnel de se procurer et de prendre la ou les substances en cause et leur recherche permanente. L'état de dépendance peut aboutir à l'auto-administration de ces substances à des doses produisant des modifications physiques ou comportementales qui constituent des problèmes de santé publique.

#### ART. 5.

Au sens du présent arrêté, constitue :

- un effet indésirable : une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour le rétablissement, la rectification ou la modification d'une fonction physiologique, ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit ;
- un effet indésirable grave : un effet indésirable létal, qui met en danger la vie du patient, ou nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque un handicap ou une incapacité important ou durable ou se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale ;
- un effet indésirable inattendu : un effet indésirable dont la nature, la gravité ou l'effet ne concorde pas avec le résumé des caractéristiques du produit tel qu'annexé à la décision d'autorisation de mise sur le marché ;
- un mésusage de médicaments : une utilisation non conforme aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit tel qu'annexé à la décision d'autorisation de mise sur le marché à l'exclusion de la pharmacodépendance et de l'abus ;
- un abus de substances médicamenteuses ou non : un usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique de ces substances accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives ;
- un abus grave de substances médicamenteuses ou non : un abus létal ou susceptible de mettre la vie en danger, ou susceptible d'entraîner une invalidité ou une incapacité, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation.

### SECTION II. ORGANISATION DE LA SURVEILLANCE

#### ART. 6.

La Direction de l'Action Sanitaire et Sociale, l'autorité compétente désignée à l'article premier de l'ordonnance souveraine n° 15.712 du 3 mars 2003 relative à la mise sur le marché des médicaments à usage humain, les centres de pharmacovigilance et de pharmacodépendance avec lesquels des accords particuliers sont conclus, les membres des professions de santé, les établissements pharmaceutiques et les pharmacies à usage intérieur, sont les acteurs du système de pharmacovigilance et de surveillance de la pharmacodépendance.

#### ART. 7.

Toute entreprise ou organisme exploitant un médicament ou produit visé à l'article 5 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain est soumis aux Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance définies en annexe I du présent arrêté.

#### ART. 8.

Toute entreprise ou organisme exploitant un médicament ou produit visé à l'article 5 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain doit s'assurer les services d'une personne qualifiée, médecin ou pharmacien, responsable de la pharmacovigilance. Le nom de cette personne est communiqué à la Direction de l'Action Sanitaire et Sociale par le pharmacien responsable de l'entreprise.

Cette personne qualifiée est chargée de :

- l'établissement et de la gestion d'un système garantissant que les informations relatives à tous les effets indésirables présumés signalés à l'entreprise ou à l'organisme et aux personnes visées à l'article 26 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain sont rassemblées et traitées de manière à être accessibles au minimum en un endroit précis sur le territoire monégasque ou sur le territoire d'un Etat membre de l'Union européenne ;
- la préparation des déclarations et rapports prévus aux articles 11 et 12 du présent arrêté ;
- garantir que toute demande provenant d'une autorité compétente ayant procédé à la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament ou produit et visant à obtenir les informations complémentaires nécessaires pour l'évaluation des risques et bénéfices que présente ce médicament ou produit, trouve une réponse complète et rapide ;
- fournir aux mêmes autorités compétentes toute autre information présentant un intérêt pour l'évaluation des risques et des bénéfices que présente un médicament ou produit notamment les informations relatives aux études de sécurité après autorisation.

#### ART. 9.

Sur demande motivée de la Direction de l'Action Sanitaire et Sociale ou de l'autorité compétente ayant procédé à la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché, le titulaire de ladite autorisation, la personne qualifiée responsable de la pharmacovigilance, visée à l'article 8, ou le pharmacien responsable de l'entreprise ou de l'organisme exploitant le médicament ou produit, fournit les informations relatives aux effets indésirables et aux cas d'abus graves de ce médicament ou produit.

Sur demande motivée de ces mêmes autorités, il effectue toutes enquêtes et tous travaux concernant les risques d'effets indésirables que ce médicament ou produit est susceptible de présenter.

Les personnes fabricant ou commercialisant des substances ou plantes ayant un effet psychoactif ainsi que tout médicament ou autre produit en contenant, à l'exclusion de l'alcool éthylique et du tabac, doivent, à la demande de la direction de l'action sanitaire et sociale, fournir toutes informations relatives à la pharmacodépendance et aux abus concernant leurs produits ainsi que celles concernant leurs ventes.

#### ART. 10.

Le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché, d'une autorisation temporaire d'utilisation de médicaments ou d'un enregistrement de médicaments homéopathiques, respectivement mentionnés aux articles 12, 14 et 15 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain, se conforme à toutes les dispositions préconisées par les autorités compétentes ayant procédé à l'octroi de ces autorisations tant pour assurer la sécurité

d'emploi des médicaments et produits que pour faire cesser les incidents et accidents qui se sont révélés liés à leur emploi.

**SECTION III.  
OBLIGATIONS DE SIGNALEMENT**

ART. 11.

Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit, ou un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave de substances médicamenteuses ou non, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire, la déclaration immédiate au centre compétent de pharmacovigilance ou au centre compétent en matière d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance.

De même, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit qu'il a délivré ou d'un cas d'abus grave de substances médicamenteuses ou non, doit également en faire la déclaration immédiate au centre compétent de pharmacovigilance ou au centre compétent en matière d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance.

Tout membre d'une profession de santé ayant fait la même constatation peut en informer les mêmes centres.

Les centres compétents sont désignés par le directeur de l'action sanitaire et sociale.

ART. 12.

La personne qualifiée responsable de la pharmacovigilance, visée à l'article 8, ou le pharmacien responsable de l'entreprise ou de l'organisme exploitant un médicament ou produit déclare immédiatement à la Direction de l'Action Sanitaire et Sociale tout effet indésirable grave susceptible d'être dû à ce médicament ou produit qui lui a été signalé, notamment par les personnes visées à l'article 26 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain, ou dont il est raisonnablement censé avoir connaissance.

Les mêmes exigences s'appliquent pour tout cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave de ce médicament ou produit.

En outre, lorsque ce médicament ou produit a accès au marché communautaire, le pharmacien responsable ou la personne visée au premier alinéa du présent article signale immédiatement à l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments et aux autorités compétentes des Etats membres de l'Union européenne dans lesquels le médicament est autorisé tout effet indésirable grave et inattendu présumé survenu, hors de la Principauté de Monaco, sur le territoire d'un Etat tiers à l'Union européenne.

Le pharmacien responsable ou la personne qualifiée responsable de la pharmacovigilance, visée à l'article 8, transmet à la Direction de l'Action Sanitaire et Sociale un rapport présentant la synthèse des informations relatives à l'ensemble des effets indésirables qu'il a déclarés ou qui lui ont été signalés, à l'ensemble des cas d'abus graves qu'il a notifiés et à l'ensemble des informations utiles à l'évaluation des risques et des bénéfices liés à l'emploi des médicaments ou produits exploités par l'entreprise ou l'organisme :

- immédiatement sur demande ;
- semestriellement durant les deux années qui suivent l'autorisation de mise sur le marché du médicament ou produit ou sa modification lorsqu'elle est consécutive à un changement de composants, à de nouvelles indications thérapeutiques ou à de nouveaux modes d'administration ;

- annuellement les trois années suivantes, puis tous les cinq ans.

ART. 13.

Les déclarations visées à l'article 11 sont effectuées sur des formulaires à retirer auprès de la Direction de l'Action Sanitaire et Sociale, établis selon les modèles figurant en annexes II et III du présent arrêté. Ces modèles pourront, en tant que de besoin, être adaptés par la Direction de l'Action Sanitaire et Sociale.

Les rapports de synthèse prévus à l'article 12 sont établis conformément aux recommandations européennes qui leur sont applicables.

ART. 14.

Les obligations de déclaration et de signalement prévues par le présent arrêté s'appliquent sans préjudice des dispositions européennes relatives à la pharmacovigilance des médicaments autorisés par l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments.

ART. 15.

Le Conseiller de Gouvernement pour l'Intérieur est chargé de l'exécution du présent arrêté.

Fait à Monaco, en l'Hôtel du Gouvernement, le trois mars deux mille trois.

*Le Ministre d'État,  
P. LECLERQ.*

**ANNEXE I  
BONNES PRATIQUES DE PHARMACOVIGILANCE**

**SOMMAIRE**

- Introduction
- Glossaire
- Rôle des professionnels de santé
- Rôle des autorités compétentes
- Rôle du responsable de la mise sur le marché d'un médicament
- \* Procédure d'enquête de pharmacovigilance
- \*\* Bonnes pratiques de publication

**INTRODUCTION**

Le système de pharmacovigilance se caractérise par :

- des relations entre les structures intéressées afin de favoriser les échanges d'informations,
- l'emploi, par tous les spécialistes du médicament concernés par la pharmacovigilance, d'une méthode d'imputabilité commune imposant de facto un contrôle de qualité des informations recueillies de façon à pouvoir établir un score évaluant la relation de causalité entre un événement indésirable et un ou des traitements médicamenteux,
- la centralisation et l'évaluation de l'ensemble de ces données afin d'envisager les mesures à prendre et de prévenir la survenue

d'effets indésirables liés aux médicaments ou de diminuer leur gravité.

L'objectif de la définition de principes de Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance est de déterminer les rôles des professionnels de santé, des autorités et du responsable de la mise sur le marché du médicament, contribuant ainsi à la mise en place d'un système d'assurance de qualité en pharmacovigilance.

## GLOSSAIRE

### ABUS

Utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente de médicaments, non conforme aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit ou à l'usage médical habituel.

### ALERTE

Succession ou nombre inhabituel de notifications ou de publications à une structure de pharmacovigilance, informant d'un danger possible avec un médicament ou une classe médicamenteuse.

### BONNES PRATIQUES DE PHARMACOVIGILANCE

Ensemble de recommandations destinées à garantir :

- l'authenticité et la qualité des données recueillies en pharmacovigilance, permettant d'évaluer à tout instant les risques liés aux médicaments,

- la confidentialité des informations sur l'identité des personnes ayant présenté ou notifié des effets indésirables, des abus ou des mésusages de médicaments.

### CONFIDENTIALITÉ

Respect du secret de l'identité de la personne pour laquelle un effet indésirable a été notifié à une structure de pharmacovigilance, qui s'étend à toute information à caractère personnel ou médical la concernant. Si les procédures d'audit exigent l'inspection de ces données, seule une personne dûment autorisée peut y avoir accès. Toute information permettant d'identifier une personne doit rester confidentielle.

### DEMANDE DE RENSEIGNEMENT

Question posée à une structure de pharmacovigilance. La question peut être d'ordre général ou concerner la survenue d'un possible effet indésirable chez une personne. Dans ce dernier cas, s'il y a lieu, un suivi de la demande de renseignements est fait, afin de constituer un dossier de pharmacovigilance qui, une fois complété, deviendra une notification.

### DOCUMENT SOURCE

Tout document original en rapport avec un dossier de pharmacovigilance, notamment rapport de conversation téléphonique, courrier initial du notificateur, note interne en provenance du visiteur médical, fiche de pharmacovigilance remplie par le notificateur ou une personne chargée de la pharmacovigilance, copies d'examen complémentaires ou de comptes rendus d'hospitalisation, courrier initial, relance, conclusion, fiches de transmission, traductions de la fiche, impressions des saisies informatiques (notices, résumés, tableaux) concernant le dossier.

### ENQUÊTE

Travail d'évaluation réalisé à la demande des autorités compétentes, sous la responsabilité d'un centre de pharmacovigilance, en collaboration avec les responsables de pharmacovigilance industriels concernés chaque fois qu'il existe des raisons de penser qu'un risque médicamenteux doit être évalué ou réévalué.

### ÉVÉNEMENT INDÉSIRABLE

Toute manifestation indésirable survenant chez une personne pendant un traitement, qu'elle soit considérée ou non, comme liée à des médicaments.

### FICHE DE RECUEIL D'EFFET INDÉSIRABLE

Document rempli par le notificateur et comportant l'ensemble des données nécessaires à la constitution d'un dossier de notification. La fiche peut également être remplie par un responsable de pharmacovigilance.

### IMPUTABILITÉ

Analyse, au cas par cas, du lien de causalité entre la prise d'un médicament et la survenue d'un événement indésirable. Il s'agit d'une analyse individuelle pour une notification donnée qui ne peut prétendre étudier le potentiel de dangerosité du médicament dans l'absolu ou l'importance du risque induit par ce médicament dans une population.

Les méthodes d'imputabilité servent à harmoniser et standardiser la démarche d'imputation, à la rendre reproductible d'un évaluateur à l'autre. Elles reposent, soit sur des approches de type arbre de décision ou algorithme, soit sur une approche de type probabilités conditionnelles, telles que les méthodes utilisant le théorème de Bayes. Une méthode officielle (Bulletin Officiel français du ministère chargé de la santé 84/50, janvier 1985) doit être utilisée, y compris pour les responsables de la mise sur le marché dans le cadre de la déclaration obligatoire. Elle combine trois critères "chronologiques" et trois critères "sémiologiques" et est accompagnée d'un score bibliographique.

### INSTANCES COMMUNAUTAIRES ET INTERNATIONALES

Organismes compétents auxquels doit être transmise réglementairement, lorsque les médicaments ou produits ont accès au marché communautaire, toute information pertinente en matière de pharmacovigilance. Il s'agit du Comité des spécialités pharmaceutiques (Agence européenne du médicament), des Etats membres de l'Union européenne et de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

### INTENSITÉ

L'intensité d'un effet peut s'apprécier selon trois qualificatifs :

- faible : n'affecte pas l'activité quotidienne habituelle du patient,

- moyen : perturbe l'activité quotidienne habituelle du patient,

- fort : empêche l'activité quotidienne habituelle du patient.

### NOTIFICATEUR

Tout professionnel de santé ayant constaté un effet indésirable présumé d'un médicament et assurant sa déclaration.

### NOTIFICATION

Transmission de l'effet indésirable présumé d'un médicament à la structure de pharmacovigilance désignée. Elle doit comporter au minimum : un notificateur identifiable, un patient identifiable, un ou des médicaments suspects, un ou des effets suspects.

Lorsque cette notification émane d'un non prescripteur, des informations complémentaires sont recherchées auprès du prescripteur ou du médecin traitant.



## NOTIFICATION VALIDÉE

Une notification est dite validée, lorsqu'elle est confirmée par écrit par le notificateur ou établie à partir des éléments originaux du dossier clinique.

## RAPPORT PÉRIODIQUE

Synthèse accompagnant la déclaration obligatoire des effets indésirables présumés, effectuée par des responsables de la mise sur le marché du médicament concerné.

Elle doit comporter notamment, pour la période de référence :

- le nombre total de notifications signalées,
- le nombre de notifications en fonction de la nature de l'effet indésirable présumé,
- le nombre et la description ou les caractéristiques des effets indésirables graves,
- le caractère de nouveauté des effets en matière de nature, fréquence, gravité,
- les facteurs favorisant éventuellement la survenue ou la gravité des effets,
- une analyse spécifique des notifications survenues à l'étranger permettant de situer ces informations par rapport aux données nationales existantes,
- toute proposition susceptible de diminuer le risque ou la gravité des effets signalés,
- le nombre d'unités distribuées ainsi que tout élément permettant d'estimer le nombre de patients exposés,
- un recueil de publications relatives à la pharmacovigilance des médicaments concernés.

## RESPONSABLE DE LA MISE SUR LE MARCHÉ

Personne physique ou morale responsable de la mise à disposition, à titre onéreux ou gratuit, d'un médicament qu'il s'agisse d'une spécialité pharmaceutique ou de toute autre catégorie de médicament.

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT (RCP)

Résumé standard pour tout produit ayant une autorisation de mise sur le marché. Il correspond à l'information destinée aux professionnels de santé.

## RÔLE DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

1. Notifier le plus rapidement possible :

- toute présomption d'effets indésirables graves ou inattendus, en rapport avec l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments,
- toute observation d'abus ou de mésusage et,
- tout autre effet qu'il juge pertinent de déclarer.

2. Répondre aux demandes du destinataire de la notification en confirmant et complétant celle-ci par écrit, notamment si elle a été transmise oralement ou par téléphone, afin de documenter l'observation initiale.

3. Conserver les documents concernant l'effet indésirable présumé afin de permettre, en cas de nécessité, de compléter les informations précédemment transmises.

4. Coopérer avec les structures de pharmacovigilance, notamment dans le cadre d'enquêtes particulières.

5. Se tenir informé et tenir compte dans sa pratique professionnelle des données de tolérance des médicaments qu'il prescrit, dispense ou administre.

## RÔLE DES AUTORITÉS COMPÉTENTES

### Préambule

Les autorités compétentes, en vertu des missions qui leur sont dévolues, veillent à la sécurité de l'emploi des médicaments et contribuent à leur bon usage, dans le cadre de la protection de la santé publique et de l'information des professionnels de santé.

Ces missions sont assurées conformément à la réglementation en vigueur.

### Rôle de la direction de l'action sanitaire et sociale

1. Disposer des informations sur les effets indésirables présumés des médicaments, quelle qu'en soit la source, et tout particulièrement émanant des responsables de la mise sur le marché des médicaments, du Comité des spécialités pharmaceutiques, des Etats membres de l'Union européenne ainsi que de l'Organisation Mondiale de la Santé, susvisés.

2. Veiller à ce que toute présomption d'effet indésirable grave survenu sur le territoire national et portée à son attention, soit enregistrée et communiquée immédiatement, et au plus tard dans les quinze jours à compter de la date de réception de l'information, à l'Agence européenne du médicament et au responsable de la mise sur le marché des médicaments.

3. Evaluer ces informations en s'entourant notamment de toute participation qualifiée et promouvoir toute évaluation permettant la compréhension des effets indésirables présumés.

4. Veiller à ce que les données recueillies soient, dans toute la mesure du possible, conformes aux Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance.

5. Apprécier l'opportunité de toute demande d'enquête émanant du responsable de la mise sur le marché des médicaments, du Comité européen des spécialités pharmaceutiques précité ou de toute autre origine et prendre toute mesure nécessaire pour leur réalisation.

6. Prendre les mesures qui s'imposent au vu des avis émis et s'assurer de leur application.

7. Transmettre, dans les meilleurs délais, toute mesure prise en matière de pharmacovigilance :

- aux responsables de la mise sur le marché des médicaments,
- au centre désigné de pharmacovigilance,
- aux professionnels de santé, en concertation avec le responsable de la mise sur le marché des médicaments,
- aux instances communautaires et internationales.

8. Etablir les modalités de communication avec la presse professionnelle ou les médias grand public, le cas échéant.

9. Promouvoir l'information et la formation en pharmacovigilance.

### Rôle du centre désigné de pharmacovigilance

1. Recueillir et enregistrer toute notification d'effet indésirable présumé provenant de quelque source que ce soit et tout particulièrement d'un professionnel de santé ou d'un responsable de la mise sur le marché des médicaments. La circulation de ces informations devra respecter la confidentialité de l'identité du patient concerné ainsi que celle du notificateur.

2. Documenter toutes les notifications selon des moyens et des délais appropriés à la gravité ou au caractère de nouveauté de l'effet indésirable présumé ; enregistrer toute information relative à une prise de médicaments lors de l'allaitement ou de la grossesse et assurer un suivi afin de connaître l'issue de toute grossesse ; déclarer, dans les meilleurs délais, les effets graves à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

3. Valider, autant que possible, les données en vérifiant leur authenticité et leur cohérence avec les documents originaux accessibles.

4. Evaluer le lien de causalité entre les médicaments et l'apparition des effets indésirables présumés selon la méthode d'imputabilité officielle et informer le notificateur des conclusions.

5. Effectuer la saisie informatique de toutes les notifications validées.

6. Archiver toutes les notifications recueillies.

7. Coopérer avec le responsable de la mise sur le marché des médicaments en particulier en cas d'effets indésirables présumés, graves et inattendus, et dans les cas où tous deux ont reçu la même notification.

8. Assurer une mission de renseignement sur les effets indésirables des médicaments pour les professionnels de santé, tenir un registre des demandes de renseignements et consigner les réponses.

9. Conduire, en tant que rapporteur désigné par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, les enquêtes et études demandées par celle-ci.

10. Assurer le secret professionnel et traiter avec la réserve nécessaire toute information non encore validée. Chaque centre ne peut disposer librement que de ses propres données.

11. Participer, autant que de besoin, à la formation des professionnels de santé en matière de pharmacovigilance.

12. Promouvoir les actions d'information et de formation, contribuer au progrès scientifique en améliorant les méthodes de pharmacovigilance ainsi que la connaissance et la compréhension de la nature et des mécanismes des effets indésirables des médicaments.

13. Disposer de procédures et de techniques de contrôle de qualité, ainsi que de procédures opérationnelles standardisées relatives à la pharmacovigilance constituant les éléments référentiels d'audits réguliers.

Rôle du responsable de la mise sur le marché d'un médicament

1. Désigner à l'autorité compétente un responsable permanent et qualifié en pharmacovigilance dont les missions principales sont de :

- recueillir, gérer et évaluer les informations relatives aux effets indésirables présumés, mésusages et abus de ce médicament,

- centraliser les données, notamment sur les ventes et l'usage de ce médicament, nécessaires en particulier à la rédaction des rapports périodiques,

- être le correspondant des autorités compétentes pour les problèmes concernant la sécurité d'emploi de ce médicament, notamment transmettre les notifications d'effets indésirables et établir des rapports périodiques selon la réglementation en vigueur,

- évaluer les risques liés à l'usage de ce médicament compte tenu de ses avantages et des alternatives thérapeutiques.

2. S'assurer de la mise en œuvre des moyens nécessaires pour :

- enregistrer tout signalement, y compris les abus et mésusages, provenant d'un professionnel de la santé et parvenu directement ou par un employé de la firme. Le traitement informatique des données sur les effets indésirables présumés est recommandé,

- enregistrer toute information relative à une prise de médicaments lors de l'allaitement ou de la grossesse et assurer un suivi afin de connaître l'issue de toute grossesse,

- documenter particulièrement tous les cas graves ou inattendus,

- valider dans la mesure du possible les données par rapport aux documents originaux accessibles,

- évaluer le lien de causalité entre ce médicament et l'apparition des événements indésirables présumés, obligatoirement selon la méthode d'imputabilité officielle, et informer le notificateur des conclusions,

- conserver tout élément relatif au recueil et à la documentation du cas signalé, toute information, y compris orale, doit être datée, consignée par écrit et archivée,

- estimer l'incidence de survenue des effets indésirables présumés et rechercher des facteurs de risque,

- garantir le respect de la confidentialité de l'identité des patients et des notificateurs,

- vérifier la sécurité des moyens de stockage et de transmission des données, en particulier, informatiques,

- déclarer, aux autorités de santé qui l'exigent, les effets indésirables, graves et/ou inattendus, dans les délais prévus par la législation ou la réglementation en vigueur,

- coopérer avec les autorités compétentes dans le cadre d'une enquête de pharmacovigilance, en mettant en commun les données utiles à l'évaluation des bénéfices et des risques de ce médicament et tout particulièrement les données sur les effets indésirables, les ventes et l'usage de celui-ci.

3. Coopérer avec le centre désigné de pharmacovigilance, en particulier, en cas d'effets indésirables graves et inattendus, et dans les cas où tous deux ont reçu la notification du même cas.

4. Former les délégués médicaux sur la législation, les méthodes et le but de la pharmacovigilance ainsi que sur leur rôle dans la transmission des informations.

5. Etre en mesure de renseigner les professionnels de la santé sur l'utilisation et la tolérance de ses médicaments.

6. Promouvoir l'information sur la sécurité d'emploi de ses médicaments.

7. Disposer de procédures et de techniques de contrôle de qualité ainsi que de procédures opérationnelles standardisées relatives à la pharmacovigilance constituant les éléments référentiels d'audits réguliers.

#### \* PROCÉDURE D'ENQUÊTE DE PHARMACOVIGILANCE

##### OBJECTIF D'UNE ENQUÊTE

Réalisée dans la perspective d'éventuelles mesures techniques et administratives destinées à prévenir, réduire ou supprimer un risque médicamenteux, l'enquête a pour but l'évaluation de ce risque. Cette évaluation est prise en compte par les autorités compétentes et/ou par le ou les responsables de la mise sur le marché du médicament lors d'une évaluation ou d'une réévaluation du "rapport bénéfice-risque" du médicament.

### 1. Circonstances d'ouverture d'une enquête

A la suite d'une alerte nationale ou internationale, l'ouverture d'une enquête peut être décidée par le directeur de l'action sanitaire et sociale. Cette enquête peut également faire partie d'une enquête coopérative européenne.

Les objectifs de l'enquête doivent être définis et notamment :

- les motifs de l'enquête,
- le type d'effets indésirables concernés,
- les spécialités et les formes concernées (toutes ou non),
- ainsi que le nom du responsable de l'enquête.

### 2. Déroulement de l'enquête

Un rapporteur est désigné. Il rassemble, valide et analyse les données dans le but d'évaluer le risque lié à l'usage du ou des médicaments concernés. Il recherche et identifie les facteurs de risque et justifie les propositions visant à diminuer ou à supprimer le risque. Il coordonne le travail des centres associés.

Dès l'ouverture de l'enquête, le responsable concerné de la mise sur le marché prend immédiatement contact avec le rapporteur qui fixe le rythme et la date des réunions au cours desquelles l'ensemble des notifications est analysé. Lors de la première réunion, sont définis le champ de l'enquête, la période couverte et le domaine géographique de la collecte des notifications. Dans un premier temps, la méthodologie à utiliser, en particulier en matière d'analyse, est définie de façon à être adaptée au sujet de l'enquête. Le responsable de l'enquête, en concertation avec le responsable de la mise sur le marché, peut :

- être amené à définir les notifications à considérer,
- prévoir la façon dont les effets et tout particulièrement ceux qui sont par nature irréversibles seront triés et imputés, selon que d'autres causes possibles auront ou non été éliminées,
- décider, si nécessaire, de la forme d'un document qui permette la saisie écrite et éventuellement informatique d'une observation comportant tous les examens nécessaires au diagnostic différentiel (afin de simplifier le travail ultérieur d'imputation),
- préciser au responsable de la mise sur le marché du médicament, les données (en dehors des observations de pharmacovigilance) nécessaires à l'enquête.

### 3. Collecte des données

Le centre désigné de pharmacovigilance et le responsable de la mise sur le marché du médicament rassemblent toutes les notifications collectées, avec le maximum d'information possible, et les transmettent au responsable de l'enquête. Ces données sont mises en commun. Tout échange d'observations respectera l'anonymat.

### 4. Evaluation et imputation des observations recueillies

Un travail commun avec plusieurs responsables de la mise sur le marché du médicament est possible s'ils en donnent leur accord écrit.

D'emblée, l'existence de doublons est recherchée : observations recueillies par un ou plusieurs centres et également par un ou plusieurs responsables de la mise sur le marché d'un médicament.

Pour le travail d'imputabilité, le rapporteur et le responsable de la mise sur le marché peuvent chacun s'adjoindre le concours d'un ou plusieurs experts, spécialistes du ou des domaines concernés, dont ils indiquent les coordonnées à la direction de l'action sanitaire et sociale.

Les observations sont imputées en commun et, dans la mesure du possible, un consensus est recherché sur l'imputabilité de chaque observation en prenant pour base la méthode officielle d'imputabilité et les avis des experts choisis.

La synthèse de ce travail figure dans le rapport final.

### 5. Recherche d'éléments complémentaires

Le responsable de l'enquête peut demander aux responsables de la mise sur le marché du médicament les éléments complémentaires et pertinents suivants :

- les données pré-cliniques (toxicologie animale, ciné-tique, analytique),
- les résultats des essais pré-A.M.M.,
- les résultats des essais post-A.M.M.,
- les notifications pertinentes venant d'autres pays,
- les publications faites sur le domaine,
- les chiffres de vente annuels, mensuels et/ou par région ou par pays, les données sur l'usage du médicament ou toutes autres données pouvant aider à apprécier l'importance du risque.

D'autres éléments peuvent être demandés par la direction de l'action sanitaire et sociale, sur justification écrite du responsable de l'enquête.

### 6. Définition du profil particulier de l'effet indésirable et recherche de facteurs de risques

Un profil des effets est dressé d'une part, à partir des notifications dont l'imputabilité est la plus élevée (vraisemblable et plausible) et, d'autre part, à partir de l'ensemble des notifications.

Sont notamment étudiés :

- les caractéristiques cliniques et biologiques de l'effet indésirable,
- la posologie,
- le délai d'apparition,
- l'évolution,
- le délai de régression après l'arrêt,
- l'intensité des effets,
- la gravité,
- les caractéristiques particulières des personnes concernées (sexe, âge, terrain génétique, pathologie traitée, ...), dans la mesure du possible, par rapport à celles de l'ensemble des personnes traitées,
- les mécanismes possibles,
- les facteurs de risques possibles.

A l'issue de ce travail, sont dégagés les arguments (atypies cliniques, évolution du nombre de notifications survenues, répartition géographique et statistiques diverses) qui plaident en faveur ou non du rôle causal du médicament.

### 7. Tentative d'estimation d'une incidence

A moins de disposer de données épidémiologiques plus précises, l'incidence des "notifications" est estimée par rapport au "nombre de traitements vendus exprimé en jours de traitement". Si nécessaire, cette estimation est complétée en fonction des différents

degrés d'imputabilité et de gravité.

Chaque fois que cela est possible, sont évalués :

- le nombre de cas réellement survenus,
- le nombre de personnes traitées,
- les caractéristiques de l'utilisation des médicaments (durée de prescription, indication, posologie).

#### 8. Recherche de points de comparaison

Avec l'aide du responsable de la mise sur le marché, le responsable de l'enquête recherche les données permettant de situer le risque observé ou estimé par rapport à d'autres risques de médicaments de la même classe thérapeutique ou pharmacologique, par rapport à d'autres thérapeutiques ou à l'absence de thérapeutique.

#### 9. Fin de l'enquête

L'enquête doit être réalisée dans les délais prévus lors de son ouverture. Toute prolongation doit être motivée.

#### 10. Rapport final

Un rapport "commun" est rédigé par le responsable de l'enquête et agréé par le responsable de la mise sur le marché concerné résumant les constatations et les réflexions menées sur les différents points cités plus haut.

Si un tel consensus n'est pas atteint, le rapporteur en fera état dans ce qui sera alors son rapport personnel, non consensuel.

Ce rapport confidentiel doit donner une vue synthétique, rapide du problème et des observations, avec leurs éléments essentiels chronologiques et sémiologiques, les doses, les médicaments associés avec leur imputabilité. Les observations sont présentées sous forme de tableaux.

La publication des données de l'enquête est soumise au responsable de la mise sur le marché du médicament et subordonnée à l'accord du directeur de l'action sanitaire et sociale.

### \*\* BONNES PRATIQUES DE PUBLICATION

#### 1. Principes généraux

Les bonnes pratiques de publication sont destinées aux auteurs des publications d'effets indésirables associés à l'usage, au mésusage ou à l'abus d'un ou plusieurs médicaments ainsi qu'aux responsables éditoriaux (rédacteur, comité de lecture) des revues médicales, afin d'assurer, dans une optique de santé publique, une qualité optimale de ces publications.

Elles s'appliquent aux articles ainsi qu'aux communications orales ou par affiche.

#### 2. Rôle des auteurs de publications

1) S'astreindre à diffuser rapidement les informations pertinentes dont ils disposent sous forme de publications de bonne qualité, qu'ils soient professionnels de santé, responsable de la mise sur le marché ou autorité compétente.

2) Déclarer préalablement aux autorités compétentes les effets graves ou inattendus et, de façon plus générale, signaler, avant parution, les publications à leur attention, ainsi qu'à celle du responsable de la mise sur le marché du médicament concerné.

3) Mettre sur demande à la disposition des responsables éditoriaux tous les éléments permettant d'assurer l'authenticité des données.

4) Indiquer, dans le titre de la publication, l'effet indésirable et le médicament suspect.

5) Inclure dans la publication les éléments permettant d'évaluer l'observation de façon optimale :

– la description des caractéristiques du sujet concerné : âge, sexe, antécédents et maladies en cours,

– la description de l'effet indésirable présumé : date de survenue, éléments cliniques et biologiques du diagnostic positif, évolution en précisant la durée du suivi, gravité appréciée selon les critères internationaux,

– la description des médicaments suspectés et associés : dénomination commune internationale, nom de spécialité, forme pharmaceutique, indication(s), posologie(s), dates de prise et d'arrêt éventuels,

– les données permettant d'évaluer le lien de causalité, les délais d'apparition de l'effet, les effets de l'arrêt et de la réadministration éventuelle du médicament suspecté, les éléments cliniques ou biologiques évocateurs du rôle possible du médicament impliqué,

– les diagnostics non médicamenteux envisagés et les éléments permettant de les éliminer,

– les éléments bibliographiques permettant l'évaluation de l'originalité de l'observation.

L'absence d'un ou plusieurs éléments ci-dessus est acceptable uniquement dans le cas des publications d'effets graves et inattendus, à condition qu'elle soit justifiée.

La publication de séries de cas doit permettre la même analyse que les cas individuels. Si leur nombre interdit la publication détaillée de chaque observation, un tableau en présente les données les plus importantes (âge, sexe, délai d'apparition et nature de l'effet indésirable, évolution après l'arrêt), en sachant que l'ensemble des éléments ci-dessus doit être disponible sur demande des responsables éditoriaux.

6) Souligner, en cas de publication de séries de cas, les divers arguments communs aux différentes observations en faveur d'une relation causale et de l'identification de facteurs de risques ; rapporter, dans la mesure du possible, le nombre de cas à la consommation du médicament suspecté dans la population concernée en indiquant l'origine de l'information.

7) Justifier le libellé précis du titre, en particulier l'éventuelle relation de causalité et les conclusions par les faits rapportés et par une discussion rigoureuse.

#### 3. Rôle des responsables éditoriaux

1) Favoriser la publication rapide des effets indésirables graves et a fortiori inattendus.

2) S'assurer, préalablement à l'acceptation, que les auteurs ont bien notifié les effets graves ou inattendus aux autorités compétentes. La date de notification figurera sur la publication, au même titre que la date de réception du manuscrit.

3) Soumettre les publications à un comité de lecture disposant d'une personne qualifiée en pharmacovigilance.

4) Communiquer le projet de publication au responsable de la mise sur le marché du médicament concerné et offrir la possibilité de publier les réponses éventuelles à la suite de l'article, à la condition que les arguments présentés soient également justifiés de façon rigoureuse.

5) Encourager le comité de lecture à pratiquer les vérifications nécessaires au titre de l'assurance de qualité.

**MINISTERE D'ETAT**  
Département de l'Intérieur

## ANNEXE II

**Direction de l'Action  
Sanitaire et Sociale**

### Formulaire de déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament ou produit

DECLARATION ADRESSER AU  
**CENTRE REGIONAL DE  
PHARMAVOIGILANCE**  
TÉL : 04.92.03.77.74  
HOPITAL PASTEUR  
30, avenue de la Voie Romaine  
B.P. 69 06200 NICE CEDEX  
UF 2761

|  |  |  |  |   |  |  |  |     |  |            |  |
|--|--|--|--|---|--|--|--|-----|--|------------|--|
| <b>Patient traité</b><br><br>Nom (3 premières lettres) ____ ou<br>Prénom (première lettre) — Age<br>Sexe F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> Poids<br>Taille |  | <b>Date de naissance</b><br><input type="text"/><br><br><input type="text"/><br><br><input type="text"/> |  | S'il s'agit d'un nouveau né, les produits ont été pris :<br><br><input type="checkbox"/> par le nouveau né<br><br><input type="checkbox"/> lors de l'allaitement<br><br><input type="checkbox"/> par la mère durant sa grossesse<br>trimestre de grossesse<br>indiquer : 1, 2 ou 3 <input type="checkbox"/> |  | Cachet du Praticien déclarant<br><br><br>ou<br><br><br>du Médecin désigné par le patient |  |     |  |            |  |
| Antécédents/Facteurs favorisants :   |  |  |  |   |  |  |  |     |  |            |  |
| Produits   |  |  |  |   |  |  |  |     |  |            |  |
| Nom  |  | Voie   |  | Posologie   |  | Début  |  | Fin |  | Indication |  |
| 1  |  |  |  |   |  |  |  |     |  |            |  |
| 2  |  |  |  |   |  |  |  |     |  |            |  |
| 3  |  |  |  |   |  |  |  |     |  |            |  |
| 4  |  |  |  |   |  |  |  |     |  |            |  |
| 5  |  |  |  |   |  |  |  |     |  |            |  |
| 6  |  |  |  |   |  |  |  |     |  |            |  |
| Un ou des produits ont-ils été arrêtés ?   |  |  |  | Un ou des produits ont-ils été arrêtés ?  |  |  |  |     |  |            |  |
| Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N°   |  |  |  | Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N°  |  |  |  |     |  |            |  |
| Disparition de la réaction après arrêt d'un ou des produits ?  |  |  |  | Réapparition de la réaction après réintroduction ?  |  |  |  |     |  |            |  |
| Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N  |  |  |  | Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N   |  |  |  |     |  |            |  |
| En cas d'administration de : <b>médicament dérivé du sang</b> <input type="checkbox"/>   |  |  |  | indiquer son n°   |  |  |  |     |  |            |  |
| Nom du prescripteur  |  |  |  | Numéro de lot du produit  |  |  |  |     |  |            |  |
| Service hospitalier dans lequel le produit a été administré  |  |  |  | Pharmacie qui a délivré le produit  |  |  |  |     |  |            |  |
| En cas d'administration de : <b>produits sanguins labiles</b> <input type="checkbox"/>   |  |  |  | Préciser leur dénomination, ainsi que leur numéro de lot  |  |  |  |     |  |            |  |

|   |  |  |
|---|--|--|
| <b>Effet</b><br>Date de survenue<br><input type="text"/><br>Durée de l'effet <input type="text"/><br>Nature et description de l'effet :<br>utiliser le cadre de la page 2 | <b>Cavité</b><br><input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation<br><input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente<br><input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital<br><input type="checkbox"/> Décès | <b>Evolution</b><br><input type="checkbox"/> Guérison sans séquelle<br><input type="checkbox"/> Décès dû à l'effet<br><input type="checkbox"/> Décès sans rapport avec l'effet<br><input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli<br><input type="checkbox"/> Guérison avec séquelle<br><input type="checkbox"/> Décès auquel l'effet a pu contribuer<br><input type="checkbox"/> Inconnue |
|---|--|--|

Description de l'effet indésirable :

Médicaments (1) ou autres produits (consommés actuellement ou arrêtés récemment)

| Nom | Voie d'administration | Posologie | Date de début | Date de fin | Commentaires (4) | Effets recherchés |
|-----|-----------------------|-----------|---------------|-------------|------------------|-------------------|
|     |                       |           |               |             |                  |                   |
|     |                       |           |               |             |                  |                   |
|     |                       |           |               |             |                  |                   |

(1) y compris traitements de substitution

(2) préciser voie orale, IV, nasale, inhalation, autre

(3) préciser posologie ou quantité moyenne par prise, par jour ou par semaine si consommation occasionnelle. Note si augmentation récente de posologie (6 derniers mois)

(4) préciser la forme utilisée (aérosol, ampoule, buvard, comprimé, décoction, feuille, graine, poudre, résine, etc.)

Mode d'obtention

prescription (motif à préciser)

autre (à préciser)



Dosages, recherche de produits éventuellement pratiqués

| Date | Produit recherché | Liquide biologique | Résultat |
|------|-------------------|--------------------|----------|
|      |                   |                    |          |
|      |                   |                    |          |
|      |                   |                    |          |

Tentative(s) antérieure(s) d'arrêt (préciser dates, modalités, évolution) :

Evolution (si connue)

décès : date ..... cause : .....

hospitalisation : date  ..... cause : .....

séquelles.....

sevrage : date  .....

autre, préciser.....

Si suivi par un autre médecin, préciser ses coordonnées : .....

Commentaires

.....

.....

.....

.....

**MINISTERE D'ETAT**  
Département de l'Intérieur

**ANNEXE III**

**Direction de l'Action  
Sanitaire et Sociale**

**Formulaire de déclaration  
d'un cas de pharmacodépendance grave  
ou l'abus grave d'une substance, plante, médicament  
ou tout autre produit ayant un effet psychoactif**

PHARMACODEPENDANCE

DECLARATION ADRESSER AU

**CENTRE ANTIPOISON**

HOPITAL SALVATOR  
249, BD STE. MARGUERITE

13274 MARSEILLE CEDEX 9

**PATIENT**

Nom.....Prénom.....Département de résidence

Age réel estimé  
(barrer la mention inutile)

ans

Sexe  F  M

Poids

Taille

Activité professionnelle : Oui  (y compris lycéens, étudiants) Préciser.....

Non  Préciser .....

Situation familiale : Seul  Entouré  Enfants à charge

**Antécédents**

Antécédents médicaux, sérologiques, psychiatriques, etc :

Antécédents d'abus ou de dépendance (préciser antécédents : consommation d'alcool-tabac-opiacés-stimulants, etc. quantités consommées par jour et ancienneté) :

**Description clinique**

(être aussi que possible ; détailler le mode d'utilisation, par exemple association systématique à l'alcool, etc)



*Arrêté Ministériel n° 2003-164 du 3 mars 2003 relatif à la pharmacovigilance exercée sur les médicaments dérivés du sang humain.*

Vu la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain ;

Vu la loi n° 1.263 du 23 décembre 2002 sur l'utilisation thérapeutique du sang humain, de ses composants et des produits sanguins labiles ;

Vu l'arrêté ministériel n° 92-484 du 7 août 1992 réglementant la prescription et la délivrance de médicaments contenant des substances vénéneuses dans les établissements de soins ;

Vu l'arrêté ministériel n° 2003-163 du 3 mars 2003 relatif pharmacovigilance et à la pharmacodépendance en matière de médicament à usage humain et de substances non médicamenteuses ;

Vu la délibération du Conseil de Gouvernement en date du 12 février 2003 ;

**Arrêtons :**

**Section I.  
Dispositions générales applicables  
au suivi des médicaments dérivés du sang**

ARTICLE PREMIER.

La pharmacovigilance exercée sur les médicaments dérivés du sang comporte un suivi réalisé depuis leur fabrication jusqu'à leur administration aux patients.

Ce suivi, appelé "traçabilité", a notamment pour objet de permettre d'identifier rapidement :

a) les prélèvements sanguins à partir desquels a été fabriqué un lot donné de médicaments, ainsi que les lots de médicaments qui ont été fabriqués à partir de prélèvements sanguins donnés ;

b) les lots dont proviennent les médicaments administrés à un patient ainsi que les patients auxquels les médicaments d'un lot ont été administrés.

Le suivi est assuré par l'accomplissement des formalités prévues par le présent arrêté. Lorsqu'il est fait appel à cette fin à des traitements automatisés d'informations, les modes de traitement sont soumis à l'approbation du Ministre d'Etat, sans préjudice des dispositions de la loi n° 1.165 du 23 décembre 1993 réglementant les traitements d'informations nominatives.

Le suivi des médicaments dérivés du sang s'exerce conformément aux Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance des médicaments dérivés du sang humain dont les principes sont définis en annexe du présent arrêté.

ART. 2.

I- Sans préjudice de l'application des dispositions relatives à la notice et à l'étiquetage des médicaments fixées par arrêté ministériel, le conditionnement d'un médicament dérivé du sang doit comporter trois étiquettes détachables indiquant la dénomination du médicament, le nom de l'entreprise ou de l'organisme qui l'exploite et le numéro du lot. Ces étiquettes portent également un code à barres reprenant tout ou partie de ces informations, selon des modalités fixées par arrêté ministériel.

Une des étiquettes détachables est apposée sur le conditionnement extérieur et les deux autres sur le conditionnement primaire du médicament. L'autorisation de mise sur le marché ou l'autorisation temporaire d'utilisation peuvent toutefois prévoir, en fonction de la nature et de la destination du produit, une autre répartition.

II- L'étiquetage des médicaments dérivés du sang doit comporter, outre les mentions prévues dans l'autorisation de mise sur le marché, la mention " médicament dérivé du sang ".

ART. 3.

Tout établissement pharmaceutique assurant la fabrication, l'exploitation, l'importation, l'exportation ou la distribution en gros de médicaments dérivés du sang doit enregistrer, lorsqu'il se dessaisit de ces médicaments :

- a) la dénomination du médicament concerné ;
- b) le numéro du lot et le nombre d'unités délivrées ;
- c) la date de l'opération de sortie ;
- d) le nom et l'adresse du ou des destinataires.

Les établissements qui fabriquent les médicaments dérivés du sang doivent en outre enregistrer les données permettant d'identifier les prélèvements sanguins utilisés pour la fabrication de chaque lot de médicaments.

ART. 4.

Les pharmaciens d'officine qui délivrent un médicament dérivé du sang au vue d'une prescription médicale nominative doivent immédiatement transcrire sur un registre spécial, coté et paraphé par le directeur de l'action sanitaire et sociale, ou enregistrer immédiatement, par tout système autorisé conformément aux dispositions de l'article Premier, les nom, prénoms et date de naissance du patient ainsi que les informations figurant sur l'étiquette détachable du conditionnement extérieur. En cas de transcription sur un registre, cette étiquette y est apposée.

Les transcriptions ou enregistrements comportent, pour chaque médicament délivré, un numéro d'ordre différent.

ART. 5.

I- Dans les établissements de santé et les autres établissements disposant d'une pharmacie à usage intérieur, les médicaments dérivés du sang sont délivrés par la pharmacie à usage intérieur au vu d'une prescription médicale nominative.

La pharmacie à usage intérieur joint au médicament un bordereau numéroté, dénommé bordereau de délivrance et d'administration, sur lequel sont portées les informations suivantes :

- a) le nom du prescripteur et le service auquel il appartient ;
- b) les nom, prénoms et date de naissance du patient auquel le médicament est destiné ;
- c) les informations figurant sur l'étiquette détachable du conditionnement extérieur ;
- d) la date de délivrance ;
- e) les quantités délivrées.

En cas d'enregistrement manuscrit, l'étiquette détachable du conditionnement extérieur est apposée sur le bordereau. Une copie du bordereau est conservée par la pharmacie à usage intérieur

jusqu'au retour de l'original.

II- La personne qui administre le médicament au patient complète le bordereau en y portant les informations suivantes :

- a) les nom, prénoms et date de naissance du patient ;
- b) les nom et prénoms de la personne qui administre le médicament au patient et la date d'administration ;
- c) la dose administrée.

Elle mentionne la dose administrée et la date de cette administration sur l'ordonnance conservée dans le dossier médical et elle y appose une étiquette détachable du conditionnement primaire. Elle appose sur le bordereau l'autre étiquette détachable du conditionnement primaire.

Le bordereau complété est immédiatement retourné à la pharmacie à usage intérieur.

S'il n'est pas utilisé, le médicament est retourné à la pharmacie à usage intérieure accompagné du bordereau.

III- Lorsque la pharmacie à usage intérieur délivre directement un médicament dérivé du sang à un patient, les informations mentionnées au I du présent article sont transcrites sur un registre spécial coté ou paraphé par le Directeur de l'Action Sanitaire et Sociale ou enregistrées immédiatement par tout système autorisé conformément aux dispositions de l'article premier.

IV- A titre exceptionnel, et sur décision du directeur de l'établissement de santé prise après avis du pharmacien gérant, des services peuvent disposer d'une dotation de médicaments dérivés du sang destinés à des soins urgents. Cette dotation est gérée dans le respect des dispositions de l'article 13 de l'arrêté ministériel n° 92-484 du 7 août 1992 réglementant la prescription et la délivrance de médicaments contenant des substances vénéneuses dans les établissements de soins.

Lorsqu'un médicament est prélevé sur la dotation prévue au précédent alinéa, la personne qui l'administre au patient porte sur le bordereau de délivrance et d'administration l'ensemble des informations mentionnées aux I et II du présent article et satisfait aux autres prescriptions du II. Le bordereau est ensuite transmis à la pharmacie à usage intérieur.

#### ART. 6.

Dans les établissements de santé ne disposant pas d'une pharmacie à usage intérieur qui détiennent des médicaments dérivés du sang dans les conditions mentionnées à l'article 10 et suivants de l'arrêté ministériel n° 92-484 précité, l'approvisionnement en médicaments dérivés du sang donne lieu à l'enregistrement par le correspondant mentionné à l'article 14 du présent arrêté, sur un registre spécial coté et paraphé par le Directeur de l'Action Sanitaire et Sociale ou par tout système autorisé conformément aux dispositions de l'article premier, de la dénomination des médicaments, du nom de l'entreprise ou de l'organisme qui les exploite, des quantités reçues et des numéros des lots.

La délivrance et l'administration des médicaments s'effectuent dans les conditions prévues aux I et II de l'article 5. Elles donnent notamment lieu à l'établissement de bordereaux de délivrance et d'administration.

#### ART. 7.

Dans les établissements de transfusion sanguine et dans tout organisme autre que les officines de pharmacie et les établissements de santé habilités à dispenser des médicaments dérivés du sang, ces médicaments sont délivrés au vu d'une prescription médicale nominative.

La délivrance des médicaments donne lieu à l'enregistrement des informations mentionnées au I de l'article 5 sur un registre spécial coté et paraphé par le par le Directeur de l'Action Sanitaire et Sociale ou par tout système autorisé conformément aux dispositions de l'article premier.

Après administration, une étiquette détachable du conditionnement primaire est apposée sur l'ordonnance figurant dans le dossier médical du patient et une autre étiquette est apposée sur le registre.

#### ART. 8.

Lorsqu'un membre d'une profession de santé administre un médicament dérivé du sang hors des établissements de santé ou des établissements et organismes mentionnés à l'article 7 du présent arrêté, il appose une étiquette détachable du conditionnement primaire de l'unité administrée sur l'original de l'ordonnance conservée par le patient.

Lorsque le médicament est administré par un médecin, celui-ci appose l'autre étiquette détachable du conditionnement primaire de l'unité administrée dans le dossier médical, s'il existe.

#### ART. 9.

Les registres ou enregistrements prévus aux articles 3 à 6 du présent arrêté sont conservés pendant une durée de quarante années.

### Section II. Obligations de signalement

#### ART. 10.

Lorsqu'une personne habilitée à prescrire, dispenser ou administrer des médicaments constate un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament dérivé du sang, elle doit en faire la déclaration immédiate, même si elle n'a pas personnellement prescrit, dispensé ou administré le médicament en cause.

La déclaration est adressée, lorsque le médicament a été délivré dans un établissement de santé, au correspondant mentionné à l'article 14 du présent arrêté.

Lorsque le médicament n'a pas été délivré dans un établissement de santé, la déclaration est faite au centre compétent de pharmacovigilance désigné par le Directeur de l'Action Sanitaire et Sociale.

La déclaration est faite selon les modalités fixées par l'article 13 de l'arrêté ministériel n° 2003-163 du 3 mars 2003 relatif à la pharmacovigilance et à la pharmacodépendance en matière de médicaments à usage humain et de substances non médicamenteuses.

#### ART. 11.

Le correspondant mentionné à l'article 14 ayant reçu la déclaration visée ci-dessus doit la transmettre immédiatement au centre compétent de pharmacovigilance désigné par le directeur de l'action sanitaire et sociale. S'il a autrement connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament dérivé du sang, il doit lui-même en faire la déclaration immédiate au même centre.

Lorsque des effets indésirables sont susceptibles d'être dus à l'administration de médicaments dérivés du sang à un patient auquel ont également été administrés des produits sanguins labiles, le correspondant de pharmacovigilance communique une copie de la déclaration au correspondant d'hémovigilance de l'établissement

de santé dans lequel ces produits ont été administrés.

ART. 12.

Les organismes ou entreprises exploitant des médicaments dérivés du sang sur le territoire monégasque qui ont connaissance d'effets indésirables susceptibles d'être dus à ces médicaments en informent la Direction de l'Action Sanitaire et Sociale dans les conditions prévues à l'article 12 de l'arrêté ministériel n° 2003-163 du 3 mars 2003 relatif à la pharmacovigilance et à la pharmacodépendance en matière de médicaments à usage humain et de substances non médicamenteuses.

ART. 13.

Les établissements de transfusion sanguine et les organismes ou entreprises fabriquant ou exploitant des médicaments dérivés du sang sur le territoire monégasque qui ont connaissance d'une information de nature à faire peser un doute sur la qualité du sang ou du plasma destiné au fractionnement s'en informent mutuellement et en informent la Direction de l'Action Sanitaire et Sociale.

**Section III.**

**Correspondants de pharmacovigilance au sein des établissements de santé pour les médicaments dérivés du sang**

ART. 14.

Au sein des établissements de santé disposant d'une pharmacie à usage intérieur, le pharmacien gérant cette pharmacie est le correspondant du centre désigné de pharmacovigilance pour les médicaments dérivés du sang. Lorsqu'un établissement dispose de plusieurs pharmacies à usage intérieur, le pharmacien gérant chacune de ces pharmacies est le correspondant dudit centre pour les médicaments dérivés du sang qu'il délivre.

Dans les établissements de santé ne disposant pas d'une pharmacie à usage intérieur, le dépôt de médicaments destinés à des soins urgents mentionné à l'article 11 de l'arrêté ministériel n° 92-484 du 7 août 1992 réglementant la prescription et la délivrance de médicaments contenant des substances vénéneuses dans les établissements de soins ne peut contenir des médicaments dérivés du sang que si l'établissement a désigné un correspondant du centre compétent de pharmacovigilance pour les médicaments dérivés du sang. Ce correspondant peut être soit le médecin mentionné à l'article 11 de l'arrêté ministériel n° 92-484 mentionné ci-dessus, soit un pharmacien recruté à cet effet et satisfaisant à des conditions fixées par arrêté ministériel. Son nom est communiqué au centre compétent de pharmacovigilance.

ART. 15.

Le correspondant de pharmacovigilance pour les médicaments dérivés du sang mentionné à l'article 14 est responsable, au sein de l'établissement, de la dispensation et du suivi de ces médicaments.

Il est responsable de l'enregistrement et de la conservation des informations relatives aux médicaments dérivés du sang, dans les conditions prévues aux articles 5, 6, et 9 du présent arrêté. Il reçoit et transmet au centre désigné de pharmacovigilance, conformément à l'article 11 du présent arrêté, les déclarations d'effets indésirables susceptibles d'être dus à un médicament dérivé du sang qu'il a délivré.

Les correspondants de pharmacovigilance pour les médicaments dérivés du sang sont soumis aux Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance des médicaments dérivés du sang définies en annexe du présent arrêté.

ART. 16.

Le Conseiller de Gouvernement pour l'Intérieur est chargé de l'exécution du présent arrêté.

Fait à Monaco, en l'Hôtel du Gouvernement, le trois mars deux mille trois.

*Le Ministre d'État,*  
P. LECLERCO.

**ANNEXE**

**BONNES PRATIQUES DE PHARMACOVIGILANCE  
DES MÉDICAMENTS DÉRIVÉS DU SANG HUMAIN**

**SOMMAIRE**

INTRODUCTION

GLOSSAIRE

RÔLE DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

ROLE DE LA DIRECTION DE L'ACTION SANITAIRE ET SOCIALE

RÔLE DU CORRESPONDANT DE PHARMACOVIGILANCE

RÔLE DU RESPONSABLE DE LA MISE SUR LE MARCHÉ DU MÉDICAMENT

**INTRODUCTION**

Les règles spécifiques de la pharmacovigilance des médicaments dérivés du sang humain reposent sur :

– la déclaration immédiate de tous les effets indésirables (graves et non graves) susceptibles d'être dus à un médicament dérivé du sang humain, afin de prendre sans délai, si besoin, des mesures correctives et de constituer une banque de données sur la tolérance de ces produits.

– la centralisation, afin de réunir, dans les délais les plus brefs, des signaux provenant de différents intervenants et concernant un même lot de produit. Elle ne porte que sur le signalement et non pas sur l'évaluation qui reste dans le cadre de la pharmacovigilance.

– la rapidité, afin de mettre en place des mesures pouvant concerner tous les patients potentiellement exposés à un risque infectieux pour un ou plusieurs lots donnés d'un même produit.

– la traçabilité, afin d'identifier rapidement les prélèvements sanguins à partir desquels a été fabriqué un lot donné de médicaments, ainsi que, inversement, les lots de médicaments qui ont été fabriqués à partir de prélèvements sanguins donnés, et les lots dont proviennent les médicaments administrés à un patient ainsi que les patients auxquels les médicaments d'un lot ont été administrés.

– l'échange des données concernant tout événement indésirable susceptible d'être dû à l'administration d'un médicament dérivé du sang humain ou d'un produit labile.

**GLOSSAIRE**

**CORRESPONDANT DE PHARMACOVIGILANCE POUR  
LES MÉDICAMENTS DÉRIVÉS DU SANG HUMAIN**

Pharmacien ou médecin dont les rôles consistent dans :

– l'enregistrement et la conservation des informations relatives à la délivrance et à l'administration du produit ;

- la déclaration des effets indésirables.

Remarque : le correspondant de pharmacovigilance est à différencier du correspondant d'hémovigilance, même si les deux fonctions sont parfois assurées par la même personne.

#### HÉMOVIGILANCE

Ensemble des procédures de surveillance organisées depuis la collecte du sang et de ses composants jusqu'au suivi des receveurs, en vue de recueillir et d'évaluer les informations sur les effets inattendus ou indésirables résultant de l'utilisation thérapeutique des produits sanguins labiles et d'en prévenir l'apparition.

#### LOT

Quantité définie d'une matière première, d'un article de conditionnement ou d'un produit fabriqué en une opération ou une série d'opérations, telle qu'elle puisse être considérée comme homogène.

Pour le contrôle du produit fini, le lot d'une spécialité pharmaceutique est l'ensemble des unités d'une forme pharmaceutique provenant d'une même masse initiale et ayant été soumis à une seule série, d'opérations de fabrication.

#### MÉDICAMENTS DÉRIVÉS DU SANG HUMAIN

Médicaments préparés à partir du sang humain et de ses composants.

Actuellement, la grande majorité des médicaments dérivés du sang humain est issue du fractionnement du plasma.

#### SÉCURITÉ VIRALE

S'agissant de produits biologiques et de risque de transmission par des agents transmissibles conventionnels (virus) et/ou par les agents transmissibles non conventionnels (ATNC) ou prions, et reconnaissant qu'une absence totale de risque ne peut pas être affirmée, la sécurité virale consiste à tendre vers le niveau de sécurité le plus élevé possible, dans l'état actuel des connaissances.

La sécurité virale consiste donc en une série de mesures mises en place pour :

1. apporter des garanties sur :

- la matière première,
- les procédures de production et de validation,
- et les contrôles virologiques sur le produit fini et/ou les produits intermédiaires de production.

2. assurer un suivi des produits utilisés.

#### SUIVI (Mesures de)

Elles ont pour objet d'assurer la traçabilité du médicament de sa fabrication à son administration et de mettre en place toute mesure correctrice si nécessaire.

#### TRACABILITÉ DES MÉDICAMENTS DÉRIVÉS DU SANG HUMAIN

Ensemble des mesures prises pour retrouver rapidement à partir d'un événement enregistré, l'historique, l'utilisation et la localisation d'un médicament à chaque étape depuis la collecte du sang, son fractionnement, sa distribution jusqu'à sa dispensation et son administration.

#### RÔLE DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

Le professionnel de santé doit s'assurer au moment de l'administration d'un médicament dérivé du sang humain que la traçabilité est effective :

- il doit dans tous les cas, s'il exerce en ambulatoire ou dans un établissement de santé disposant ou non d'une pharmacie à usage intérieur, mentionner sur l'ordonnance de prescription, la dose administrée et la date de cette administration puis apposer une étiquette détachable du conditionnement primaire. Cette ordonnance doit être conservée soit dans le dossier médical du patient, s'il existe, soit par le patient lui-même ;

- s'il exerce dans un établissement de santé disposant d'une pharmacie à usage intérieur, il doit compléter le bordereau de délivrance en y portant les informations suivantes : les noms, prénoms et date de naissance du patient, la date d'administration ainsi que la dose administrée, apposer une étiquette détachable du conditionnement primaire puis renvoyer immédiatement ce bordereau complété à la pharmacie.

2. Notifier sans délai, en transmettant si possible une information pertinente et exploitable, tout effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament dérivé du sang humain au centre de pharmacovigilance désigné par le directeur de l'action sanitaire et sociale.

#### ROLE DE LA DIRECTION DE L'ACTION SANITAIRE ET SOCIALE

La Direction de l'Action Sanitaire et Sociale est chargée de :

- recueillir les informations sur les effets indésirables présumés des médicaments dérivés du sang émanant des différents intervenants et notamment des détenteurs de l'autorisation de mise sur le marché, du Comité européen des Spécialités Pharmaceutiques, des Etats membres de l'Union européenne et de l'OMS ;

- évaluer ces informations en s'entourant de toute participation qualifiée et promouvoir toute évaluation permettant la compréhension de ces effets indésirables présumés ;

- échanger avec les structures étrangères avec lesquelles des accords particuliers auraient été conclus toute information relative à la qualité du plasma destiné au fractionnement et l'informer de tout effet indésirable susceptible d'être dû à l'administration soit d'un médicament dérivé du sang humain, soit d'un produit labile issu d'un don de sang dont le plasma a été destiné au fractionnement ;

- prendre des mesures d'urgence qui peuvent aller d'une simple demande de complément d'information à un rappel de lots ;

- désigner les centres de pharmacovigilance compétents.

#### RÔLE DU CORRESPONDANT DE PHARMACOVIGILANCE

Le correspondant de pharmacovigilance pour les médicaments dérivés du sang humain, qui a la responsabilité de la dispensation ou la délivrance des médicaments dérivés du sang humain, a également pour fonction :

- d'assurer en même temps l'application de la traçabilité ;

- de recevoir et transmettre immédiatement au centre désigné de pharmacovigilance les déclarations de tous les effets indésirables susceptibles d'être dus à un médicament dérivé du sang humain dont il a connaissance ;

- en cas d'administration concomitante de médicaments dérivés du sang humain et de produits sanguins labiles, de communiquer une copie de la déclaration de l'événement indésirable au correspondant d'hémovigilance de l'établissement de santé dans lequel ces produits ont été administrés.

Le correspondant de pharmacovigilance pour les médicaments dérivés du sang humain est soumis aux bonnes pratiques de pharmacovigilance.

#### RÔLE DU RESPONSABLE DE LA MISE SUR LE MARCHÉ D'UN MÉDICAMENT

Son rôle est de :

- informer la Direction de l'Action Sanitaire et Sociale et les centres de collecte des dons du sang humain de toute information relative à un vice affectant la qualité du sang ou du plasma destiné au fractionnement ;

- déclarer dans les meilleurs délais à la Direction de l'Action Sanitaire et Sociale les effets indésirables graves susceptibles d'être dus aux médicaments dérivés du sang qu'ils exploitent ;

- s'assurer de la transmission de ces effets au centre désigné de pharmacovigilance concerné, en cas de déclaration directe ;

- s'assurer que les dispositions destinées à garantir la traçabilité de la fabrication à la distribution ont été correctement mises en œuvre.

#### *Arrêté Ministériel n° 2003-165 du 3 mars 2003 fixant les conditions de mise sur le marché des médicaments à usage humain.*

Vu la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain ;

Vu la loi n° 1.265 du 23 décembre 2002 sur la protection des personnes dans la recherche biomédicale ;

Vu l'ordonnance souveraine n° 15.712 du 3 mars 2003 relative à la mise sur le marché des médicaments à usage humain ;

Vu l'arrêté ministériel n° 81-476 du 29 septembre 1981 relatif à la préparation et à la vente en gros des produits pharmaceutiques destinés à la médecine humaine, modifié ;

Vu l'arrêté ministériel n° 91-368 du 2 juillet 1991 fixant le régime des substances et préparations vénéneuses, modifié ;

Vu l'arrêté ministériel n° 97-219 du 23 avril 1997 relatif à la qualification des médecins, modifié ;

Vu l'arrêté ministériel n° 2003-162 du 3 mars 2003 relatif à l'inspection des établissements pharmaceutiques ;

Vu la délibération du Conseil de Gouvernement en date du 12 février 2003 ;

**Arrêtons :**

#### SECTION I. DISPOSITIONS GÉNÉRALES

##### ARTICLE PREMIER.

I- Toute spécialité pharmaceutique, tout autre médicament fabriqué industriellement ainsi que tout générateur, trousse ou précurseur doit faire l'objet avant sa commercialisation ou sa distribution à titre gratuit, en gros ou au détail, d'une autorisation de mise sur le marché dans les conditions définies par le présent arrêté.

Seules les matières figurant sur la liste établie en annexe I du présent arrêté peuvent être utilisées pour la coloration des médicaments à usage humain. Elles doivent répondre aux critères généraux et spécifiques de pureté en vigueur sur le territoire de l'autorité compétente désignée par l'ordonnance souveraine n° 15.712 du 3 mars 2003 relative à la mise sur le marché des médicaments à usage humain.

II- La dénomination d'un médicament peut être soit un nom de fantaisie, soit une dénomination commune ou scientifique assortie d'une marque ou du nom du fabricant. Le nom de fantaisie ne peut se confondre avec la dénomination commune. Lorsqu'un médicament est présenté sous plusieurs formes pharmaceutiques ou plusieurs dosages, ceux-ci et, le cas échéant, les mentions "nourrissons", "enfants" ou "adultes", doivent figurer dans la dénomination.

Au sens du présent arrêté, est considéré comme :

- dénomination commune : la dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé ou, à défaut, la formule de la pharmacopée européenne ou française ou, à défaut, la dénomination commune usuelle ;

- dosage du médicament : la teneur en principe actif exprimée en quantité par unité de prise ou par unité de volume ou de poids en fonction de la présentation ;

- conditionnement primaire : le récipient ou toute autre forme de conditionnement avec lequel le médicament se trouve en contact direct ;

- conditionnement extérieur : l'emballage dans lequel est placé le conditionnement primaire ;

- étiquetage : les mentions portées sur le conditionnement extérieur ou le conditionnement primaire ;

- notice : le document accompagnant le médicament et destiné à l'utilisateur.

#### SECTION II. DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

##### ART. 2.

La demande d'autorisation de mise sur le marché visée à l'article 12 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain est adressée, accompagnée du versement du droit afférent, à l'autorité compétente désignée par l'ordonnance souveraine n° 15.712 du 3 mars 2003 relative à la mise sur le marché des médicaments à usage humain.

Elle comporte :

- a) le nom et l'adresse du responsable de la mise sur le marché et, lorsque celui-ci ne fabrique pas la spécialité pharmaceutique, le nom et l'adresse du fabricant ;

- b) la dénomination spéciale du médicament qui doit être conforme aux dispositions de l'article premier du présent arrêté ;

- c) la composition intégrale du médicament soit par unité de prise, soit par unité de poids ou de volume, énoncée en termes usuels pour le produit concerné à l'exclusion des formules chimiques brutes avec recours à la dénomination commune internationale des composants chaque fois que celle-ci a été recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé.

La demande est accompagnée d'un résumé des caractéristiques du produit défini aux articles 4 et 5 du présent arrêté.

Sans préjudice de l'application de la législation relative aux marques de fabrique, de commerce et de service, le nom de fantaisie mentionné au b) ci-dessus doit être choisi de manière à éviter toute confusion avec d'autres médicaments et à ne pas induire en erreur sur la qualité ou les propriétés de la spécialité.

#### ART. 3.

Lorsque la demande d'autorisation de mise sur le marché concerne un générateur visé à l'article 5 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain, elle doit en outre comporter :

a) une description générale du système ainsi qu'une description détaillée des composants du système susceptibles d'affecter la composition ou la qualité de la préparation du nucléide de filiation ;

b) les caractéristiques qualitatives et quantitatives de l'éluat ou du sublimé.

#### ART. 4.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) comporte les renseignements suivants :

a) la dénomination de la spécialité ;

b) la forme pharmaceutique ;

c) la composition qualitative et quantitative en principes actifs et en constituants de l'excipient dont la connaissance est nécessaire à une bonne administration du médicament, en utilisant les dénominations communes internationales lorsqu'elles existent ou, à défaut, les dénominations de la pharmacopée européenne ou française ;

d) le nom ou la raison sociale et le domicile ou siège social du demandeur de l'autorisation de mise sur le marché ;

e) la nature du récipient ;

f) les conditions de délivrance au public ;

g) la durée de stabilité, si nécessaire après reconstitution du produit ou lorsque le récipient est ouvert pour la première fois ;

h) les précautions particulières de conservation ;

i) les incompatibilités majeures chimiques ou physiques ;

j) les propriétés pharmacologiques et, dans la mesure où ces renseignements sont utiles pour l'utilisation thérapeutique, les éléments de pharmacocinétique ;

k) les indications thérapeutiques ;

l) les effets indésirables (fréquence et gravité) ;

m) les mises en garde spéciales ;

n) les contre-indications ;

o) les précautions particulières d'emploi, notamment en cas de grossesse et d'allaitement, d'utilisation par des enfants ou des

personnes âgées et dans des circonstances pathologiques particulières ; s'il y a lieu, les précautions particulières qui doivent être prises par les personnes qui manipulent le médicament et qui l'administrent aux patients ainsi que les précautions qui doivent éventuellement être prises par le patient ;

p) les effets sur la capacité de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines ;

q) les interactions médicamenteuses et autres ;

r) la posologie et le mode d'administration ;

s) les surdosages : symptômes, conduite d'urgence, antidotes ;

t) les précautions particulières d'élimination des produits non utilisés ou des déchets dérivés de ces produits, s'il y a lieu ;

u) la date d'établissement du résumé des caractéristiques du produit.

#### ART. 5.

Pour les médicaments radiopharmaceutiques, outre les renseignements mentionnés à l'article 4, le résumé des caractéristiques doit comporter :

a) une information complète sur la dosimétrie interne de rayonnements ;

b) des instructions détaillées pour la préparation extemporanée et le contrôle de sa qualité et, le cas échéant, la période maximale de stockage durant laquelle toute préparation intermédiaire, telle que l'éluat ou le produit radiopharmaceutique prêt à l'emploi, répond aux spécifications prévues.

#### ART. 6.

A la demande prévue à l'article 2 du présent arrêté, doit être joint un dossier comprenant :

a) la description du mode et des conditions de fabrication du médicament, y compris, notamment, la formule complète de préparation et toutes les indications utiles sur le récipient ;

b) la description des techniques de contrôle des matières premières et de la spécialité prête à l'emploi ainsi que, si nécessaire, celle des techniques de contrôle en cours de fabrication et l'indication des résultats obtenus par application de ces techniques ;

c) les comptes rendus des expertises analytiques, pharmacologiques, toxicologiques et cliniques, telles qu'elles sont définies par le présent arrêté ;

d) le projet de conditionnement extérieur et de conditionnement primaire et, s'il y a lieu, le projet de notice ;

e) la copie des décisions autorisant la fabrication de la spécialité concernée et délivrées, selon le cas, soit en vertu de la législation nationale du fabricant, soit en application des dispositions relatives aux conditions d'ouverture, de modification et de fonctionnement des établissements pharmaceutiques fixés par arrêté ministériel, le cas échéant, copie des récépissés des demandes d'autorisation si lesdites demandes n'ont pas encore donné lieu à décision ;

f) le cas échéant, l'autorisation de mise sur le marché obtenue pour cette spécialité pharmaceutique soit dans un Etat membre de

l'Union européenne, soit dans un pays tiers.

ART. 7.

Les comptes rendus des expertises analytiques comprennent :

- a) le protocole détaillé de la technique utilisée par le fabricant ;
- b) les résultats obtenus par l'expert et les limites extrêmes d'acceptation ;
- c) l'interprétation de ces résultats ;
- d) la description des essais de stabilité ayant permis de déterminer la durée proposée de conservation.

ART. 8.

Les comptes rendus des experts pharmacologues et toxicologues indiquent les méthodes utilisées et comportent une évaluation de la toxicité et de l'activité pharmacologique du médicament sur l'animal afin de permettre à l'expert clinicien d'entreprendre des expertises sur l'homme avec toutes les garanties nécessaires.

ART. 9.

Les comptes rendus des expertises cliniques comprennent le relevé de chaque observation et les conclusions de l'expert relatives notamment :

- a) aux indications et à l'effet thérapeutique ;
- b) à l'innocuité dans les conditions normales d'emploi ;
- c) à l'évaluation de l'efficacité du dosage ;
- d) aux contre-indications et aux effets secondaires ;
- e) aux conditions normales et particulières de prescription, de délivrance et d'emploi.

ART. 10.

Par dérogation aux dispositions des articles 2 et 6 du présent arrêté :

- a) lorsque la demande porte sur une modification d'autorisation de mise sur le marché, l'autorité compétente désignée par l'ordonnance souveraine n° 15.712 du 3 mars 2003 relative à la mise sur le marché des médicaments à usage humain, ci-après dénommée "l'autorité compétente", peut dispenser le demandeur de produire certaines des indications ou justifications requises aux articles 2 et 6 du présent arrêté s'il apparaît que celles-ci sont manifestement sans objet ;
- b) lorsque la demande concerne une spécialité correspondant à une préparation figurant à la pharmacopée, le demandeur peut être dispensé des expertises pharmacologiques, toxicologiques et cliniques ;
- c) le demandeur n'est pas tenu de fournir les résultats des essais pharmacologiques et toxicologiques ni les résultats des essais cliniques s'il peut démontrer :
  - 1) soit que la spécialité pharmaceutique est essentiellement similaire à une spécialité autorisée et que la personne responsable de la

mise sur le marché de la spécialité originale a consenti qu'il soit fait recours en vue de l'examen de la présente demande à la documentation pharmacologique, toxicologique ou clinique figurant au dossier de la spécialité originale ;

2) soit, par référence détaillée à la littérature scientifique publiée, que le ou les composants de la spécialité pharmaceutique sont d'un usage médical bien établi et présentent une efficacité reconnue, ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité ;

3) soit que la spécialité pharmaceutique est essentiellement similaire à une spécialité autorisée depuis au moins dix ans et commercialisée.

Cependant, dans le cas où la spécialité pharmaceutique est destinée à un usage thérapeutique différent ou doit être administrée par des voies différentes ou sous un dosage différent par rapport aux autres médicaments commercialisés, les résultats des essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques appropriés doivent être fournis.

ART. 11.

En ce qui concerne une spécialité nouvelle renfermant des composants connus mais qui n'ont pas encore été associés dans un but thérapeutique, les résultats des essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques relatifs à l'association doivent être fournis sans qu'il soit nécessaire de fournir la documentation relative à chaque composant individuel.

ART. 12.

Pour un médicament homéopathique soumis à autorisation de mise sur le marché, compte tenu de la spécificité de ce médicament, le demandeur est dispensé de produire tout ou partie des résultats des essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques lorsqu'il peut démontrer, par référence détaillée à la littérature publiée et reconnue dans la tradition de la médecine homéopathique pratiquée dans l'Etat de l'autorité compétente, que l'usage homéopathique du médicament ou des souches homéopathiques le composant est bien établi et présente toute garantie d'innocuité.

ART. 13.

Lorsqu'il est fait référence à la littérature scientifique publiée, des experts doivent justifier le recours à cette documentation bibliographique et démontrer qu'elle satisfait aux exigences des protocoles arrêtés en application de l'article 27 du présent arrêté compte tenu notamment de la forme pharmaceutique et des constituants de l'excipient.

ART. 14.

Lorsqu'il est fait référence à la littérature publiée et reconnue dans la tradition de la médecine homéopathique pratiquée dans l'Etat de l'autorité compétente des experts doivent justifier, sur la base de la documentation fournie :

- a) le caractère homéopathique des souches utilisées et leur utilisation traditionnelle dans l'indication revendiquée ;
- b) l'innocuité du médicament homéopathique, notamment au regard du degré de dilution de chacun de ses composants ;
- c) la voie d'administration, pour les médicaments homéopathiques injectables.



## ART. 15.

Une spécialité est considérée comme étant essentiellement similaire à une autre spécialité si elle a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et si, le cas échéant, la bioéquivalence entre les deux spécialités a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité.

## ART. 16.

Lors de l'instruction des demandes d'autorisation de mise sur le marché, l'autorité compétente peut prendre les mesures suivantes :

- a) faire procéder à toute enquête relative à la fabrication du médicament ;
- b) consulter les experts agréés qui ont été choisis par les fabricants pour participer à la constitution du dossier de demande d'autorisation ;
- c) recueillir l'avis d'experts désignés par lui ;
- d) désigner les rapporteurs qui s'assurent de la régularité des demandes par rapport aux dispositions législatives et réglementaires relatives à l'exercice de la pharmacie ;
- e) exiger du demandeur qu'il complète son dossier, notamment en ce qui concerne les comptes rendus des essais analytiques, toxicologiques, pharmacologiques et cliniques ;
- f) contrôler le médicament, ses matières premières et, si nécessaire, ses produits intermédiaires ou autres composants pour s'assurer que les méthodes de contrôle utilisées par le fabricant et décrites dans le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché sont satisfaisantes.

## ART. 17.

L'autorisation de mise sur le marché indique, le cas échéant, le classement du médicament dans les catégories suivantes :

- a) médicament soumis à prescription du fait de son inscription sur l'une des listes définies à l'article 54 de l'arrêté ministériel n° 91-368 du 2 juillet 1991 fixant le régime des substances et préparations vénéneuses, modifié ;
- b) médicament soumis à prescription spéciale du fait de son classement comme stupéfiant ou de l'application des dispositions des articles 58-1 ou 68-1 de l'arrêté ministériel n° 91-368 du 2 juillet 1991 susvisé ;
- c) médicament soumis à prescription restreinte en application des dispositions de l'article 39 du présent arrêté.

Elle fixe, le cas échéant, les restrictions de publicité auprès du public prévues à l'article 21 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain.

## ART. 18.

L'autorisation de mise sur le marché est accompagnée du résumé des caractéristiques du produit défini aux articles 4 et 5 du présent arrêté.

Avant de prendre sa décision, l'autorité compétente peut ordonner toute mesure d'instruction qu'elle juge nécessaire.

L'autorité compétente se prononce dans un délai de cent vingt jours à compter de la date de présentation du dossier complet.

A titre exceptionnel, ce délai peut être prorogé une fois de quatre-vingt-dix jours.

Lorsque l'autorité compétente a recours à la faculté ouverte par le e) de l'article 16, les délais fixés aux alinéas 3 et 4 du présent article sont suspendus jusqu'à ce que les informations requises aient été fournies.

## ART. 19.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit, après la délivrance de l'autorisation, modifier les méthodes de fabrication et les techniques de contrôle mentionnées aux a) et b) de l'article 6, en fonction des progrès scientifiques et techniques et soumettre les projets de ces modifications à l'autorité compétente.

A défaut de réponse de cette dernière dans un délai de deux mois, ces modifications sont réputées approuvées.

## ART. 20.

L'autorité compétente ou la Direction de l'Action Sanitaire et Sociale peut exiger des entreprises exploitant certains médicaments immunologiques mentionnés au 6° de l'article 5 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain la transmission d'une copie de tous les comptes rendus de contrôle signés par le pharmacien responsable.

## ART. 21.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre à l'autorité compétente tout projet de modification d'un élément relatif à l'étiquetage ou à la notice, autre que la modification du résumé des caractéristiques du produit prévu aux articles 4 et 5 du présent arrêté.

Si l'autorité compétente ne s'est pas prononcée dans un délai de quatre-vingt-dix jours à compter de la date de présentation de la demande, le demandeur peut mettre en œuvre ladite modification.

## ART. 22.

L'autorisation de mise sur le marché est refusée :

- a) si la documentation et les renseignements fournis à l'appui de la demande ne satisfont pas aux prescriptions de la présente section, et en particulier, à celles des articles 2 à 11 et 33 du présent arrêté ;
- b) si la spécialité est nocive dans les conditions normales d'emploi ;
- c) si l'intérêt thérapeutique fait défaut ou est insuffisamment justifié par le demandeur ;
- d) si la spécialité n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée ;

e) si les moyens à mettre en œuvre pour appliquer la méthode de fabrication et les procédés de contrôle ne sont pas de nature à garantir la qualité du produit au stade de la fabrication en série.

La demande d'autorisation ne peut être rejetée qu'après que le demandeur a été invité à fournir toutes justifications. La décision de

rejet doit être motivée et doit mentionner les voies et délais de recours qui lui sont applicables.

ART. 23.

L'autorisation de mise sur le marché est valable pour une durée de cinq années. Elle est renouvelable sur demande du titulaire présentée au plus tard quatre-vingt-dix jours avant la date d'expiration, accompagnée du versement du droit afférent.

Elle n'est renouvelée que si le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché atteste qu'à sa connaissance aucune modification n'est intervenue dans les éléments produits à l'appui de la demande d'autorisation.

L'autorisation n'est pas renouvelée si l'effet thérapeutique fait défaut.

Si aucune décision n'est notifiée ou si aucune demande de justification complémentaire n'est adressée au demandeur à la date d'expiration de l'autorisation de mise sur le marché, l'autorisation est considérée comme renouvelée à cette date.

ART. 24.

Tout changement du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est subordonné à une autorisation préalable de l'autorité compétente.

La demande comporte les mentions prévues à l'article 2 du présent arrêté. Elle est accompagnée d'un dossier comprenant :

a) une copie, certifiée conforme par le titulaire, de l'autorisation de mise sur le marché ;

b) l'accord dudit titulaire sur le transfert de l'autorisation de mise sur le marché ;

c) la désignation des lieux de fabrication, de contrôle et de conditionnement ;

d) l'engagement du demandeur de se soumettre à l'ensemble des conditions auxquelles a été subordonnée l'autorisation de mise sur le marché et, notamment, de respecter les méthodes de fabrication et de contrôle ;

e) les comptes rendus des contrôles, effectués par le demandeur dans le respect desdites méthodes ;

f) la formule de préparation avec, notamment, toutes indications utiles sur le récipient ;

g) la contenance des nouveaux modèles destinés à la vente ;

h) le projet de nouvel étiquetage et, si elle est prévue, de la notice ;

i) la copie des décisions autorisant la fabrication de la spécialité concernée et délivrée, selon le cas, soit en vertu de la législation nationale du fabricant, soit en application des dispositions relatives aux conditions d'ouverture, de modification et de fonctionnement des établissements pharmaceutiques fixées par arrêté ministériel ou, le cas échéant, la copie des récépissés des demandes d'autorisation si lesdites demandes n'ont pas encore donné lieu à décision.

Dans les cas de fusion ou d'apport partiel d'actifs, les sociétés intéressées peuvent déposer une demande de transfert des autorisations de mise sur le marché avant que la fusion ou l'apport ne soit définitivement réalisé. Elles fournissent, à l'appui de leur demande, le protocole d'accord de principe concernant la fusion ou l'apport. Le transfert est accordé sous la condition suspensive de la réalisation définitive de la fusion ou de l'apport partiel d'actifs qui doit être notifiée à l'autorité compétente.

En cas de silence de l'autorité compétente, le transfert est réputé autorisé à l'expiration d'un délai de deux mois.

ART. 25.

Par décision motivée de l'autorité compétente, l'autorisation de mise sur le marché peut être suspendue, pour une période ne pouvant excéder un an, ou retirée. La décision de retrait ne peut intervenir qu'après que le titulaire de l'autorisation a été invité à fournir ses explications.

La suspension ou le retrait intervient lorsqu'il apparaît que la spécialité pharmaceutique est nocive dans les conditions normales d'emploi ou que l'effet thérapeutique fait défaut ou encore que la spécialité n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée.

L'autorisation de mise sur le marché est également suspendue ou retirée :

a) lorsqu'il apparaît que les renseignements fournis à l'occasion de la demande d'autorisation de mise sur le marché sont erronés, que les conditions prévues au présent arrêté ne sont pas ou ne sont plus remplies ou que les contrôles n'ont pas été effectués ;

b) lorsque l'étiquetage ou la notice du médicament ou du produit ne sont pas conformes aux prescriptions du présent arrêté.

Sauf en cas d'urgence, la suspension ou le retrait mentionnés ci-dessus ne peuvent intervenir qu'après communication des griefs au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et, dans le cas prévu au b) que si celui-ci, mis en demeure de régulariser la situation du médicament ou du produit, n'a pas donné suite à cette mise en demeure dans le délai fixé dans cette dernière.

Toute décision de suspension ou de retrait d'une autorisation de mise sur le marché fait l'objet des mesures de publicité que le Ministre d'Etat jugera nécessaires d'ordonner.

Lorsque l'autorisation est suspendue ou retirée, le titulaire doit prendre toutes dispositions utiles, notamment auprès des détenteurs de stocks, pour faire cesser la distribution de la spécialité. Si ces dispositions n'interviennent pas dans des délais compatibles avec l'intérêt de la santé publique, le directeur de l'action sanitaire et sociale prend toutes mesures appropriées.

Indépendamment des décisions de suspension ou de retrait d'autorisation de mise sur le marché, et pour les motifs qui justifient de telles décisions, la délivrance d'une spécialité pharmaceutique peut être interdite. Cette interdiction peut être limitée aux seuls lots de fabrication faisant l'objet d'une contestation.

ART. 26.

En dehors des cas prévus aux articles 6 à 24 de l'arrêté ministériel n° 2003-162 du 3 mars 2003 relatif à l'inspection des établissements pharmaceutiques, les pharmaciens inspecteurs peuvent

procéder à des prélèvements de spécialités pharmaceutiques pour s'assurer de leur conformité à la formule déclarée.

Les échantillons prélevés, destinés à des analyses par un laboratoire désigné par le Directeur de l'Action Sanitaire et Sociale, sont rassemblés dans des sachets munis d'une étiquette précisant les nom et numéro du lot de fabrication de la spécialité, la date du prélèvement, son motif et le nom de l'inspecteur qui l'a effectué.

Ces prélèvements ne donnent lieu à aucun paiement à la charge de l'Etat.

### SECTION III. DE L'EXPÉRIMENTATION DES MÉDICAMENTS

#### ART. 27.

L'expérimentation des médicaments, visée au 8° de l'article 16 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain, s'entend des recherches, essais ou expérimentations, ci-après dénommés "essais" auxquels il est procédé, soit en vue de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché, soit après la délivrance de cette dernière.

Les essais, sans préjudice de l'application des dispositions de la loi n° 1.265 du 23 décembre 2002 relative à la protection des personnes dans la recherche biomédicale, sont réalisés dans les conditions fixées à la présente section.

Les protocoles déterminant les normes et les méthodes applicables à l'expérimentation des médicaments sont définies en annexe II du présent arrêté.

Les expérimentations doivent être exécutées en conformité avec les Bonnes Pratiques de Laboratoire et les Bonnes Pratiques Cliniques dont les principes sont définis en annexes III et IV du présent arrêté.

#### ART. 28.

Les personnes qui dirigent et surveillent la réalisation d'essais cliniques, pharmaceutiques, biologiques, pharmacologiques ou toxicologiques sont dénommées "expérimentateurs".

Les médecins qui dirigent et surveillent la réalisation d'essais cliniques sont dénommés "investigateurs".

Les expérimentateurs et les investigateurs doivent, selon leur activité, disposer des qualifications et de l'expérience applicables aux experts mentionnés à l'article 29 du présent arrêté.

#### ART. 29.

Les experts visés dans l'annexe II du présent arrêté fixant les normes et protocoles applicables aux essais toxicologiques et pharmacologiques ainsi qu'à la documentation clinique auxquels sont soumis les médicaments ou produits mentionnés à l'article 5 de la Loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain, doivent disposer des qualifications et de l'expérience suivantes :

1) pour l'expert pharmaceutique : une qualification en pharmacie attestée par un diplôme d'Etat ou d'université de pharmacien, ou, pour les médicaments issus de la biotechnologie, une qualification particulière attestée par un diplôme d'Etat ou d'université, et une expérience pratique suffisante soit dans la recherche et le développement, soit dans la fabrication, soit dans les contrôles

physiques, chimiques, physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques des médicaments ;

2) pour l'expert toxicologue : une qualification de toxicologie générale ou spécialisée attestée par un diplôme d'Etat ou d'université et une expérience pratique suffisante ;

3) pour l'expert pharmacologue : une qualification générale ou spécialisée attestée par un diplôme d'Etat ou d'université et d'une expérience pratique suffisante ;

4) pour l'expert clinicien : une qualification attestée par un diplôme d'Etat ou d'université de médecin et d'une expérience pratique clinique ou statistique suffisante.

Ils doivent disposer des moyens propres à l'accomplissement des travaux d'expertise, présenter les garanties d'honorabilité nécessaires et n'avoir aucun intérêt financier direct ou indirect, même par personne interposée, dans la commercialisation des médicaments faisant l'objet de leurs expertises.

#### ART. 30.

Sous réserve des dispositions de la loi n° 1.265 du 23 décembre 2002 relative à la protection des personnes dans la recherche biomédicale, les expérimentateurs, les investigateurs et toute personne appelée à collaborer aux essais sont tenus au secret professionnel en ce qui concerne notamment, la nature des produits étudiés, les essais, les personnes qui s'y prêtent et les résultats obtenus.

Ils ne peuvent, sans l'accord du promoteur, donner d'informations relatives aux essais qu'à l'autorité compétente et à la Direction de l'Action Sanitaire et Sociale.

Les essais ne peuvent faire l'objet d'aucun commentaire écrit ou oral sans l'accord conjoint de l'expérimentateur ou de l'investigateur et du promoteur.

#### ART. 31.

Tout essai donne lieu à un rapport par l'expérimentateur ou l'investigateur qui a réalisé cet essai.

Ce rapport, daté et signé, rappelle :

a) l'identité des expérimentateurs ou investigateurs, leurs titres, expériences et fonctions ;

b) les dates et lieux de réalisation de l'essai ;

c) pour le médicament soumis à l'essai :

- sa dénomination spéciale ou scientifique ou son nom de code ;

- sa forme pharmaceutique ;

- sa composition qualitative et quantitative en utilisant les dénominations communes internationales, lorsqu'elles existent, ou, à défaut, les dénominations de la pharmacopée européenne ou française ;

- son ou ses numéros de lot ;

- sa date de péremption ;

d) pour le médicament de référence :

- sa dénomination spéciale ou scientifique ;

- sa forme pharmaceutique ;
  - sa composition qualitative et quantitative en principes actifs ;
  - son ou ses numéros de lot ;
  - sa date de péremption ;
- e) pour le placebo :
- sa forme pharmaceutique ;
  - sa composition ;
  - son ou ses numéros de lot ;
  - sa date de péremption.

#### ART. 32.

Les médicaments ou produits soumis à l'essai, les éventuels médicaments de référence ou produits de référence, les placebos, doivent être préparés selon les Bonnes Pratiques de Fabrication dont les principes sont définis par arrêté ministériel.

#### SECTION IV. NOTICE ET ÉTIQUETAGE DES MÉDICAMENTS

#### ART. 33.

Sans préjudice des mentions exigées par d'autres dispositions législatives et réglementaires, l'étiquetage du conditionnement extérieur ou, à défaut de conditionnement extérieur, l'étiquetage du conditionnement primaire d'un médicament ou produit mentionné à l'article 5 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain, doit porter les mentions suivantes, inscrites de manière à être facilement lisibles, clairement compréhensibles et indélébiles :

- a) la dénomination du médicament ou du produit suivie de la dénomination commune lorsque le médicament ou le produit ne contient qu'un seul principe actif et que sa dénomination est un nom fantaisie ;
- b) la composition qualitative et quantitative en principes actifs par unités de prise ou, selon la forme d'administration, pour un volume ou un poids déterminé, en utilisant les dénominations communes ;
- c) la forme pharmaceutique et le contenu en poids, en volume ou en unités de prise ;
- d) la liste des excipients qui ont une action ou un effet notoire. Toutefois, s'il s'agit d'un produit injectable, d'une préparation topique ou d'un collyre, tous les excipients doivent être mentionnés ;
- e) le mode d'administration et, si nécessaire, la voie d'administration ;
- f) la mention : "Ne pas laisser à la portée des enfants" ;
- g) une mise en garde spéciale, si elle s'impose pour ce médicament ;
- h) le numéro du lot de fabrication ;
- i) la date de péremption en clair ;

- j) les précautions particulières de conservation, s'il y a lieu ;
- k) les précautions particulières d'élimination des produits non utilisés ou des déchets dérivés de ces produits, s'il y a lieu ;
- l) le nom et l'adresse de l'entreprise exploitant le médicament ou le produit et, lorsque celle-ci ne fabrique pas le médicament ou le produit, le nom et l'adresse du fabricant ;
- m) la mention : "Médicament autorisé n°..." suivie du numéro de l'autorisation de mise sur le marché ;
- n) pour les médicaments non soumis à prescription, l'indication thérapeutique ;
- o) le prix limite de vente au public lorsqu'un tel prix est fixé en application de la réglementation en vigueur ;
- p) les conditions de remboursement par les organismes d'assurance maladie ;
- q) le classement du médicament en matière de prescription et de délivrance, mentionné dans l'autorisation de mise sur le marché ;
- r) pour les médicaments homéopathiques mentionnés à l'article 12 du présent arrêté, la mention "médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans" suivie de l'indication thérapeutique.

Le conditionnement extérieur peut comporter, outre le signe distinctif de l'entreprise, des signes ou pictogrammes explicitant certaines des informations ci-dessus ainsi que d'autres informations compatibles avec le résumé des caractéristiques du produit. Ces éléments doivent être utiles pour l'éducation sanitaire et ne présenter aucun caractère promotionnel.

Lorsque le médicament a des effets sur la capacité de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines, mentionnés au p) de l'article 4, son conditionnement extérieur doit comporter un pictogramme dont le modèle figure en annexe V du présent arrêté.

Les mentions prévues au présent article doivent être rédigées en français. Elles peuvent en outre être rédigées dans d'autres langues, à condition que les mêmes mentions figurent dans toutes les langues utilisées.

#### ART. 34.

Par dérogation aux dispositions de l'article 33, lorsque les médicaments ou produits sont contenus dans un conditionnement extérieur conforme aux prescriptions dudit article, les conditionnements primaires sous forme de blister doivent porter au moins les indications suivantes :

- a) la dénomination du médicament ou du produit ;
- b) le nom de l'entreprise exploitant le médicament ou le produit ;
- c) le numéro du lot de fabrication ;
- d) la date de péremption.

#### ART. 35.

Les ampoules ou autres petits conditionnements primaires sur lesquels il est impossible de mentionner l'ensemble des indications prévues à l'article 33 peuvent ne porter que les indications suivantes :

- a) la dénomination du médicament ou du produit ;
- b) le mode d'administration et, si nécessaire, la voie d'administration ;

- c) la date de péremption ;
- d) le numéro du lot de fabrication ;
- e) le contenu en poids, en volume ou en unités.

## ART. 36.

Pour les médicaments contenant des radionucléides, outre les mentions prévues à l'article 33, l'étiquetage du blindage de protection doit fournir toutes les explications relatives aux codes utilisés sur le flacon et indiquer, s'il y a lieu, la quantité totale ou unitaire de radioactivité pour une heure et date données ainsi que le nombre de capsules ou, pour les liquides, le nombre de millilitres contenus dans le récipient.

L'étiquetage du conditionnement primaire doit comporter les renseignements suivants :

- a) le nom ou le code du médicament, y compris le nom ou le symbole chimique du radionucléide ;
- b) l'identification du lot et la date de péremption ;
- c) le nom et l'adresse de l'entreprise exploitant le médicament ou le produit et, lorsque celle-ci ne fabrique pas le médicament ou le produit, le nom et l'adresse du fabricant ;
- d) le symbole international de la radioactivité ;
- e) la quantité totale ou unitaire de la radioactivité.

## ART. 37.

La présence d'une notice d'information pour l'utilisateur dans le conditionnement de tout médicament ou produit est obligatoire, sauf si les mentions indiquées à l'article 38 figurent directement sur le conditionnement extérieur ou primaire.

La notice doit être rédigée en français, en termes aisément compréhensibles pour l'utilisateur et suffisamment lisibles. Elle peut en outre être rédigée en plusieurs langues, à condition que les mêmes informations figurent dans toutes les langues utilisées.

## ART. 38.

La notice doit être établie en conformité avec le résumé des caractéristiques du produit.

Elle doit comporter, dans l'ordre, les indications suivantes :

- 1) Pour l'identification du médicament ou du produit :
  - a) la dénomination du médicament ou du produit, suivie de la dénomination commune lorsqu'il ne contient qu'un seul principe actif et que sa dénomination est un nom de fantaisie ;
  - b) la composition qualitative complète en principes actifs et excipients ainsi que la composition quantitative en principes actifs en utilisant les dénominations communes pour chaque présentation du médicament ou produit ;
  - c) la forme pharmaceutique et le contenu en poids, en volume ou en unité de prises, pour chaque présentation du médicament ou produit ;

- d) la classe pharmaco-thérapeutique ou le type d'activité ;

e) le nom et l'adresse de l'entreprise exploitant le médicament ou le produit et, lorsque celle-ci ne fabrique pas le médicament ou produit, le nom et l'adresse du fabricant.

## 2) Les indications thérapeutiques

3) L'énumération des informations nécessaires avant la prise du médicament relatives aux contre-indications, aux précautions d'emploi, aux interactions médicamenteuses et autres interactions susceptibles d'affecter l'action du médicament et aux mises en garde spéciales.

Cette énumération doit :

a) tenir compte de la situation particulière des catégories suivantes d'utilisateurs : enfants, femmes enceintes ou allaitant, personnes âgées, personnes présentant certaines pathologies spécifiques ;

b) mentionner, s'il y a lieu, les effets possibles du traitement sur la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser certaines machines ;

c) comporter une liste des excipients dont la connaissance est nécessaire pour une utilisation efficace et sans risque du médicament ou produit.

## 4) Les instructions nécessaires pour un bon usage, en particulier :

a) la posologie ;

b) le mode et, si nécessaire, la voie d'administration ;

c) la fréquence de l'administration, en précisant, si nécessaire, le moment auquel le médicament ou produit peut ou doit être administré et, le cas échéant, selon la nature du produit ;

d) la durée du traitement ;

e) la conduite à tenir en cas de surdosage ;

f) la conduite à tenir au cas où l'administration d'une ou plusieurs doses a été omise ;

g) la mention, si nécessaire, d'un risque de syndrome de sevrage.

5) Une description des effets indésirables pouvant être observés lors de l'usage normal du médicament ou du produit et, le cas échéant, la conduite à tenir, ainsi qu'une invitation expresse pour le patient à communiquer à son médecin ou à son pharmacien tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice.

6) Un renvoi à la date de péremption figurant sur le conditionnement extérieur, avec :

a) une mise en garde contre tout dépassement de cette date ;

b) s'il y a lieu, les précautions particulières de conservation ;

c) s'il y a lieu, une mise en garde en cas de signes visibles de détérioration.

## 7) La date à laquelle la notice a été révisée pour la dernière fois

Pour les préparations radiopharmaceutiques, la notice doit en outre mentionner les précautions à prendre par l'utilisateur et le patient durant la préparation et l'administration du produit et les précautions spéciales pour l'élimination du conditionnement et de ses contenus non utilisés.

La notice peut comporter, outre le signe distinctif de l'entreprise, des signes ou des pictogrammes explicitant certaines des informations ci-dessus ainsi que d'autres informations compatibles avec le résumé des caractéristiques du produit. Ces éléments doivent être utiles pour l'éducation sanitaire et ne présenter aucun caractère promotionnel.

**SECTION V. DES MÉDICAMENTS SOUMIS  
À PRESCRIPTION RESTREINTE**

**ART. 39.**

L'autorisation de mise sur le marché ou l'autorisation temporaire d'utilisation d'un médicament peut classer celui-ci dans une ou plusieurs des catégories de prescription restreinte suivantes :

- a) médicament réservé à l'usage hospitalier ;
- b) médicament à prescription initiale hospitalière ;
- c) médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

**ART. 40.**

I- Le classement dans la catégorie des médicaments réservés à l'usage hospitalier a les effets suivants :

- 1) La prescription du médicament est réservée :

- à un médecin, un chirurgien-dentiste ou une sage-femme exerçant dans un établissement de santé public ou privé ou dans un service de dialyse à domicile ;

- ou, dans les établissements publics de santé, à tout autre prescripteur agissant sous la responsabilité du chef de service.

- 2) La délivrance du médicament est réservée aux pharmacies à usage intérieur.

II- Le classement dans la catégorie des médicaments réservés à l'usage hospitalier ne peut intervenir que si les restrictions apportées à la prescription et à la délivrance du médicament sont justifiées par ses caractéristiques pharmacologiques, par son degré d'innovation ou par des motifs de santé publique.

La prescription par un médecin exerçant au sein d'un service de dialyse à domicile et la délivrance aux malades qui y sont traités ne sont autorisées que si l'autorisation de mise sur le marché le prévoit expressément.

**ART. 41.**

Le classement dans la catégorie des médicaments à prescription initiale hospitalière a pour effet de réserver la prescription initiale du médicament :

- à un médecin, un chirurgien-dentiste ou une sage-femme exerçant dans un établissement de santé public ou privé ou dans un service de dialyse à domicile ;

- ou, dans les établissements publics de santé, à tout autre prescripteur agissant sous la responsabilité du chef de service. Ce classement ne peut intervenir que si les restrictions apportées à la prescription du médicament sont justifiées par la nécessité d'effectuer

dans des établissements disposant de moyens adaptés le diagnostic des maladies pour le traitement desquelles le médicament est habituellement utilisé. La prescription initiale par un médecin exerçant au sein d'un service de dialyse à domicile n'est autorisée que si l'autorisation de mise sur le marché le prévoit expressément. Lorsque les caractéristiques du médicament le justifient, l'autorisation de mise sur le marché ou l'autorisation temporaire d'utilisation peut fixer le délai au terme duquel un nouveau diagnostic doit être effectué dans un établissement de santé public ou privé ou dans un service de dialyse mentionnés au premier alinéa du présent article. Au terme de ce délai, l'ordonnance initiale devient caduque.

**ART. 42.**

Le classement dans la catégorie des médicaments nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement a pour effet de subordonner la prescription du médicament à des examens périodiques devant être subis par le patient. Ce classement ne peut intervenir que si les restrictions apportées à la prescription du médicament sont justifiées par la gravité des effets indésirables que peut provoquer son emploi.

L'autorisation de mise sur le marché ou l'autorisation temporaire d'utilisation mentionne la nature et la périodicité des examens que le médecin doit prescrire, ainsi que, le cas échéant, les conditions dans lesquelles le traitement peut, compte tenu des résultats de ces examens, être conduit. L'autorisation de mise sur le marché ou l'autorisation temporaire d'utilisation peut prévoir que le prescripteur doit mentionner, sur l'ordonnance, que les examens prévus par cette autorisation ont été effectués et que les conditions prévues par cette même autorisation pour conduire le traitement sont respectées.

**ART. 43.**

L'autorisation de mise sur le marché ou l'autorisation temporaire d'utilisation peut en outre :

- 1) Réserver la prescription d'un médicament mentionné à l'article 40 ou la prescription initiale d'un médicament mentionné à l'article 41 du présent arrêté :

- aux prescripteurs exerçant dans certains services spécialisés des établissements de santé publics ou privés ;

- aux prescripteurs autorisés à exercer certaines spécialités dans les conditions prévues par leurs statuts ;

- aux prescripteurs auxquels ont été reconnues certaines qualifications, conformément à l'arrêté ministériel n° 97-219 du 23 avril 1997 relatif à la qualification des médecins, modifié ;

- aux prescripteurs titulaires de certains diplômes d'études spécialisées complémentaires.

- 2) Réserver le renouvellement de la prescription d'un médicament mentionné à l'article 41 ou la prescription d'un médicament mentionné à l'article 42 du présent arrêté :

- aux prescripteurs auxquels ont été reconnues certaines qualifications, conformément à l'arrêté ministériel n° 97-219 du 23 avril 1997 relatif à la qualification des médecins, modifié ;

- aux prescripteurs titulaires de certains diplômes d'études spécialisées complémentaires.

3) Prévoir, pour tout ou partie des risques liés à l'utilisation d'un médicament classé dans une ou plusieurs des catégories de prescription restreinte prévues à l'article 39, que le prescripteur doit mentionner, sur l'ordonnance, qu'il a donné aux patients des informations sur ses risques. Ces restrictions ne peuvent être apportées à la prescription que si elles sont justifiées par les caractéristiques pharmacologiques du médicament, par son degré d'innovation, par la gravité des effets indésirables que peut provoquer son emploi ou par un autre motif de santé publique.

#### ART. 44.

Si le médicament est classé dans la catégorie des médicaments à prescription initiale hospitalière en application des dispositions de l'article 41, le pharmacien s'assure, lors de la présentation de l'ordonnance de renouvellement, de la présentation simultanée de l'ordonnance initiale.

Si la prescription du médicament est réservée à certaines catégories de prescripteurs en application du 2) de l'article 43, le pharmacien s'assure que la qualification ou le titre du prescripteur apparaissant sur l'ordonnance est conforme à ce que prévoit l'autorisation de mise sur le marché ou l'autorisation temporaire d'utilisation. Si la prescription d'un médicament est soumise aux dispositions du quatrième alinéa de l'article 42 ou du 3) de l'article 43, le pharmacien s'assure que les mentions prévues par ces dispositions figurent sur l'ordonnance.

#### ART. 45.

Les médecins, chirurgiens-dentistes ou sages-femmes n'exerçant pas dans un établissement ou service mentionné aux articles 40 et 41, peuvent administrer eux-mêmes certains médicaments classés dans la catégorie des médicaments réservés à l'usage hospitalier ou dans celle des médicaments à prescription initiale hospitalière. Cette possibilité ne vaut que dans les cas où ils interviennent en situation d'urgence ou dans le cadre d'une structure d'assistance médicale mobile ou de rapatriement sanitaire. Lorsque l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament qui a procédé au classement au a) ou au b) de l'article 39 autorise cependant l'administration directe prévue à l'alinéa premier du présent article, elle peut réserver cette possibilité à certaines des catégories de prescripteurs mentionnés au 2) de l'article 43. Cette restriction ne peut être apportée que si elle est justifiée par les caractéristiques pharmacologiques du médicament, par son degré d'innovation, par la gravité des effets indésirables que peut provoquer son emploi ou par un autre motif de santé publique. L'autorisation de mise sur le marché fixe les conditions d'utilisation de ce médicament par les médecins, chirurgiens-dentistes ou sages-femmes qui sont autorisés à procéder à son administration directe.

### SECTION VI. DE L'ENREGISTREMENT DES MÉDICAMENTS HOMÉOPATHIQUES

#### ART. 46.

La demande d'enregistrement d'un médicament ou d'une série de médicaments homéopathiques visée à l'article 15 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain est adressée à l'autorité compétente.

Elle est accompagnée d'un dossier mentionnant :

a) le nom et l'adresse du demandeur et de l'exploitant du ou des médicaments et, lorsque celui-ci ne fabrique pas le ou les médicaments, le nom et l'adresse du fabricant ainsi que, le cas échéant, le nom et l'adresse de l'importateur ;

b) la dénomination commune usuelle de la ou des souches homéopathiques en se référant à la pharmacopée européenne ou française lorsqu'elle y figure ;

c) la ou les voies d'administration ainsi que la ou les formes pharmaceutiques ;

d) le ou les degrés de dilution ;

e) la contenance du ou des modèles de vente.

#### ART. 47.

Le dossier de demande d'enregistrement mentionné à l'article 46 ci-dessus est en outre accompagné :

a) des données relatives à la composition quantitative et qualitative du ou des médicaments ;

b) d'un document décrivant l'obtention et le contrôle de la ou des souches en se référant aux monographies de la pharmacopée européenne ou française, et mentionnant la dénomination scientifique de ces souches ;

c) d'un document justifiant le caractère homéopathique de chaque souche et définissant le degré de dilution à partir duquel l'innocuité est garantie ;

d) pour chaque forme pharmaceutique, d'un document relatif à la fabrication et au contrôle du médicament décrivant des méthodes de déconcentration utilisées et se référant aux monographies de la pharmacopée européenne ou française ;

e) des données concernant la stabilité du ou des médicaments ;

f) s'il y a lieu, des données concernant les précautions particulières de conservation ;

g) d'une copie de la ou des autorisations d'ouverture de l'établissement fabricant ou important le produit ;

h) d'une copie des enregistrements ou des autorisations éventuellement obtenues pour le ou les mêmes médicaments dans un Etat membre de la Communauté européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen ;

i) du projet de conditionnement extérieur et de conditionnement primaire du ou des médicaments, et s'il y a lieu, du projet de notice.

#### ART. 48.

Lorsque le dossier de demande d'enregistrement est incomplet ou irrégulier l'autorité compétente invite le demandeur à compléter ou à régulariser celui-ci.

#### ART. 49.

L'enregistrement comprend le numéro d'enregistrement et les données mentionnées à l'article 47.

L'enregistrement est valable pour une durée de cinq années. Il est renouvelable par période quinquennale sur demande du titulaire de l'enregistrement, présentée au plus tard trois mois avant la date d'expiration de la période de validité, si le titulaire atteste qu'aucune modification n'est intervenue dans les éléments produits à



l'appui de la demande d'enregistrement. Si aucune décision n'est notifiée ou si aucune demande de justification complémentaire n'est adressée au demandeur à la date d'expiration de la période d'enregistrement, l'enregistrement est considéré comme renouvelé à cette date.

#### ART. 50.

Après la délivrance de l'enregistrement, les méthodes de fabrication et les techniques de contrôles doivent être modifiées en fonction des progrès scientifiques et techniques.

#### ART. 51.

Toute modification concernant les données mentionnées au a) de l'article 46 et à l'article 47 du présent arrêté est soumise pour approbation à l'autorité compétente accompagnée des pièces justificatives correspondantes.

Toute modification concernant les données mentionnées aux b), c) et d) de l'article 46 du présent arrêté donne lieu à un nouvel enregistrement.

#### ART. 52.

Tout changement du titulaire de l'enregistrement est soumis pour approbation à l'autorité compétente. La demande comporte, outre les mentions prévues aux a) et b) de l'article 46 :

- a) une copie de la décision d'enregistrement ;
- b) l'accord du titulaire de l'enregistrement sur ce transfert ;
- c) la désignation des lieux de fabrication, de contrôle et de conditionnement ;
- d) l'engagement du demandeur de se soumettre à l'ensemble des conditions ayant conduit à l'enregistrement.

#### ART. 53.

L'enregistrement des médicaments homéopathiques peut être refusé, suspendu ou supprimé par l'autorité compétente. Les décisions de refus, suspension ou suppression sont notifiées au demandeur. Elles sont motivées et mentionnent les voies et délais de recours applicables. Elles ne peuvent intervenir qu'après que le titulaire de l'enregistrement a été invité à fournir ses observations. La période de suspension ne peut être supérieure à un an. Lorsque l'enregistrement est suspendu ou supprimé, le titulaire doit en informer sans délai les détenteurs de stocks. Ceux-ci doivent prendre toutes dispositions utiles pour faire cesser la distribution du médicament. Si ces dispositions n'interviennent pas dans des délais compatibles avec l'intérêt de la santé publique, le Directeur de l'Action Sanitaire et Sociale prend toutes mesures appropriées. Indépendamment des décisions de suspension ou de suppression mentionnées ci-dessus, le Directeur de l'Action Sanitaire et Sociale peut, à titre conservatoire, interdire la délivrance de certains lots de médicaments enregistrés qui font l'objet de contestations et faire procéder au rappel de ces lots.

#### ART. 54.

L'étiquetage et, le cas échéant, la notice des médicaments homéopathiques portent obligatoirement et exclusivement les mentions suivantes :

- a) "médicament homéopathique" en caractères très apparents ;
- b) la dénomination commune usuelle de la ou des souches homéopathiques en se référant à la pharmacopée européenne ou, à défaut, française lorsqu'elle y figure, suivie du degré de dilution ;
- c) les nom et adresse de l'exploitant du médicament et, si celui-ci ne fabrique pas le médicament, du fabricant ;
- d) la voie d'administration et, si nécessaire, le mode d'administration ;
- e) la date de péremption en clair ;
- f) la forme pharmaceutique ;
- g) la contenance du modèle de vente ;
- h) s'il y a lieu, les précautions particulières de conservation ;
- i) une mise en garde spéciale, si elle s'impose pour le médicament ;
- j) le numéro du lot de fabrication ;
- k) le numéro d'enregistrement, suivi de la mention " enregistrement sans indications thérapeutiques " ;
- l) un avertissement conseillant à l'utilisateur de consulter un médecin si les symptômes persistent ;
- m) le prix limite de vente au public lorsqu'un tel prix est fixé en application de la réglementation en vigueur ;
- n) les conditions de remboursement par les organismes d'assurance maladie.

### SECTION VII. DES SPÉCIALITÉS GÉNÉRIQUES

#### ART. 55.

Pour l'application du 5° de l'article 5 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain, on entend par :

- biodisponibilité : la vitesse et l'intensité de l'absorption dans l'organisme, à partir d'une forme pharmaceutique, du principe actif ou de sa fraction thérapeutique destiné à devenir disponible au niveau des sites d'action ;

- bioéquivalence : l'équivalence des biodisponibilités. L'autorité compétente peut exonérer des études de biodisponibilité chez l'homme visant à démontrer sa bioéquivalence avec une spécialité de référence, une spécialité dont il est prouvé qu'elle satisfait à l'un ou l'autre des critères suivants :

a) son dossier est une simple duplication du dossier d'autorisation de mise sur le marché de la spécialité de référence et l'établissement pharmaceutique de fabrication, les procédés de fabrication et l'origine du principe actif sont les mêmes que ceux de la spécialité de référence ;

b) soit sa biodisponibilité, compte tenu de sa forme pharmaceutique et de son mode d'administration, n'est pas susceptible de différer de celle de la spécialité de référence, soit son principe actif, au regard notamment de sa toxicité ou d'exigences spécifiques de



concentrations plasmatiques, n'est pas susceptible d'entraîner des différences significatives en termes d'efficacité thérapeutique ou d'effets indésirables ; dans ces cas, la composition qualitative et quantitative des composants, les contrôles des matières premières, le mode de préparation de la forme pharmaceutique, les contrôles du produit fini et, en particulier pour les formes orales solides, les essais comparatifs de dissolution in vitro, figurant dans la documentation pharmaceutique du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché, doivent mettre en évidence que le principe actif de la spécialité considérée sera délivré dans l'organisme, à partir de la forme pharmaceutique concernée, de la même manière qu'il l'est à partir de la forme pharmaceutique de la spécialité de référence.

#### ART. 56.

Les spécialités répondant à la définition de la spécialité générique énoncée au 5° de l'article 5 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain sont identifiées dans l'autorisation de mise sur le marché qui mentionne la spécialité de référence.

Les spécialités génériques sont inscrites dans un répertoire appelé "répertoire des spécialités génériques" qui fait l'objet d'une publication par arrêté ministériel.

Lorsque l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament identifié comme spécialité générique en application du premier alinéa est suspendue ou supprimée, la spécialité concernée est rayée du répertoire. Les spécialités génériques qui ne font plus l'objet d'une commercialisation en raison d'un retrait du marché ou d'une suspension de commercialisation d'une durée supérieure à six mois sont également rayées du répertoire.

Le répertoire des spécialités génériques indique, pour chaque spécialité, sa dénomination au sens de l'article premier du présent arrêté, le nom du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, et, s'il diffère de ce dernier, le nom de l'entreprise ou de l'organisme exploitant la spécialité ainsi que, le cas échéant, la présence d'un excipient à effet notoire.

Constitue un excipient à effet notoire tout excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients.

### SECTION VIII. DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

#### ART. 57.

L'autorisation temporaire d'utilisation prévue au a) de l'article 14 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain est délivrée par l'autorité compétente, au vu d'un dossier présenté et instruit dans les conditions ci-après.

#### ART. 58.

La demande tendant à l'obtention de l'autorisation temporaire d'utilisation prévue au a) de l'article 14 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain est adressée à l'autorité compétente par le titulaire des droits d'exploitation ou son mandataire.

Elle est accompagnée d'un dossier comprenant :

1) les renseignements, le texte provisoire du résumé des caractéristiques du produit et les autres documents mentionnés aux articles 2 à 9 du présent arrêté, établis en fonction des éléments dont le

demandeur dispose au moment du dépôt de la demande d'autorisation temporaire d'utilisation, accompagnés des titres et objectifs des essais en cours avec leur état d'avancement et des essais programmés, de l'identité du ou des investigateurs, et de la désignation du ou des lieux concernés ;

2) le projet d'étiquetage, établi conformément aux dispositions de l'article 63 ;

3) le projet de notice, établi conformément au résumé des caractéristiques du produit mentionné au 1) ci-dessus ;

4) lorsque la demande d'autorisation de mise sur le marché n'est pas déposée, une lettre du demandeur de l'autorisation temporaire s'engageant à déposer une telle demande et indiquant le délai dans lequel il compte y procéder.

#### ART. 59.

Lorsque l'autorisation prévue au a) de l'article 14 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain est subordonnée par l'autorité compétente à la condition qu'elle soit sollicitée dans le cadre d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations établi avec le titulaire des droits d'exploitation ou son mandataire, ce protocole comporte les éléments suivants :

1) Le rappel de la portée exacte de l'autorisation accordée

2) Les critères d'utilisation établis en conformité avec le résumé des caractéristiques du produit mentionné au 1) de l'article 58

3) Les modalités pratiques de prescription et de délivrance du médicament

4) Les modalités de recueil des informations relatives notamment :

a) aux caractéristiques des patients traités ;

b) à l'utilisation effective du médicament ;

c) aux effets indésirables graves ou inattendus résultant de cette utilisation ;

5) Concernant la pharmacovigilance :

a) le ou les destinataires des déclarations prévues à l'article 11 et au premier alinéa de l'article 12 de l'arrêté ministériel n° 2003-163 du 3 mars 2003 relatif à la pharmacovigilance et à la pharmacodépendance en matière de médicaments à usage humain et de substances non médicamenteuses ;

b) le contenu et la périodicité des informations prévues au quatrième alinéa de l'article 12 de l'arrêté visé au a) ci-dessus devant être fournies par le titulaire de l'autorisation à la Direction de l'Action Sanitaire et Sociale.

6) Les modalités de l'information des patients sur le médicament et la portée exacte de l'autorisation dont il fait l'objet.

Ce protocole, tel qu'il a été approuvé par l'autorité compétente est porté à la connaissance des prescripteurs et des pharmaciens concernés par le titulaire de l'autorisation.

ART. 60.

La demande du prescripteur tendant à l'obtention de l'autorisation temporaire d'utilisation définie au b) de l'article 14 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain est adressée à la direction de l'action sanitaire et sociale par le pharmacien gérant la pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé.

Elle comporte les éléments suivants :

- 1) la dénomination du médicament ou, le cas échéant, son nom de code, et sa forme pharmaceutique et son dosage ;
- 2) la justification de la prescription ;
- 3) l'indication thérapeutique pour laquelle le médicament est prescrit au malade considéré et la posologie prescrite ;
- 4) l'engagement du prescripteur à informer le patient sur le médicament et la portée exacte de l'autorisation dont il fait l'objet.

ART. 61.

Pour l'instruction des demandes mentionnées aux articles 58 et 60, l'autorité en charge de l'instruction de la demande peut prendre les mesures définies à l'article 16 du présent arrêté. En outre, elle peut demander toute information relative à l'efficacité et à la sécurité, à la fabrication et au contrôle du médicament faisant l'objet du dossier et, lorsque le médicament a fait l'objet d'une autorisation à l'étranger, la copie de cette autorisation.

ART. 62.

I- Pour les médicaments mentionnés au a) de l'article 14 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain, l'autorisation temporaire d'utilisation :

- a) est accordée pour une durée d'une année ;
- b) comporte la dénomination du médicament, ou, le cas échéant, son nom de code, et sa forme pharmaceutique et son dosage ;
- c) indique le classement du médicament dans les catégories énumérées à l'article 39 du présent arrêté ;
- d) est accompagnée du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice ainsi que, le cas échéant, du protocole d'utilisation, mentionnés aux articles 58 et 59 du présent arrêté, tels qu'ils ont été approuvés par l'autorité compétente.

II- Pour les médicaments mentionnés au b) de l'article 14 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain, l'autorisation temporaire d'utilisation :

- a) est accordée pour la durée du traitement, dans la limite maximale d'un an ;
- b) vaut approbation des éléments mentionnés aux 2) et 3) de

l'article 60 du présent arrêté et comporte les renseignements suivants :

1. le nom et les coordonnées du prescripteur ;
  2. les initiales du patient auquel est destinée la prescription ;
  3. la dénomination du médicament ou, le cas échéant, son nom de code, et sa forme pharmaceutique et son dosage ;
  4. le cas échéant, le classement du médicament dans les catégories énumérées à l'article 39 du présent arrêté ;
  5. la durée de l'autorisation ;
- c) est accompagnée, le cas échéant, d'informations complémentaires relatives à l'utilisation du médicament.

ART. 63.

I- L'étiquetage des médicaments mentionnés au a) de l'article 14 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain comporte au moins les mentions suivantes :

- a) la dénomination du médicament ou, le cas échéant, son nom de code ;
- b) le nom ou la raison sociale et l'adresse de l'entreprise exploitant le médicament ;
- c) le numéro du lot de fabrication ;
- d) la voie et, s'il y a lieu, le mode d'administration du médicament ;
- e) la composition en principes actifs ;
- f) la date de péremption ;
- g) le cas échéant, les indications nécessaires à la bonne conservation du médicament.

Les mentions prévues ci-dessus doivent être rédigées en français. Elles peuvent en outre être rédigées dans d'autres langues, à condition que les mêmes mentions figurent dans toutes les langues utilisées.

II- L'étiquetage des médicaments mentionnés au b) de l'article 14 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain comporte au moins les informations suivantes :

- a) la dénomination du médicament ou, le cas échéant, son nom de code ;
- b) le numéro du lot de fabrication ;
- c) la date de péremption.

ART. 64.

L'autorisation temporaire d'utilisation peut être renouvelée. Le renouvellement fait l'objet d'une nouvelle demande dans les formes prévues à la présente section pour l'obtention de l'autorisation initiale.

Cette nouvelle demande contient en outre toute information nouvelle obtenue au cours de la période d'autorisation précédente sur le médicament en cause et les conséquences de son utilisation.

Pour les médicaments mentionnés au a) de l'article 14 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain, le titulaire des droits d'exploitation indique les quantités délivrées pendant cette même période et joint les rapports mentionnés au quatrième alinéa de l'article 12 de l'arrêté ministériel n° 2003-163 du 3 mars 2003 relatif à la pharmacovigilance et à la pharmacodépendance en matière de médicaments à usage humain et de substances non médicamenteuses.

## ART. 65.

Les décisions de suspension et de retrait prévues à l'article 14 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain sont motivées et indiquent les voies et délais de recours qui leur sont applicables.

La décision de suspension ne peut être prise pour une période supérieure à trois mois.

La décision de retrait ne peut intervenir qu'après que le titulaire de l'autorisation a été invité à fournir ses observations.

En cas de suspension ou de retrait d'autorisation, les dispositions du sixième alinéa de l'article 25 du présent arrêté sont applicables.

## ART. 66.

Lorsqu'un médicament bénéficiant d'une autorisation temporaire d'utilisation obtient une autorisation de mise sur le marché, l'autorité qui a octroyé l'autorisation temporaire fixe la date à laquelle elle cesse de produire ses effets en fonction de la date de

notification de l'autorisation de mise sur le marché et du délai nécessaire à la mise sur le marché du médicament ainsi autorisé, qui lui sont communiqués par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ; le cas échéant, l'autorité susvisée proroge la durée de validité de l'autorisation temporaire jusqu'à l'entrée en vigueur de l'autorisation de mise sur le marché.

La date à laquelle l'autorisation temporaire d'utilisation cesse de produire ses effets est communiquée par l'autorité susvisée au titulaire de cette autorisation et, s'il est distinct, au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

## ART. 67.

Sont abrogés les articles 26 à 65 de l'arrêté ministériel n° 81-476 du 29 septembre 1981 relatif à la préparation et à la vente en gros des produits pharmaceutiques destinés à la médecine humaine et l'arrêté ministériel n° 95-149 du 25 avril 1995 relatif à la dénomination des médicaments.

## ART. 68.

Le Conseiller de Gouvernement pour l'Intérieur est chargé de l'exécution du présent arrêté.

Fait à Monaco, en l'Hôtel du Gouvernement, le trois mars deux mille trois.

*Le Ministre d'État,*  
P. LECLERCQ.

## ANNEXE I

**Liste des colorants autorisés dans les médicaments en application  
de l'article premier du présent arrêté**

| N° CE | Dénomination usuelle                              |
|-------|---|
| E 100 | Curcumine   |
| E 101 | i) Riboflavine<br>ii) Phosphate-5' de riboflavine |
| E 102 | Tartrazine  |
| E 104 | Jaune de quinoléine                               |
| E 110 | Sunset yellow FCF<br>Jaune orange S               |
| E 120 | Cochenille, acide carminique, carmins             |
| E 122 | Azorubine, carmoisine                             |
| E 123 | Amarante  |
| E 124 | Ponceau 4R, rouge cochenille A                    |
| E 127 | Erythrosine                                       |
| E 128 | Rouge 2G  |

| N° CE  | Dénomination usuelle   |
|--------|--|
| E 129  | Rouge allura AC  |
| E 131  | Bleu patenté V   |
| E 132  | Indigotine, carmin d'indigo  |
| E 133  | Bleu brillant FCF  |
| E 140  | Chlorophylles et chlorophyllines :<br>i) Chlorophylles<br>ii) Chlorophyllines  |
| E 141  | Complexes cuivre-chlorophylles et chlorophyllines :<br>i) Complexes cuivre-chlorophylles<br>ii) Complexes cuivre-chlorophyllines |
| E 142  | Vert S   |
| E 150a | Caramel ordinaire <sup>(1)</sup>   |
| E 150b | Caramel de sulfite caustique   |
| E 150c | Caramel ammoniacal   |
| E 150d | Caramel au sulfite d'ammonium  |
| E 151  | Noir brillant BN, noir PN  |
| E 153  | Charbon végétal médicinal  |
| E 154  | Brun FK  |
| E 155  | Brun HAT   |
| E 160a | Caroténoïdes<br>i) Caroténoïdes mélangés<br>ii) Bêta-carotène  |
| E 160b | Rocou, bixine, norbixine   |
| E 160c | Extrait de paprika, capsanthine, capsorubine   |
| E 160d | Lycopène   |
| E 160e | $\beta$ -apocaroténal-8' (C 30)  |
| E 160f | Ester éthylique de l'acide<br>$\beta$ -apocaroténique-8' (C 30)  |
| E 161b | Lutéine  |
| E 161g | Canthaxantine  |
| E 162  | Rouge de betterave, bétanine   |
| E 163  | Anthocyanes  |
| E 170  | Carbonate de calcium   |

| N° CE | Dénomination usuelle      |
|-------|---------------------------|
| E 171 | Dioxyde de titane         |
| E 172 | Oxyde et hydroxyde de fer |
| E 173 | Aluminium                 |
| E 174 | Argent                    |
| E 175 | Or                        |
| E 180 | Lithol-rubine BK          |

(1) Le terme "caramel" se réfère à des produits de couleur brune plus ou moins intense, destinés à la coloration. Il ne s'agit pas du produit aromatique sucré obtenu en chauffant des sucres et destiné à aromatiser des aliments (confiserie, pâtisserie, boissons alcoolisées).

## ANNEXE II

**Normes et protocoles applicables aux essais analytiques, toxicologiques et pharmacologiques ainsi qu'à la documentation clinique auxquels sont soumis les médicaments ou produits mentionnés à l'article 5 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain en application de l'article 27 du présent arrêté.**

### Introduction

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché mentionnée à l'article 12 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain sont présentés en quatre parties, conformément aux prescriptions de la présente annexe.

Toute information relative à l'évaluation du médicament concerné est jointe à la demande, qu'elle soit favorable ou défavorable au produit. Sont notamment fournis tous les renseignements pertinents sur chaque essai pharmacotoxique ou clinique incomplet ou interrompu relatif au médicament.

En outre, afin de pouvoir évaluer le rapport bénéfice-risque de manière continue, après autorisation de mise sur le marché, toute donnée modifiant le contenu du dossier, toute nouvelle information qui ne se trouve pas dans le dossier original et tous les rapports de pharmacovigilance sont transmis à l'autorité compétente visée à l'article premier de l'ordonnance souveraine n° 15.712 du 3 mars 2003 relative à la mise sur le marché des médicaments à usage humain.

La présente annexe contient des paragraphes à caractère général dont les dispositions s'appliquent à toutes les catégories de médicaments, auxquels s'ajoutent des paragraphes définissant les dispositions spéciales supplémentaires pour les médicaments radiopharmaceutiques ou les médicaments biologiques, tels que les vaccins, sérums, toxines, produits allergènes, les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains.

### PREMIERE PARTIE

#### Résumé du dossier

La demande d'autorisation de mise sur le marché doit comporter :

#### A - Renseignements d'ordre administratif

Ces renseignements sont présentés conformément aux disposi-

tions des articles 2, 3 et 6 du présent arrêté.

#### B - Résumé des caractéristiques du produit/notice/étiquetage

Le résumé des caractéristiques du produit est composé tel que mentionné à l'article 4 ou, le cas échéant, à l'article 5.

Le projet de conditionnement extérieur et de conditionnement primaire ainsi que les projets d'étiquetage et de notice sont également fournis conformément aux articles 6 et 33 à 38.

Le cas échéant, une copie des résumés des caractéristiques et des notices du produit déjà approuvés par un Etat membre de l'Union européenne est jointe.

#### C - Rapports d'experts

Les rapports d'experts, présentés respectivement sur la documentation chimique, pharmaceutique et biologique, la documentation pharmaco-toxicologique et la documentation clinique doivent consister en une évaluation critique de la qualité du médicament et des essais faits sur l'animal et sur l'homme. Chaque rapport doit mettre en évidence toutes les données pertinentes pour cette évaluation. Il est rédigé de manière telle que le lecteur comprenne clairement les propriétés, la qualité, les méthodes de contrôle et les spécifications proposées, la sécurité, l'efficacité, les avantages et les inconvénients du produit. Toutes les données importantes sont résumées dans une annexe au rapport d'expert : y sont joints, chaque fois que possible, des tableaux ou des graphiques. Le rapport d'expert et les résumés comprennent des références précises à l'information contenue dans la documentation de base. Chaque rapport d'expert est rédigé par une personne qualifiée et expérimentée. Il est signé et daté par l'expert : il y est joint une brève description des diplômes, de la formation et des activités professionnelles de l'expert. Les liens professionnels de l'expert avec le demandeur doivent être déclarés.

### DEUXIEME PARTIE

Essais analytiques (chimiques, pharmaceutiques et biologiques)

Toutes les procédures d'analyse correspondent à l'état d'avancement du progrès scientifique du moment et sont des procédures qui ont été validées : les résultats des études de validation sont fournis.

La ou les procédures d'analyse doivent être détaillées afin d'être reproductibles lors des contrôles effectués à la demande des autorités compétentes : le matériel particulier qui pourrait être employé doit faire l'objet d'une description suffisante avec schéma éventuel

à l'appui. Si nécessaire, la formule des réactifs de laboratoire doit être complétée par le mode de préparation. Pour des procédures d'analyse figurant dans la pharmacopée européenne ou dans la pharmacopée d'un Etat membre de l'Union européenne, cette description peut être remplacée par une référence précise à la pharmacopée en question.

#### A - Composition qualitative et quantitative des composants

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché sont présentés conformément aux prescriptions suivantes.

##### 1. Composition qualitative

1.1. Par composition qualitative de tous les composants du médicament, il faut entendre la désignation ou la description :

- du ou des principes actifs ;
- du ou des constituants de l'excipient, quelle que soit la nature et quelle que soit la quantité mise en œuvre y compris les colorants, conservateurs, adjuvants, stabilisants, épaississants, émulsionnants, correcteurs de goûts, aromatisants, etc. ;
- des éléments de mise en forme pharmaceutique destinés à être ingérés ou, en général, administrés au malade tels que capsules ou gélules, enveloppes de capsules rectales, etc.

Ces indications sont complétées par tous renseignements utiles sur le conditionnement primaire et, éventuellement, sur son mode de fermeture, sur les accessoires avec lesquels le médicament sera utilisé ou administré et qui seront délivrés avec le médicament.

1.2. Dans une trousse radiopharmaceutique, dont le marquage radioactif se fait après livraison par le fabricant, le principe actif s'entend comme la partie de la formulation qui est destinée à porter ou à être liée avec le radionucléide. Des renseignements relatifs à l'origine du radionucléide sont donnés. De plus, tout composant indispensable au marquage est décrit.

Pour un générateur, les radionucléides père et fils sont à considérer comme des principes actifs.

2. Par termes usuels destinés à désigner les composants des médicaments, il faut entendre, sans préjudice des dispositions de l'article 4 c) du présent arrêté :

- pour les produits figurant à la pharmacopée européenne ou à la pharmacopée française ou, à défaut, à l'une des pharmacopées d'un Etat membre de l'Union européenne, la dénomination principale, retenue par la monographie concernée, avec référence à ladite pharmacopée ;

- pour les autres produits, la dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) qui peut être accompagnée d'une autre dénomination commune ou, à défaut, la dénomination scientifique exacte : les produits dépourvus de dénomination commune internationale ou de dénomination scientifique exacte seront désignés par une évocation de l'origine et du mode d'obtention complétée, le cas échéant, par toutes précisions utiles ;

- pour les matières colorantes, la désignation par le numéro "E" qui leur est affecté dans l'annexe I du présent arrêté fixant la liste des colorants autorisés dans les médicaments à usage humain.

##### 3. Composition quantitative

3.1. Pour donner la composition quantitative de tous les principes actifs du médicament, il faut, selon la forme pharmaceutique, préciser, pour chaque principe actif, la masse ou le nombre d'unités d'activité biologique, soit par unité de prise, soit par unité de masse ou de volume.

Les unités d'activité biologique sont à utiliser pour les produits qui ne peuvent être définis chimiquement. Lorsque l'Organisation Mondiale de la Santé a défini une unité internationale d'activité biologique, celle-ci est utilisée. Lorsqu'il n'a pas été défini d'unité internationale, les unités d'activité biologique doivent être exprimées de façon à renseigner sans équivoque sur l'activité de la substance.

Chaque fois que possible, l'activité biologique par unité de masse est indiquée.

Ces indications sont complétées :

- pour les préparations injectables, par la masse ou le nombre d'unités d'activité biologique de chaque principe actif contenu dans le conditionnement primaire compte tenu du volume utilisable, le cas échéant après reconstitution ;

- pour les médicaments devant être administrés par gouttes, par la masse ou le nombre d'unités d'activité biologique de chaque principe actif contenu dans le nombre de gouttes correspondant à un millilitre ou un gramme de préparation ;

- pour les sirops, émulsions, granulés et autres formes pharmaceutiques devant être administrés selon des mesures, par la masse ou le nombre d'unités d'activité biologique de chaque principe actif par mesure.

3.2. Les principes actifs à l'état de composés ou de dérivés sont désignés quantitativement par leur masse globale et, si nécessaire ou significatif, par la masse de la ou des fractions actives de la molécule.

3.3. Pour les médicaments contenant un principe actif qui fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché pour la première fois dans l'un des Etats membres de l'Union européenne, la composition quantitative d'un principe actif qui est un sel ou un hydrate doit être systématiquement exprimée en fonction de la masse de la fraction ou des fractions actives de la molécule. Par la suite, la composition quantitative de tous les médicaments autorisés dans les Etats membres de l'Union européenne sera exprimée de la même manière pour ce même principe actif.

3.4. Pour les produits allergènes, la composition quantitative est exprimée en unités d'activité biologique, sauf pour les produits allergènes bien définis dont la concentration peut être exprimée en masse par unité de volume.

3.5. L'obligation d'exprimer le contenu en principe(s) actif(s) en fonction de la masse des fractions actives, selon le point 3.3. ci-dessus, peut ne pas être applicable aux médicaments radiopharmaceutiques.

Pour les radionucléides, la radioactivité est exprimée en becquerels à une date donnée si nécessaire à une heure donnée, avec l'indication du fuseau horaire. Le type de radiation est indiqué.

#### 4. Développement galénique

4.1. Le choix de la composition, des constituants et du conditionnement primaire, de même que la fonction des excipients dans le produit fini doivent être expliqués et justifiés par des données scientifiques relatives au développement galénique. Le surdosage à la fabrication ainsi que sa justification doivent être indiqués.

4.2. Pour les médicaments radiopharmaceutiques, les puretés chimiques et radiochimiques ainsi que leur relation avec la biodistribution doivent être fournies.

#### B - Description du mode de préparation

1. La description du mode de préparation est énoncée de façon

à donner une idée satisfaisante du caractère des opérations mises en œuvre.

A cet effet, elle comporte au minimum :

- l'évocation des diverses étapes de la fabrication permettant d'apprécier si les procédés employés pour la mise en forme pharmaceutique n'ont pas pu provoquer l'altération des composants ;

- en cas de fabrication en continu, tous les renseignements sur les garanties d'homogénéité du produit fini ;

- la formule réelle de fabrication, avec indication quantitative de toutes les substances utilisées, les quantités d'excipients pouvant toutefois être données de manière approximative, dans la mesure où la forme pharmaceutique le nécessite ; il sera fait mention des produits disparaissant au cours de la fabrication. Tout surdosage doit être indiqué et justifié ;

- la désignation des stades de la fabrication auxquels sont effectués les prélèvements d'échantillons en vue des essais en cours de fabrication, lorsque ces essais apparaissent nécessaires au contrôle de la qualité du produit fini compte tenu des autres éléments du dossier ;

- des études expérimentales de validation du procédé de fabrication lorsqu'il s'agit d'une méthode de fabrication peu courante ou lorsque cela est essentiel compte tenu du produit ;

- pour les médicaments stériles, les renseignements sur les procédés d'asepsie ou les procédés de stérilisation mis en œuvre.

2. Pour les trousse radiopharmaceutiques, la description du mode de préparation comprendra à la fois les renseignements complets de la fabrication de la trousse et l'indication des opérations à effectuer pour préparer extemporanément le médicament radioactif.

Pour les radionucléides, les réactions nucléaires impliquées seront explicitées.

### C - Contrôle des matières premières

1. Pour l'application du présent paragraphe, il faut entendre par "matières premières" tous les composants du médicament et, si besoin est, le conditionnement primaire tels qu'ils sont visés au paragraphe A, point 1.

Dans le cas d'un principe actif fabriqué par une personne autre que le demandeur :

- lorsque ce principe actif n'est décrit ni dans la pharmacopée européenne, ni dans la pharmacopée française ou dans celle d'un autre Etat membre de l'Union européenne ;

- ou lorsque ce principe actif est décrit dans la pharmacopée européenne ou, à défaut, dans la pharmacopée française ou dans celle d'un autre Etat membre de l'Union européenne et qu'il est produit selon une méthode susceptible de laisser des impuretés non mentionnées dans les monographies d'une des pharmacopées visées et pour lesquelles les monographies ne permettent donc pas un contrôle adéquat de la qualité, le demandeur peut prendre les dispositions nécessaires pour que la description détaillée des procédés de fabrication, le contrôle de la qualité en cours de fabrication et la validation des procédés soient fournis directement aux autorités compétentes par le fabricant du principe actif, avec la mention "Documentation confidentielle".

Dans ce cas, le fabricant de matières premières doit cependant fournir au demandeur toutes les données nécessaires qui permettront à ce dernier d'assurer sa propre responsabilité relative au médicament. Le fabricant de matières premières doit s'engager par

écrit vis-à-vis du demandeur à garantir la constance de fabrication d'un lot à l'autre et à ne pas procéder à une modification du procédé de fabrication ou des spécifications sans le tenir informé. Les documents et renseignements à l'appui d'une telle modification sont fournis aux autorités compétentes.

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation comprennent les résultats des essais qui se rapportent au contrôle de qualité de tous les constituants mis en œuvre, y compris les analyses des lots, notamment pour les principes actifs. Les renseignements et documents sont présentés conformément aux prescriptions suivantes.

#### 1.1. Matières premières inscrites dans les pharmacopées.

Les monographies de la pharmacopée européenne s'imposent pour tous les produits y figurant.

Pour les autres produits, les monographies de la pharmacopée française s'imposent lorsque les fabrications sont exécutées sur le territoire monégasque. A défaut de monographie dans la pharmacopée européenne ou française, il peut être fait référence à la pharmacopée d'un autre Etat membre de l'Union européenne. Dans ce cas, une copie de la monographie est jointe, accompagnée, le cas échéant, d'une traduction faite sous la responsabilité du demandeur.

La conformité des composants aux prescriptions de la pharmacopée européenne ou, à défaut, à celles de la pharmacopée française ou d'un autre Etat membre de l'Union européenne est suffisante pour la description des méthodes de contrôle utilisées par le fabricant. Dans ce cas, la description des méthodes analytiques peut être remplacée par la référence détaillée à la pharmacopée concernée.

Toutefois, lorsqu'une matière première inscrite dans la pharmacopée européenne ou dans la pharmacopée de l'un des Etats membres a été préparée selon une méthode susceptible de laisser des impuretés non contrôlées dans la monographie de cette pharmacopée, ces impuretés doivent être signalées avec l'indication des limites maximales admissibles et une procédure d'analyse appropriée doit être décrite.

Les matières colorantes doivent, dans tous les cas, satisfaire aux exigences en vigueur sur le territoire de l'autorité compétente.

Les essais de routine à exécuter sur chaque lot de matières premières doivent être déclarés dans la demande d'autorisation de mise sur le marché. Si d'autres essais que ceux mentionnés dans la pharmacopée sont utilisés, il faut apporter la preuve que les matières premières répondent aux exigences de qualité de cette pharmacopée.

Au cas où une spécification d'une monographie de la pharmacopée européenne ou, à défaut, d'une monographie de la pharmacopée française ou de celle d'un autre Etat membre de l'Union européenne ne suffit pas pour garantir la qualité du produit, l'autorité compétente peut exiger du demandeur des spécifications plus appropriées.

L'autorité compétente informe les autorités responsables de la pharmacopée concernée. Le demandeur fournit aux autorités de cette pharmacopée les renseignements relatifs à l'insuffisance de la monographie en question et les spécifications supplémentaires qui ont été appliquées.

Lorsqu'une matière première n'est décrite ni dans la pharmacopée européenne, ni dans la pharmacopée française, ni dans celles d'un autre Etat membre de l'Union européenne, la référence à une monographie d'une pharmacopée d'un pays tiers peut être acceptée : dans ce cas, le demandeur présentera une copie de la monographie,



accompagnée, si nécessaire, de la validation des procédures d'analyses contenues dans cette monographie et, le cas échéant, d'une traduction faite sous la responsabilité du demandeur.

### 1.2. Matières premières non inscrites dans une pharmacopée.

Les composants ne figurant dans aucune pharmacopée font l'objet d'une monographie portant sur chacune des rubriques suivantes :

a) la dénomination de la substance, répondant aux exigences du paragraphe A, point 2., sera complétée par les synonymes soit commerciaux, soit scientifiques ;

b) la définition de la substance libellée sous une forme similaire à celle utilisée par la pharmacopée européenne est accompagnée de toutes les justifications nécessaires, notamment en ce qui concerne la structure moléculaire s'il y a lieu ; celle-ci doit être alors accompagnée d'une description appropriée de la méthode de synthèse. En ce qui concerne les produits ne pouvant être définis que par leur mode de préparation, celui-ci doit être suffisamment détaillé pour caractériser un produit constant quant à sa composition et à ses effets ;

c) les méthodes d'identification peuvent être décrites sous forme de l'ensemble des techniques mises en oeuvre lors de la production de la substance et sous forme de contrôles devant être pratiqués en routine ;

d) les essais de pureté sont décrits en fonction de l'ensemble des impuretés prévisibles, notamment de celles qui peuvent avoir un effet nocif et, si nécessaire, de celles qui, compte tenu de la composition du médicament faisant l'objet de la demande, pourraient présenter une influence défavorable sur la stabilité du médicament ou perturber les résultats analytiques ;

e) en ce qui concerne les produits complexes d'origine végétale, animale ou humaine, il faut distinguer le cas où des actions pharmacologiques multiples nécessitent un contrôle chimique, physique ou biologique des principaux constituants, et le cas des produits renfermant un ou plusieurs groupes de constituants d'activité analogue pour lesquels peut être admise une méthode globale de dosage ;

f) lorsque des matériaux d'origine animale ou humaine sont utilisés, les mesures destinées à garantir l'absence d'agents potentiellement pathogènes doivent être décrites ;

g) pour les radionucléides, la nature du radionucléide, l'identité de l'isotope, les impuretés probables, l'entraîneur, l'usage et l'activité spécifique doivent être indiqués ;

h) les éventuelles précautions particulières de conservation ainsi que, si nécessaire, le délai maximal de conservation après lequel la matière première doit être recontrôlée.

### 1.3. Caractères physico-chimiques susceptibles de modifier la biodisponibilité.

Les informations ci-après concernant les principes actifs inscrits ou non dans les pharmacopées, sont fournies en tant qu'éléments de la description générale des principes actifs lorsqu'elles conditionnent la biodisponibilité du médicament :

- forme cristalline et coefficients de solubilité ;
- taille des particules, le cas échéant après pulvérisation ;
- état d'hydratation ;
- coefficient de partage huile/eau ;
- les valeurs pK/pH.

Les trois premiers tirets ne s'appliquent pas aux substances utilisées uniquement en solution.

2. Les dispositions du présent point s'appliquent aux médicaments biologiques, tels que les vaccins, sérums, toxines, produits allergènes et les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains.

Pour l'application du présent point, il faut entendre par "matières premières", outre les composants du médicament et, si besoin est, le conditionnement primaire tels qu'ils sont visés au paragraphe A, point 1., les matières de départ telles que des micro-organismes, des tissus d'origine animale ou végétale, des cellules ou des liquides biologiques d'origine humaine ou animale, ou des constructions cellulaires issues de la biotechnologie. L'origine et l'historique des matières premières doivent être décrits et documentés.

La description des matières premières doit couvrir la stratégie de production, les procédés de purification/inactivation, avec leur validation, et toutes les procédures de contrôle en cours de fabrication destinées à assurer la qualité, la sécurité et la conformité des lots du produit fini.

2.1. Lorsque des banques de cellules sont utilisées, il doit être démontré que les caractéristiques des cellules restent inchangées au niveau de passage utilisé pour la production et au-delà.

2.2. Les systèmes cellulaires d'origine, les banques cellulaires, les mélanges de sérum ou de plasma et, chaque fois que justifié, toute autre matière de départ dont ils sont dérivés sont testés vis-à-vis d'agents étrangers adventices.

Si la présence d'agents adventices potentiellement pathogènes est inévitable, le matériel correspondant n'est utilisé que dans les cas où la suite du procédé de production assure leur élimination et/ou leur inactivation. Les résultats des études de validation doivent être fournis.

2.3. Chaque fois que possible, la production de vaccins est faite à partir d'un système de lots de semences et de banque de cellules établies : pour les sérums, des mélanges définis de matière première sont utilisés.

Pour les vaccins bactériens et viraux, les caractéristiques de l'agent infectieux doivent être mises en évidence sur la semence. En outre, pour les vaccins vivants, la stabilité des caractéristiques d'atténuation de la semence doit être démontrée : si la preuve n'en est pas suffisante, les caractéristiques d'atténuation doivent également être démontrées au niveau de la production.

2.4. Pour les produits allergènes, les spécifications et les méthodes de contrôle des matières de départ sont décrites de la façon la plus détaillée possible. La description comprend les renseignements sur la collecte, le prétraitement et la conservation.

2.5. Pour les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains, l'origine et les critères et procédures de collecte, de transport et la conservation de la matière de départ doivent être décrits et documentés.

Des mélanges définis de matières de départ doivent être utilisés.

3. Pour les médicaments radiopharmaceutiques, les matières premières comprennent le matériel cible de l'irradiation.

### D - Contrôles sur les produits intermédiaires de la fabrication

1. Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché comportent notamment ceux qui se rapportent aux contrôles qui peuvent être effectués sur les produits intermédiaires de la fabrication, en vue de s'as-



surer de la constance des caractéristiques technologiques et de la régularité de la fabrication.

Ces essais sont indispensables pour permettre le contrôle de conformité du médicament à la formule lorsque, à titre exceptionnel, le demandeur présente une méthode analytique de contrôle du produit fini ne comportant pas le dosage de la totalité des principes actifs (ou des constituants de l'excipient soumis aux mêmes exigences que les principes actifs).

Il en est de même lorsque les vérifications effectuées en cours de fabrication conditionnent le contrôle de la qualité du produit fini, notamment dans le cas où le produit est essentiellement défini par son procédé de préparation.

2. Pour les médicaments biologiques, tels que les vaccins, sérums, toxines, produits allergènes et les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains, les procédures et les critères d'acceptabilité publiés comme recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (normes pour les produits biologiques) servent de lignes directrices pour tous les contrôles en cours de fabrication qui ne sont pas spécifiés dans la pharmacopée européenne, ou à défaut dans la pharmacopée française ou dans celle d'un autre Etat membre de l'Union européenne.

Pour les vaccins inactivés ou détoxifiés, l'efficacité du procédé d'inactivation ou de détoxification est vérifiée au cours de chaque cycle de production, à moins que cette vérification implique un essai pour lequel la disponibilité d'animaux sensibles est restreinte. Dans ce cas, l'essai est réalisé jusqu'à ce que la constance de la production et la corrélation avec des procédés appropriés de contrôle en cours de fabrication aient été établies ; cet essai peut être ensuite compensé par des procédés de contrôle appropriés en cours de fabrication.

3. Les produits allergènes modifiés ou absorbés sont caractérisés qualitativement et quantitativement à un stade intermédiaire, mais le plus tard possible dans le procédé de fabrication.

#### **E - Contrôles du produit fini**

1. Pour le contrôle du produit fini, le lot d'un médicament est l'ensemble des unités d'une forme pharmaceutique provenant d'une même masse initiale et ayant été soumis à une seule série d'opérations de fabrication ou de stérilisation ou, dans le cas d'un processus de production continu, l'ensemble des unités fabriquées dans un laps de temps déterminé.

La demande d'autorisation de mise sur le marché énumère les essais qui sont pratiqués en routine sur chaque lot de produit fini. La fréquence des essais qui ne sont pas pratiqués en routine est indiquée. Les spécifications à la libération doivent être indiquées.

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché comprennent notamment ceux qui se rapportent aux contrôles effectués sur le produit fini en vue de la libération.

Les dispositions des monographies de la pharmacopée européenne ou, à défaut, de la pharmacopée française ou de celle d'un autre Etat membre de l'Union européenne sont applicables aux produits et formes pharmaceutiques qui y sont définis.

Pour tous les contrôles des médicaments biologiques, tels que les vaccins, sérums, toxines, produits allergènes et les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains, qui ne sont pas précisés dans la pharmacopée européenne ou, à défaut, dans la pharmacopée française ou dans celle d'un autre Etat membre de l'Union européenne les procédures et critères d'acceptabilité publiés comme recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (normes pour les produits biologiques) servent de lignes directrices.

Si des méthodes de contrôle et des limites autres que celles mentionnées dans les monographies de la pharmacopée européenne ou, à défaut, dans la pharmacopée française ou dans celle d'un autre Etat membre de l'Union européenne sont mises en œuvre, il faut démontrer que le produit fini satisfait aux exigences de qualité de cette pharmacopée pour la forme pharmaceutique concernée s'il était testé conformément à ces monographies.

#### **1.1. Caractères généraux du produit fini.**

Certains contrôles des caractéristiques générales d'un produit figurent obligatoirement parmi les essais sur le produit fini. Ces contrôles portent, chaque fois qu'il y a lieu, sur la détermination des masses moyennes et les écarts maximaux, sur les essais pharmaco-techniques, physiques ou microbiologiques, sur les caractères organoleptiques et sur les caractères physiques tels que densité, pH, indice de réfraction, etc. Pour chacun de ces caractères, des normes et limites de tolérance doivent être, dans chaque cas particulier, définies par le demandeur.

Les conditions de l'essai ainsi que, le cas échéant, l'appareillage et le matériel employés et les normes sont décrits avec précision, s'ils ne figurent pas à la pharmacopée européenne ou, à défaut, à la pharmacopée française ou à celle d'un autre Etat membre de l'Union européenne ; il en est de même dans les cas où les méthodes prévues par lesdites pharmacopées ne sont pas applicables.

En outre, les formes pharmaceutiques solides, devant être administrées par voie orale, sont soumises à des études *in vitro* de la libération, de la vitesse de dissolution du ou des principes actifs : ces études sont effectuées également en cas d'administration par une autre voie, si l'autorité compétente l'estime nécessaire.

#### **1.2. Identification et dosage des principes actifs.**

L'identification et le dosage du ou des principes actifs seront réalisés soit sur un échantillon moyen représentatif du lot de fabrication, soit sur un certain nombre d'unités de prise considérées isolément.

Sauf justification appropriée, les écarts maximaux tolérables en teneur de principe actif ne peuvent dépasser +/- 5 p. 100 dans le produit fini, au moment de la fabrication.

Sur la base des essais de stabilité, le fabricant doit proposer et justifier les limites maximales de tolérance en teneur de principe actif dans le produit fini, valables jusqu'à la fin de la période de validité proposée.

Dans certains cas exceptionnels de mélanges particulièrement complexes dans lesquels le dosage de principes actifs, nombreux ou en faible proportion, nécessiterait des recherches délicates difficilement applicables à chaque lot de fabrication, il est toléré qu'un ou plusieurs principes actifs ne soient pas dosés dans le produit fini à la condition expresse que les dosages soient effectués sur des produits intermédiaires de la fabrication : cette dérogation ne peut être étendue à la caractérisation desdites substances. Cette technique simplifiée doit être alors complétée par une méthode d'évaluation quantitative permettant aux autorités compétentes de faire vérifier la conformité aux spécifications du médicament commercialisé.

Un essai d'activité biologique *in vivo* ou *in vitro* est obligatoire lorsque les méthodes physico-chimiques sont insuffisantes pour renseigner sur la qualité du produit. Chaque fois que cela sera possible, un tel essai comprendra des matériaux de référence et une analyse statistique permettant la détermination des limites de confiance. Lorsque ces essais ne peuvent être faits sur le produit fini, ils peuvent être réalisés à un stade intermédiaire, le plus tard possible dans le procédé de fabrication.

Lorsque les indications fournies au paragraphe B font apparaître un surdosage important en principe actif pour la fabrication du médicament, la description des méthodes de contrôle du produit fini comporte, le cas échéant, l'étude chimique, voire toxico-pharmacologique, de l'altération subie par cette substance avec, éventuellement, caractérisation et/ou dosage des produits de dégradation.

### 1.3. Identification et dosage des constituants de l'excipient.

Pour autant que cela soit nécessaire, les constituants de l'excipient font, au minimum, l'objet d'une identification.

La technique présentée pour l'identification des colorants doit permettre de vérifier qu'ils figurent sur la liste annexée au présent arrêté.

Font obligatoirement l'objet d'un essai limite supérieur et inférieur les agents conservateurs et d'un essai limite supérieur tout autre constituant de l'excipient susceptible d'avoir une action défavorable sur les fonctions organiques : l'excipient fait obligatoirement l'objet d'un essai limite supérieur et inférieur s'il est susceptible d'avoir une action sur la biodisponibilité d'une substance active, à moins que la biodisponibilité ne soit garantie par d'autres essais appropriés.

### 1.4. Essais d'innocuité.

Indépendamment des essais toxico-pharmacologiques présentés avec la demande d'autorisation de mise sur le marché, des essais d'innocuité, tels que des essais de stérilité, d'endotoxine bactérienne, de pyrogénicité et de tolérance locale sur l'animal figurent au dossier analytique, chaque fois qu'ils doivent être pratiqués en routine pour vérifier la qualité du produit.

2. Pour tous les contrôles des médicaments biologiques, tels que les vaccins, sérums, toxines, allergènes et les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains qui ne sont pas précisés dans la pharmacopée européenne ou, à défaut, dans la pharmacopée française ou dans celle d'un autre Etat membre de l'Union européenne, les procédures et les critères d'acceptabilité publiés comme recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (normes pour les produits biologiques) servent de lignes directrices.

3. Pour les médicaments radiopharmaceutiques, la pureté radionucléique et radiochimique et l'activité spécifique sont décrites. Les limites de tolérance de la radioactivité indiquée sur l'étiquette ne peuvent pas excéder 10 p. 100.

Pour les générateurs, les renseignements concernant les essais sur les radionucléides parents et descendants sont exigés. Pour les éluats des générateurs, les résultats d'essais sur les radionucléides parents et sur les autres composants du générateur sont fournis.

Pour les trousseaux, les spécifications du produit fini comprennent des essais de performances des produits après radiomarquage. Des contrôles appropriés de la pureté radiochimique et radionucléique du composé radiomarké sont inclus. Tout matériel essentiel pour le radiomarquage est identifié et testé.

## F - Contrôle de stabilité

1. Le demandeur est tenu de décrire les recherches ayant permis de déterminer la durée de conservation proposée, les conditions de conservation recommandées et les spécifications à la fin de la durée de conservation.

Lorsqu'un produit fini est susceptible de donner des produits de dégradation, le demandeur doit les signaler en indiquant les méthodes d'identification et de contrôle.

Les conclusions doivent comporter les résultats des analyses justifiant la durée de validité proposée dans des conditions de

conservation normales ou, le cas échéant, des conditions particulières de conservation et les spécifications du produit fini à la fin de la durée de conservation dans ces mêmes conditions de conservation.

Le taux maximum acceptable en produits de dégradation à la fin de la durée de conservation doit être indiqué.

Une étude sur l'interaction du produit et du conditionnement primaire est présentée dans tous les cas où un risque de cet ordre peut être envisagé, notamment lorsqu'il s'agit de préparations injectables ou d'aérosols pour l'usage interne.

2. Lorsqu'il n'est pas possible, pour les médicaments biologiques, tels que les vaccins, sérums, toxines, allergènes et les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains, de réaliser l'essai de stabilité sur le produit fini, des essais indicatifs de la stabilité peuvent être réalisés à un stade intermédiaire, le plus tard possible, dans le procédé de fabrication. En outre, il faut évaluer la stabilité du produit fini à l'aide d'autres essais.

3. Pour les médicaments radiopharmaceutiques, l'information sur la stabilité doit être fournie pour les générateurs, les trousseaux et les produits radiomarkés. La stabilité des médicaments radiopharmaceutiques dans des flacons multidoses au cours de leur utilisation doit être documentée.

## TROISIEME PARTIE

### Essais toxicologiques et pharmacologiques

#### I - Introduction

1. Les essais de sécurité doivent être exécutés en conformité avec les dispositions relatives aux Bonnes Pratiques de Laboratoire mentionnées à l'article 27 du présent arrêté.

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché sont présentés conformément aux prescriptions suivantes :

Les essais toxicologiques et pharmacologiques doivent mettre en évidence :

a) la toxicité potentielle du produit et ses effets dangereux ou indésirables éventuels dans les conditions d'emploi prévues chez l'homme, ceux-ci devant être estimés en fonction de l'état pathologique considéré ;

b) ses propriétés pharmacologiques dans les conditions d'utilisation chez l'homme. Tous les résultats doivent être fiables et généralisables. Dans la mesure où cela paraît justifié, des procédés mathématiques et statistiques seront utilisés pour l'élaboration des méthodes expérimentales et l'appréciation des résultats.

En outre, il est nécessaire d'éclairer les cliniciens sur la possibilité d'utiliser le produit en thérapeutique.

2. Dans le cas où un médicament est destiné à l'usage topique, la résorption doit être étudiée en tenant également compte de l'application éventuelle du produit sur une peau présentant des lésions et de la résorption éventuelle à travers d'autres surfaces. Les essais de toxicité par administration répétée par voie générale, les essais de toxicité foetale et le contrôle de la fonction de reproduction peuvent ne pas être effectués uniquement s'il est prouvé que la résorption dans ces conditions est négligeable.

Cependant, si, lors de l'expérimentation clinique, la résorption est démontrée, il faut pratiquer les essais de toxicité sur l'animal, y compris, le cas échéant, les essais de toxicité foetale.

Dans tous les cas, les essais de tolérance locale après application répétée doivent être réalisés avec un soin particulier et comporter

des contrôles histologiques : les recherches sur la possibilité de sensibilisation doivent être envisagées et le potentiel cancérigène est recherché dans les cas prévus au paragraphe II-E de la présente partie.

3. Pour les médicaments biologiques tels que les vaccins, sérums, toxines, produits allergènes et les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains, il peut s'avérer nécessaire d'adapter les dispositions de la présente partie à chaque produit ; le programme d'essais réalisé doit dès lors être justifié par le demandeur.

Lors de l'établissement du programme d'essais, une attention particulière doit être portée aux points suivants :

- les essais impliquant une administration répétée du produit doivent être conçus de manière à tenir compte d'une induction possible d'anticorps et de leur interférence ;

- l'étude de la fonction de reproduction, de la toxicité embryofœtale et périnatale, du potentiel mutagène et cancérigène doit être envisagée. Lorsque des composants autres que le(s) principe(s) actif(s) sont mis en cause, la validation de leur élimination peut remplacer les études.

4. L'évaluation de la sécurité et de l'efficacité des médicaments radiopharmaceutiques doit tenir compte des dispositions pour les médicaments en général et des aspects relatifs à la dosimétrie. L'exposition des tissus et organes aux radiations doit être documentée. L'estimation de la dose de radiation absorbée sera calculée conformément à un système défini et internationalement reconnu pour une voie d'administration donnée. Il est admis que la toxicité peut être associée à la dose de radiation.

5. Les propriétés toxicologiques et pharmacocinétiques d'un excipient utilisé pour la première fois dans le domaine pharmaceutique doivent être étudiées.

6. Lorsqu'une dégradation significative du médicament peut survenir au cours du stockage, l'étude des propriétés toxicologiques des produits de dégradation doit être envisagée.

## II - Réalisation des essais

### A - Toxicité

#### 1. Toxicité par administration unique.

Un essai de toxicité aiguë est une étude qualitative et quantitative des phénomènes toxiques pouvant résulter d'une administration unique de la substance ou des substances actives contenues dans le médicament ou produit dans les proportions et l'état physico-chimique dans lesquels elles sont présentes dans le produit lui-même.

L'essai de toxicité aiguë doit être effectué sur au moins deux espèces de mammifères de souche connue, sauf lorsque l'utilisation d'une seule espèce peut être justifiée. Normalement, au moins deux voies d'administration doivent être utilisées, l'une identique ou similaire à celle prévue pour l'usage chez l'homme et l'autre garantissant une exposition systémique à la substance.

Cette étude doit porter sur les signes observés, incluant les phénomènes locaux. La durée d'observation des animaux expérimentaux est déterminée par l'expérimentateur comme étant suffisante pour mettre en évidence des détériorations ou la guérison des tissus ou des organes. Cette durée est généralement de quatorze jours, mais ne peut être inférieure à sept jours. Toutefois elle ne doit pas exposer les animaux à des souffrances prolongées. Les animaux qui meurent au cours de la période d'observation doivent être soumis à une autopsie, ainsi que tous les animaux survivants à la fin de la période d'observation.

Un examen histopathologique doit être envisagé pour tous les organes révélant des modifications macroscopiques à l'autopsie. Un maximum d'informations doit être obtenu à partir des animaux utilisés dans l'étude.

Les essais de toxicité par administration unique doivent mettre en évidence les signes de toxicité aiguë et déterminer les conditions de la mort autant que possible. Une évaluation quantitative de la dose létale approximative doit être effectuée chez les espèces appropriées et des informations sur le rapport dose-effet doivent être obtenues.

Ces études peuvent donner une indication des effets probables d'un surdosage aigu chez l'homme et peuvent être utiles pour la conception des études de toxicité par administration répétée chez les espèces animales appropriées.

Dans le cas d'une association de substances actives, l'étude doit être effectuée de manière à vérifier s'il y a ou non augmentation de la toxicité ou apparition d'effets toxiques nouveaux.

#### 2. Toxicité par administration répétée (toxicité "subaiguë" et toxicité "chronique").

Les épreuves de toxicité par administration répétée ont pour objet de mettre en évidence les modifications physiologiques et anatomo-pathologiques consécutives aux administrations répétées de la substance active ou de l'association des substances actives et d'établir les conditions de l'apparition de ces modifications en fonction de la posologie.

D'une façon générale, il est souhaitable de réaliser deux épreuves, l'une, à court terme, d'une durée de deux à quatre semaines, l'autre, à long terme, dont la durée dépend des conditions d'utilisation en clinique. Cette dernière épreuve a pour but de déterminer de façon expérimentale les limites d'innocuité du produit examiné. Sa durée habituelle est de trois à six mois.

Pour les médicaments devant être administrés à dose unique chez l'homme, un seul essai d'une durée de deux à quatre semaines sera réalisé.

Si toutefois, compte tenu de la durée prévisible d'emploi chez l'homme, l'expérimentateur responsable juge nécessaire d'adopter des durées d'expérimentation différentes (par excès ou par défaut) de celles indiquées ci-dessus, il est tenu d'en fournir une justification adéquate.

L'expérimentateur doit en outre fournir la justification des doses choisies.

Les essais par administration répétée devront être effectués sur deux espèces de mammifères dont l'une ne sera pas un rongeur, et le choix de la ou des voies d'administration doit tenir compte de celles prévues pour l'emploi thérapeutique et des possibilités de résorption. Le mode et le rythme des administrations doivent être clairement indiqués.

La dose la plus élevée doit normalement être choisie de façon à faire apparaître les effets nocifs. Des doses plus faibles doivent permettre de déterminer la marge de tolérance du produit chez l'animal.

Les conditions expérimentales et les contrôles mis en œuvre doivent tenir compte de l'importance du problème envisagé et permettre l'estimation des limites de confiance, chaque fois que cela est possible, et tout au moins, en ce qui concerne les petits rongeurs.

L'appréciation des effets toxiques est faite sur la base de l'examen du comportement, de la croissance, des examens de laboratoire (hématologie, biochimie...) et des épreuves fonctionnelles, particulièrement celles qui se rapportent aux organes excréteurs, ainsi que

sur la base des comptes rendus d'autopsie accompagnés des examens histologiques qui s'y rattachent. Le type et l'étendue de chaque catégorie d'examen sont choisis compte tenu de l'espèce animale utilisée et de l'état des connaissances scientifiques.

Dans le cas d'associations nouvelles de substances déjà connues et étudiées selon les dispositions de la présente annexe, les essais de toxicité chronique à long terme peuvent, après justification par l'expérimentateur, être simplifiés d'une manière adéquate, sauf dans le cas où l'examen des toxicités aiguë et subaiguë a révélé des phénomènes de potentialisation ou des effets toxiques nouveaux.

#### **B - Examen de la fonction de reproduction**

Si les résultats des autres essais effectués laissent apparaître des éléments de nature à faire soupçonner des effets néfastes pour la descendance ou des altérations dans la fécondité mâle ou femelle, la fonction de reproduction devra être contrôlée de manière adéquate.

#### **C - Toxicité embryofœtale et toxicité périnatale**

Cette étude consiste à examiner les phénomènes toxiques, notamment tératogènes, qu'il est possible d'observer dans le produit de la conception lorsque le médicament examiné est administré à la femelle au cours de la gestation.

Bien que ces essais n'aient jusqu'à présent qu'une valeur prévisionnelle limitée en ce qui concerne la transposition des résultats à l'espèce humaine, ils permettent de recueillir des informations importantes lorsque les résultats montrent des phénomènes tels que résorptions, anomalies, etc.

La non-réalisation de ces essais soit pour les médicaments qui, d'habitude, ne sont pas employés par les femmes susceptibles d'avoir des enfants, soit pour d'autres cas, devra être justifiée.

En règle générale, des essais de toxicité embryofœtale seront effectués sur deux espèces, dont l'une ne sera pas un rongeur. Les études péri et postnatales seront effectuées sur au moins une espèce. Lorsqu'il est établi que le métabolisme d'un médicament dans une espèce donnée est semblable à celui de l'homme, il est opportun d'inclure cette espèce dans l'étude. Il est également souhaitable qu'une des espèces utilisées soit identique à une de celles utilisées pour l'étude de toxicité par administration répétée.

Les modalités de l'essai (nombre d'animaux, doses, moment de l'administration et critères d'évaluation des résultats) seront déterminées en tenant compte de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier et du niveau statistique que les résultats doivent atteindre.

#### **D - Potentiel mutagène**

L'étude du pouvoir mutagène a pour objet de révéler les modifications occasionnées par une substance au matériel génétique d'individus ou de cellules ayant pour effet de rendre la descendance différente de l'ascendance, de façon permanente et héréditaire. Cette étude est exigée pour toute nouvelle substance.

Le nombre, les types et les critères d'évaluation des résultats sont déterminés compte tenu de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier.

#### **E - Potentiel cancérigène**

Des essais, de nature à révéler des effets cancérigènes, sont exigés :

a) pour les produits qui présentent une analogie chimique étroite avec des composés reconnus cancérigènes ou cocancérigènes ;

b) pour les produits qui, lors de l'étude toxicologique à long terme, ont provoqué des manifestations suspectes ;

c) pour les produits ayant donné des résultats suspects aux tests de pouvoir mutagène ou à d'autres tests courts de cancérogénèse.

De tels essais peuvent également être demandés pour les substances entrant dans la composition des spécialités pharmaceutiques susceptibles d'être régulièrement administrées au cours d'une période prolongée de la vie.

Les modalités de l'essai sont déterminées compte tenu de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier.

#### **F - Pharmacodynamie**

On entend par pharmacodynamie l'étude des modifications provoquées par le médicament dans les fonctions des organismes, que celles-ci soient normales ou expérimentalement modifiées.

Cette étude doit être effectuée suivant deux principes distincts.

D'une part, cette étude doit décrire de manière adéquate les effets qui sont à la base des indications thérapeutiques préconisées, en exprimant les résultats sous forme quantitative (courbes dose-effet, temps-effet, ou autres) et, autant que possible, en comparaison avec un produit dont l'activité est bien connue. Si un produit est présenté comme ayant un effet thérapeutique supérieur, la différence doit être statistiquement significative.

D'autre part, l'expérimentateur doit fournir les caractéristiques pharmacologiques générales du produit en visant spécialement la possibilité d'effets secondaires. En général, il convient d'explorer les principales fonctions, aussi bien de la vie végétative que de la vie de relation, et cette exploration doit être d'autant plus approfondie que les doses pouvant susciter ces effets secondaires se rapprochent de celles produisant l'effet principal pour lequel le produit est proposé.

Les techniques expérimentales doivent être décrites de façon à permettre leur reproductibilité et l'expérimentateur doit démontrer leur valeur heuristique. Les données expérimentales sont présentées de façon explicite et, pour certains types d'essais, leur signification statistique fournie.

Sauf justification appropriée, l'éventuelle modification quantitative des effets par administration répétée doit être également étudiée.

Les associations médicamenteuses étudiées sont choisies en fonction de prémisses pharmacologiques ou de l'effet thérapeutique des médicaments considérés.

Dans le premier cas, l'étude pharmacodynamique doit démontrer les interactions qui rendent l'association utile en thérapeutique.

Dans le second cas, où la justification scientifique de l'association médicamenteuse est recherchée en clinique, l'importance des effets secondaires doit être étudiée sur l'animal chez lequel, si possible, les effets attendus de l'association sont mis en évidence.

Si une association comporte une substance active nouvelle, cette dernière doit avoir fait l'objet, au préalable, d'une étude approfondie.

#### **G - Pharmacocinétique**

On entend par pharmacocinétique l'étude du sort que le produit subit dans l'organisme. La pharmacocinétique comprend l'étude de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion.

L'étude de ces différentes phases peut être effectuée à l'aide de méthodes physiques, chimiques ou biologiques, ainsi que par l'ob-

servation de l'activité pharmacodynamique même du produit.

Les informations concernant la distribution et l'élimination (c'est-à-dire métabolisme et excrétion) sont nécessaires dans tous les cas où les renseignements obtenus sont indispensables pour déterminer la posologie.

Pour les produits ayant des effets pharmacodynamiques, l'examen pharmacocinétique est nécessaire.

Dans le cas d'associations nouvelles de substances déjà connues et étudiées selon les dispositions de la présente annexe, les recherches pharmacocinétiques peuvent ne pas être exigées si les essais toxicologiques et l'expérimentation clinique le justifient.

#### H - Tolérance locale

Le but des essais de tolérance locale est de déterminer si les médicaments utilisés en thérapeutique (principes actifs et excipients) sont tolérés aux sites du corps humain qui peuvent être mis en contact avec ces médicaments par suite de leur administration. La méthodologie d'essai doit permettre de distinguer les effets mécaniques de l'administration et les effets purement physico-chimiques, toxicologiques ou pharmacodynamiques du produit par rapport à ses effets toxico-pharmacologiques.

### QUATRIEME PARTIE

#### Documentation clinique

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché mentionnée à l'article 12 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain sont donnés conformément aux prescriptions suivantes.

On entend par essai clinique tout essai systématique d'un médicament chez l'homme, qu'il s'agisse de volontaires malades ou sains, afin d'en mettre en évidence ou d'en vérifier les effets, d'identifier tout effet indésirable et d'en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion pour en établir l'efficacité et la sécurité d'emploi.

La demande d'autorisation de mise sur le marché est appréciée sur la base des essais cliniques, y compris des essais de pharmacologie clinique, portant sur l'efficacité et l'innocuité dans les conditions normales d'emploi du produit en question, compte tenu de ses indications thérapeutiques chez l'homme. Les bénéfices thérapeutiques doivent prévaloir sur les risques potentiels.

#### A - Exigences générales

Les renseignements cliniques à fournir en vertu de l'article 9 du présent arrêté doivent permettre de déterminer si le médicament répond aux critères de délivrance d'une autorisation de mise sur le marché. C'est pourquoi les résultats de tous les essais effectués, aussi bien favorables que défavorables, doivent être communiqués.

Les essais cliniques doivent toujours se fonder sur le dernier état des connaissances scientifiques et être précédés d'essais pharmacologiques et toxicologiques suffisants, effectués sur l'animal conformément aux dispositions de la troisième partie de la présente annexe.

L'investigateur doit prendre connaissance des conclusions des études pharmacologiques et toxicologiques. Par conséquent, le promoteur doit lui fournir au minimum la brochure pour l'investigateur comportant toutes les informations pertinentes connues avant le début d'un essai clinique : les données chimiques, pharmaceutiques et biologiques, les données toxicologiques, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques chez les animaux et les résultats d'essais menés chez l'homme antérieurement, avec suffisamment d'informations pour justifier le type, la taille et la durée de l'essai

proposé ; sur demande, les rapports pharmacologique et toxicologique complets doivent être fournis. Pour les essais conduits à Monaco, les dispositions prises en application de la loi n° 1.265 du 23 décembre 2002 relative à la protection des personnes dans la recherche biomédicale définissent les informations communiquées à l'investigateur préalablement à l'essai clinique.

Pour les médicaments contenant des produits biologiques ou dont la fabrication fait appel à de tels produits, tous les moyens disponibles doivent être mis en œuvre afin d'assurer l'absence de transmission d'agents infectieux avant le commencement de l'essai. Pour les essais conduits à Monaco et/ou en France, il est indispensable de disposer de données concernant la garantie des sources de tissus et de liquides corporels d'origine humaine ou animale, l'identification des étapes du procédé de fabrication-extraction-purification de nature à éliminer-inactiver les virus et les agents de contamination non conventionnels et la mise en œuvre d'études de validation prouvant l'efficacité desdites étapes. Ces données sont à considérer au regard des connaissances scientifiques du moment et sont obligatoirement à actualiser en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques.

#### B - Conduite des essais

##### 1. Bonnes Pratiques Cliniques.

1.1. Toutes les phases des essais cliniques, y compris les essais de biodisponibilité et de bioéquivalence, doivent être planifiées, mises en œuvre et faire l'objet de rapports conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques mentionnées à l'article 27 du présent arrêté.

1.2. Tous les essais cliniques doivent être réalisés conformément aux principes éthiques prévus par la version en vigueur de la déclaration d'Helsinki de l'Association Médicale Mondiale adoptée en 1964 et successivement amendée. Le consentement éclairé doit être donné librement par chaque sujet participant à un essai clinique et consigné.

Le protocole de l'essai clinique (y compris sa conception du point de vue statistique), les techniques mises en œuvre et la documentation sont soumis pour avis au Comité consultatif d'éthique pour la protection des personnes dans la recherche biomédicale. Les essais ne peuvent commencer avant que ce comité n'ait émis son avis.

Pour les essais ou la partie des essais réalisés à Monaco, la loi n° 1.265 du 23 décembre 2002 relative à la protection des personnes dans la recherche biomédicale et les textes réglementaires pris pour son application définissent les conditions de protection des personnes qui se prêtent à ces essais cliniques.

1.3. Dans le cadre d'un essai clinique, il est nécessaire de formaliser a priori et par écrit l'organisation, la conduite, le recueil des données, les documents, les procédures de vérification et l'exploitation des résultats.

1.4. Dans le cas des médicaments radiopharmaceutiques, les essais cliniques sont placés sous la responsabilité d'un médecin autorisé à utiliser des radionucléides à des fins médicales.

##### 2. Archivage.

Le demandeur prend les mesures nécessaires à l'archivage de la documentation de l'ensemble des essais conduits sur le médicament. La conservation des documents pour chaque essai chez l'investigateur, le promoteur et toutes les parties intervenant dans l'essai doit être conforme aux Bonnes Pratiques Cliniques mentionnées à l'article 27 du présent arrêté.

Tout changement de propriété des données doit être documenté.

Conformément aux dispositions des textes législatifs et réglementaires en vigueur, le promoteur, l'investigateur et tout autre intervenant de l'essai doivent mettre à disposition des autorités compétentes, dans les conditions prévues par ces textes, si requis, toutes les données concernant l'essai clinique et les médicaments destinés à cet essai.

### C - Présentation des résultats

1. Les renseignements fournis concernant chaque essai clinique doivent être suffisamment détaillés pour permettre un jugement objectif et comprendre :

- le protocole, y compris la justification, les objectifs, les méthodes statistiques et la méthodologie de l'essai, de même que les conditions dans lesquelles l'essai a été réalisé et géré ainsi que les renseignements relatifs au médicament étudié. Pour les essais ou les parties des essais réalisés à Monaco et/ou en France, sera indiquée dans le rapport la date d'enregistrement de l'essai par l'autorité compétente et/ou la Direction de l'Action Sanitaire et Sociale et sera joint l'avis du Comité consultatif d'éthique pour la protection des personnes dans la recherche biomédicale ;

- le(s) certificat(s) d'audit s'il(s) est (sont) disponible(s) ;

- la liste des investigateurs mentionnant les nom, adresse, fonctions, titres, activités hospitalières de chacun d'eux et le lieu où l'essai a été réalisé ;

- le rapport final, signé par l'investigateur et, en cas d'essai multicentrique, par tous les investigateurs, ou à défaut, par l'investigateur coordonnateur. Ce rapport comprend les tableaux de données individuelles des personnes se prêtant à l'essai, dans le respect des règles de confidentialité prévues à l'article 30 du présent arrêté.

2. Les renseignements relatifs aux essais cliniques cités ci-dessus sont transmis aux autorités compétentes. Cependant, en accord avec les autorités compétentes, le demandeur peut omettre une partie de cette information. La documentation complète est alors mise à la disposition des autorités compétentes sur demande.

3. Les observations cliniques doivent être résumées pour chaque essai, en indiquant :

- a) le nombre des personnes traitées, avec répartition par sexe ;

- b) la sélection et la composition par âge des groupes de traitement ;

- c) le nombre de personnes traitées ayant interrompu prématurément les essais ainsi que les motifs de cette interruption ;

- d) lorsque des essais comparatifs ont été effectués dans les conditions mentionnées ci-dessus, si le groupe témoin :

- n'a été soumis à aucune thérapeutique ;

- a reçu un placebo ;

- a reçu un médicament de référence ;

- a reçu un traitement autre que médicamenteux ;

- e) la fréquence des effets indésirables constatés ;

- f) des précisions sur les personnes présentant des susceptibilités particulières (personnes âgées, enfants, femmes enceintes ou en période d'activité génitale) ou dont l'état physiologique ou pathologique est à prendre en considération ;

- g) des paramètres ou critères d'évaluation de l'efficacité et les résultats exprimés en fonction de ces paramètres ;

- h) une appréciation statistique des résultats, lorsqu'elle est

impliquée par la méthodologie des essais et la variabilité.

4. L'investigateur doit, dans ses conclusions de l'essai, se prononcer sur l'innocuité dans les conditions normales d'emploi et de la tolérance, l'efficacité du produit avec toutes précisions utiles sur les indications et contre-indications, la posologie et la durée moyenne du traitement, ainsi que, le cas échéant, les précautions particulières d'emploi et les signes cliniques du surdosage. Dans son rapport sur un essai multicentrique, l'investigateur coordonnateur doit, dans ses conclusions, se prononcer sur la sécurité et l'efficacité du médicament étudié au nom de tous les centres impliqués.

5. En outre, l'investigateur doit toujours signaler les observations faites sur :

- a) les phénomènes éventuels d'accoutumance, de toxicomanie ou de sevrage ;

- b) les interactions constatées avec d'autres médicaments administrés simultanément ;

- c) les critères sur la base desquels certains patients ont été exclus des essais ;

- d) les décès qui ont lieu pendant l'essai ou la période de suivi.

6. Les renseignements concernant une nouvelle association médicamenteuse doivent être identiques à ceux prévus pour un nouveau médicament et justifier l'association par rapport à l'innocuité et à l'efficacité.

7. L'absence totale ou partielle de données doit être justifiée. Dans le cas où des effets imprévus apparaissent au cours des essais cliniques, de nouveaux essais non cliniques, toxicologiques et pharmacologiques doivent être réalisés et analysés en conséquence.

Si le médicament est destiné à une administration prolongée, des renseignements doivent être fournis sur les éventuelles modifications de la pharmacologie après des administrations répétées et sur la détermination de la posologie pour une administration prolongée.

### D - Pharmacologie clinique

#### 1. Pharmacodynamie.

L'action pharmacodynamique corrélée à l'efficacité doit être démontrée, et comprend notamment :

- la relation dose-effet et son évolution avec le temps ;

- la justification de la posologie et des conditions d'administration ;

- le mode d'action, si possible.

Les actions pharmacodynamiques non corrélées à l'efficacité doivent être décrites.

La démonstration d'un effet pharmacodynamique chez l'homme ne suffit pas à elle seule à justifier des conclusions quant à un éventuel effet thérapeutique.

#### 2. Pharmacocinétique.

Les caractéristiques pharmacocinétiques suivantes doivent être décrites :

- absorption (vitesse et intensité) ;

- distribution ;

- métabolisme ;

- excrétion.



Il faut décrire les caractéristiques importantes au plan clinique, telles que les implications des données cinétiques sur la posologie, notamment pour les patients à risque, et les différences entre l'homme et les espèces animales utilisées pour les études précliniques.

### 3. Interactions.

Si le médicament doit être couramment utilisé simultanément avec d'autres médicaments, des renseignements doivent être donnés sur les essais d'administration conjointe effectués pour mettre en évidence d'éventuelles modifications de l'action pharmacologique.

S'il existe des interactions pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques entre la substance et d'autres médicaments ou des substances comme l'alcool, la caféine, le tabac ou la nicotine, susceptibles d'être pris simultanément, ou si de telles interactions sont vraisemblables, elles doivent être décrites et discutées, en particulier sous l'angle de la pertinence clinique et des interactions médicamenteuses figurant dans le résumé des caractéristiques du produit, établi conformément à l'article 4 du présent arrêté.

### E - Biodisponibilité-bioéquivalence

L'évaluation de la biodisponibilité doit être entreprise dans tous les cas où elle s'impose, par exemple lorsque la dose thérapeutique est proche de la dose toxique ou que les essais précédents ont fait apparaître des anomalies pouvant être en relation avec des propriétés pharmacocinétiques, par exemple une absorption variable.

En outre, l'évaluation de la biodisponibilité sera entreprise :

- si cela s'avère nécessaire pour démontrer la bioéquivalence pour les spécialités mentionnées au c) de l'article 10 du présent arrêté ;

- pour démontrer la bioéquivalence pour les spécialités génériques définies au 5° de l'article 5 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain, sauf exonération dans les cas prévus par le deuxième alinéa de l'article 55 du présent arrêté.

### F - Efficacité et sécurité

1. D'une manière générale, les essais cliniques doivent être effectués sous forme d'essais comparatifs et, si possible, randomisés ; toute autre manière de procéder doit être justifiée. Le traitement attribué au groupe témoin peut varier selon les cas : ce choix peut être influencé par des considérations d'ordre éthique. Ainsi, il peut parfois être plus intéressant de comparer l'efficacité d'un nouveau médicament à celui d'un médicament dont la valeur thérapeutique est déjà communément connue, plutôt qu'à l'effet d'un placebo.

Dans la mesure du possible, et en particulier lorsque le critère d'évaluation est d'appréciation subjective, il faut prendre des mesures pour éviter les biais, notamment des méthodes de randomisation et de double insu.

2. Le protocole de l'essai doit comporter la description détaillée des méthodes statistiques mises en œuvre, le nombre de personnes qui se prêtent à l'essai et les raisons de leur participation (y compris le calcul de la valeur statistique de l'essai), le niveau de signification utilisé et la description de l'unité de calcul statistique. Les mesures prises pour éviter les biais, notamment les méthodes de randomisation, sont documentées. Le recours à un grand nombre de patients au cours d'un essai ne doit en aucun cas être considéré comme pouvant remplacer un essai contrôlé bien exécuté.

3. Des déclarations cliniques sur l'efficacité et sur l'innocuité d'un médicament dans les conditions normales d'emploi, qui ne sont pas étayées scientifiquement, ne peuvent être acceptées comme preuves valables.

4. La valeur des renseignements concernant l'efficacité et l'innocuité d'un médicament dans les conditions normales d'emploi est fortement rehaussée si ces renseignements émanent de plusieurs investigateurs compétents et indépendants.

5. Pour les vaccins et sérums, l'état immunologique et l'âge de la population participant à l'essai et l'épidémiologie locale sont d'une importance capitale ; ils doivent être suivis durant l'essai et décrits en détail.

Pour les vaccins vivants atténués, les essais cliniques doivent être conçus de manière à mettre en évidence une transmission potentielle de l'agent immunisant de personnes vaccinées à des personnes non vaccinées. Si la transmission est possible, la stabilité génotypique et phénotypique de l'agent immunisant doit être étudiée.

Pour les vaccins et les produits allergènes, le suivi comprend des tests immunologiques appropriés et le cas échéant des titrages d'anticorps.

6. La pertinence des différents essais pour évaluer la sécurité et la validité des méthodes d'évaluation doit être discutée dans le rapport d'expert.

7. Les événements indésirables, y compris les résultats anormaux d'analyse de biologie médicale, doivent être présentés séparément pour chaque sujet et seront discutés, notamment, d'une part, de manière globale et, d'autre part, en fonction de la nature, de la gravité et de la causalité des effets.

8. Une évaluation critique de la sécurité relative tenant compte des effets indésirables doit être effectuée à propos :

- de l'affection traitée ;
- des autres approches thérapeutiques ;
- des caractéristiques particulières des sous-groupe de patients ;
- des données précliniques de toxicologie et de pharmacologie.

9. Des recommandations doivent être faites quant aux conditions d'utilisation dans le but de diminuer l'incidence des effets indésirables.

### G - Expérience après mise sur le marché

1. Si le médicament est déjà autorisé dans d'autres pays, les informations sur les effets indésirables du médicament en question et de médicaments contenant le ou les mêmes principes actifs doivent être fournies, si possible avec les chiffres de vente dans ces pays. Des informations provenant d'études à l'échelle mondiale relatives à l'innocuité du médicament sont également fournies.

Dans ce contexte, un effet indésirable d'un médicament est une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique, ou résultant d'un mésusage du médicament.

2. Dans le cas de vaccins déjà autorisés dans d'autres pays, des informations sur le suivi de sujets vaccinés sont fournies lorsque celles-ci sont disponibles afin que soit évaluée la prévalence de l'affection en question, en comparaison avec un groupe de personnes non vaccinées.

3. Pour les produits allergènes, la réaction en période d'exposition accrue à l'antigène doit être décrite.

**ANNEXE III**  
**BONNES PRATIQUES DE LABORATOIRE**  
**(BPL)**  
**SOMMAIRE**

**PRÉAMBULE****GLOSSAIRE****PRINCIPES RELATIFS AUX BONNES PRATIQUES DE LABORATOIRE****INTRODUCTION**

1. Organisation et personnel de l'installation d'essai
  - 1.1. Responsabilités de la direction de l'installation d'essai
  - 1.2. Responsabilités du directeur de l'étude
  - 1.3. Responsabilités du responsable principal des essais
  - 1.4. Responsabilités du personnel de l'étude
2. Programme d'assurance de la qualité
  - 2.1. Généralités
  - 2.2. Responsabilités du personnel chargé de l'assurance de la qualité
3. Installations
  - 3.1. Généralités
  - 3.2. Installations relatives au système d'essai
  - 3.3. Installations de manutention des éléments d'essai et de référence
  - 3.4. Salles d'archives
  - 3.5. Evacuation des déchets
4. Appareils, matériels et réactifs
5. Systèmes d'essai
  - 5.1. Physiques et chimiques
  - 5.2. Biologiques
6. Éléments d'essai et de référence
  - 6.1. Réception, manutention, échantillonnage et stockage
  - 6.2. Caractérisation
7. Modes opératoires normalisés
8. Réalisation de l'étude
  - 8.1. Plan de l'étude
  - 8.2. Contenu du plan de l'étude
  - 8.3. Réalisation de l'étude
9. Établissement du rapport sur les résultats de l'étude
  - 9.1. Généralités
  - 9.2. Contenu du rapport final
10. Stockage et conservation des enregistrements et des matériels

11. Application aux études réalisées par des organismes prestataires de service

**PRÉAMBULE**

Les Bonnes Pratiques de Laboratoire ont pour but de garantir la qualité et l'intégrité des résultats obtenus lors des essais non cliniques. A cet égard, les essais de sécurité doivent être exécutés en conformité avec les dispositions relatives à ces Bonnes Pratiques de Laboratoire.

Les dispositions du présent guide sont applicables aux essais non cliniques sur les médicaments à usage humain, les insecticides et les acaricides. Dans l'ensemble du texte présenté ci-après, les termes "élément d'essai" couvriront, par convention, les médicaments et produits désignés ci-dessus.

Les pharmaciens inspecteurs sont chargés de contrôler la conformité aux Bonnes Pratiques de Laboratoire des essais non cliniques des éléments d'essai et des installations où ils sont réalisés.

Après l'inspection d'une installation d'essai et sans préjudice des suites tant administratives que pénales susceptibles d'y être données, un certificat d'évaluation de la conformité aux Bonnes Pratiques de Laboratoire est établi. Il indique la date d'inspection et le statut de conformité de l'installation.

Les trois catégories d'observations suivantes sont utilisées pour rendre compte du statut de conformité aux Bonnes Pratiques de Laboratoire par les installations :

A = l'installation d'essai est considérée comme étant en conformité avec les principes des Bonnes Pratiques de Laboratoire ;

B = la conformité de l'installation d'essai est partielle, les déviations mineures observées ne remettant pas en cause la fiabilité des études effectuées ;

C = l'inspection révèle une absence de conformité aux principes des Bonnes Pratiques de Laboratoire de l'installation d'essai.

Le contrôle réalisé par les inspecteurs ne permet pas l'attribution à l'installation d'essai d'un label de qualité valable pour les études ultérieures.

Ce guide énonce les principes des Bonnes Pratiques de Laboratoire.

**GLOSSAIRE**

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

1.1. 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.

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

1.3. 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.

1.4. La direction du site d'essai comprend la ou les personnes (si l'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.



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

1.6. 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.

1.7. L'assurance de la qualité est un large concept qui couvre tout ce qui doit, individuellement ou collectivement, influencer la qualité ; c'est l'ensemble des activités préétablies et systématiques mises en oeuvre pour permettre le déroulement de l'étude en conformité avec les principes des Bonnes Pratiques de Laboratoire ; le personnel correspondant, qui est indépendant de la conduite de l'étude, 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.

1.8. Les modes opératoires normalisés (ou procédures opératoires standardisées) sont des modes opératoires étayés par des documents qui décrivent la façon de réaliser certains essais ou travaux courants de l'installation d'essai dont le détail ne figure normalement pas dans les plans d'étude ou dans les lignes directrices pour les essais.

1.9. 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.

1.10. Le plan chronologique des études est la liste des études comportant notamment, pour chacune d'entre elles, le numéro de l'étude, le numéro de code du produit étudié, le système d'essai, le calendrier de l'étude et le nom du directeur de l'étude ; c'est un schéma directeur devant aider à l'évaluation de la charge de travail et au suivi des études réalisées dans une installation d'essai.

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

2.1. 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 en 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.

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

2.3. 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.

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

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

2.6. Les lignes directrices pour les essais décrivent les méthodes d'essai selon les normes établies par les autorités compétentes.

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

2.8. Les données brutes représentent l'ensemble des enregistrements originaux sur support papier ou électronique de l'installation d'essai, ou des copies authentifiées de ceux-ci, qui résultent des observations et des activités d'une installation d'essai (qui peuvent être communes à plusieurs études telles que les données d'environnement des études), qui sont nécessaires pour la reconstruction et l'évaluation 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 au chapitre 10 de ce document.

2.9. Un spécimen désigne tout matériel prélevé dans un système d'essai pour examen, analyse ou stockage.

2.10. L'enregistrement est un document écrit par une personne, un document produit par un appareil (bandes magnétiques, disques, négatifs photographiques, etc.), un document imprimé provenant d'un appareil (impressions sur papier, tracés, etc.). Les enregistrements doivent être authentifiés et datés.

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

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

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

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

3. Termes relatifs à l'élément d'essai

3.1. Un élément d'essai est une substance qui fait l'objet d'une étude.

3.2. Un élément de référence ("élément de contrôle") représente toute substance utilisée en vue de fournir une base de comparaison avec l'élément d'essai.

3.3. Un lot représente une quantité déterminée d'une matière première, d'un article de conditionnement ou d'un produit fabriqué en une opération ou en une série d'opérations telle qu'elle puisse être considérée comme homogène.

3.4. Le 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.

## PRINCIPES RELATIFS AUX BONNES PRATIQUES DE LABORATOIRE

### INTRODUCTION

Les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) 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, rapportées, archivées et diffusées.

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

Note : le terme "responsabilité" est utilisé dans le présent texte dans le sens d'une répartition des tâches à accomplir entre les différents acteurs intervenant dans une étude. Il ne permet aucunement de préjuger des responsabilités juridiques ou administratives susceptibles de découler de l'exécution défectueuse ou de la non-

exécution de ces tâches, ni d'exonérer le donneur d'ordre, le demandeur d'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou l'installation d'essai de ses responsabilités.

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

1.1.1. La direction de toute installation d'essai doit veiller au respect des présents principes relatifs aux Bonnes Pratiques de Laboratoire dans l'installation.

#### 1.1.2. 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) veiller à ce que l'on dispose d'un personnel qualifié, en nombre suffisant et d'installations, d'équipements, d'appareils et de matériels appropriés pour que l'étude se déroule en temps voulu et de façon adéquate ;

c) veiller à la tenue d'un dossier des qualifications, de la formation, de l'expérience et de 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, approuvés et suivis, et approuver tout mode opératoire normalisé nouveau ou révisé ;

f) veiller à ce qu'existe un programme sur l'assurance de la qualité et à ce que du personnel lui soit spécifiquement affecté, et vérifier que la responsabilité de l'assurance de la qualité est assumée conformément aux présents principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire ;

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

h) vérifier que pour chaque étude une personne possédant les qualifications, la formation et l'expérience requises soit désignée en qualité de 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 ;

i) 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 ;

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

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

l) veiller à ce qu'une personne soit désignée comme responsable de la gestion des archives ;

m) veiller au maintien d'un plan chronologique des études (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 de la 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 informatisés conviennent à l'objectif recherché et qu'ils sont validés, utilisés et entretenus conformément aux présents principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire.

1.1.3. Lorsqu'une ou plusieurs phases d'une étude se déroulent sur un site d'essai, la direction du site (si l'on en a désigné une) doit assumer les responsabilités décrites précédemment, à l'exception de celles qui figurent aux alinéas 1.1.2. h), j), k) et o).

### 1.2. Responsabilités du directeur de l'étude

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

1.2.2. 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 et s'assurer de la diffusion de celui-ci aux personnes concernées ;

b) veiller à ce que le personnel chargé de l'assurance de la 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 de la 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, décrit et définit 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 obtenues soient entièrement enregistrées et soient étayées par tous les documents utiles ;

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

h) signer et dater le rapport final, attestant 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 doit s'assurer que les phases de l'étude qui lui sont déléguées se déroulent conformément aux principes applicables des Bonnes Pratiques de Laboratoire.

#### 1.4. Responsabilités du personnel de l'étude

1.4.1. Tout le personnel participant à la réalisation de l'étude doit bien connaître les principes et l'application des parties des Bonnes Pratiques de Laboratoire relatives à sa participation à l'étude.

1.4.2. Le personnel de l'étude a 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.

1.4.3. 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.

1.4.4. 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 de la qualité

#### 2.1. Généralités

2.1.1. L'installation d'essai doit avoir un programme d'assurance de la qualité faisant appel à tout document utile qui permette de vérifier que les études sont réalisées conformément aux présents principes relatifs aux Bonnes Pratiques de Laboratoire.

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

2.1.3. Ces personnes ne doivent pas participer à la réalisation de l'étude soumise à vérification.

2.2. Responsabilités du personnel chargé de l'assurance de la qualité

2.2.1. Le personnel chargé de l'assurance de la 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 plan chronologique des études (schéma directeur) ;

b) vérifier que le plan de l'étude contient les informations nécessaires au respect des présents principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire. Cette vérification doit être étayée par des documents ;

c) procéder à des audits pour établir si toutes les études se déroulent conformément aux présents principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire. Des audits 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 audits peuvent être de trois types, comme le précisent les modes opératoires normalisés du programme d'assurance de la qualité :

- audits portant sur l'étude ;
- audits portant sur l'installation ;
- audits portant sur le procédé.

Les comptes rendus de ces audits 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 indiqués reflètent avec exactitude les données brutes des études ;

e) rendre compte promptement par écrit de tout résultat d'audit 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 attestation qui sera insérée dans le rapport final et qui précisera la nature des audits et les dates auxquelles ils ont eu lieu, la phase ou segment d'étude concerné ainsi que les dates auxquelles les résultats des audits ont été portés à l'attention de la direction et du directeur de l'étude ainsi qu'au ou aux responsables principaux des essais, le cas échéant. Cette attestation servira, en outre, à confirmer que le rapport final reflète les données brutes.

### 3. Installations

#### 3.1. Généralités

3.1.1. 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.

3.1.2. 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

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

3.2.2. L'installation d'essai doit disposer de salles ou de locaux appropriés pour le diagnostic, le traitement et le contrôle des maladies, afin de faire en sorte que les systèmes d'essai ne subissent pas un degré inacceptable de détérioration. Ces installations doivent permettre d'isoler effectivement des autres systèmes d'essai ceux atteints ou soupçonnés d'être atteints de maladie contagieuse.

3.2.3. 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 locaux accueillant les systèmes d'essai et doivent être suffisamment protégées contre l'infestation, la contamination ou la détérioration. Il faut assurer la conservation des denrées périssables.

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

3.3.1. Pour empêcher une contamination ou des mélanges, il doit y avoir des salles ou aires de stockage distinctes pour la réception et le stockage des éléments d'essai et de référence et pour le mélange des éléments d'essai et de référence avec un véhicule.

3.3.2. Les salles ou aires de stockage des éléments d'essai et, s'il y a lieu, des éléments de référence, 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

3.4.1. 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 indue.

### 3.5. Evacuation des déchets

3.5.1. 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 appropriées de collecte, de stockage et d'évacuation ainsi que de méthodes définies en procédures de décontamination et de transport et tenir des registres relatifs aux activités qui précèdent.

### 4. Appareils, matériels et réactifs

4.1. Les appareils, notamment les systèmes informatisés 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.

4.2. Les appareils utilisés dans une étude doivent être périodiquement vérifiés, nettoyés, entretenus et étalonnés conformément aux modes opératoires normalisés. Un relevé de ces opérations et des éventuelles pannes et réparations doit être tenu. L'étalonnage doit pouvoir, s'il y a lieu, être raccordé aux étalons de métrologie nationaux ou internationaux.

4.3. Le matériel défectueux doit être retiré ou au moins clairement étiqueté en tant que tel.

4.4. Les appareils et les matériels utilisés dans les études ne doivent pas interférer de façon préjudiciable avec les systèmes d'essai.

4.5. Il faut étiqueter, dès lors qu'ils ne le sont pas a priori, les produits chimiques, réactifs et solutions et en mentionner la nature (avec la concentration, le cas échéant), la date de péremption et les instructions particulières pour le stockage, telles que les conditions de température, de lumière ou d'humidité, si nécessaire. Il faut disposer d'informations sur l'origine, la date de préparation et la stabilité. La date de péremption 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

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

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

#### 5.2. Biologiques

5.2.1. 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.

5.2.2. Les systèmes d'essai animaux et végétaux récemment reçus doivent être isolés jusqu'à ce que l'on ait évalué leur état sanitaire. Si l'on observe une mortalité ou une morbidité anormale, le lot considéré ne doit pas être utilisé dans les études et, lorsqu'il y a lieu, sera détruit dans le respect des règles en vigueur. 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. Le diagnostic et le traitement de toute maladie qui se déclare avant ou pendant une étude doivent être enregistrés.

5.2.3. Il faut tenir des registres mentionnant notamment l'origine, la date d'arrivée et l'état à l'arrivée des systèmes d'essai ; ces registres doivent indiquer le nombre de systèmes d'essai reçus utilisés, remplacés ou rejetés, largement étayés de pièces justificatives.

5.2.4. 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.

5.2.5. Tous les renseignements nécessaires à une identification correcte des systèmes d'essai doivent figurer sur leurs dispositifs d'hébergement tels que cages, récipients, etc. 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.

5.2.6. 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 biocides doit être explicitée.

5.2.7. Les systèmes d'essai utilisés dans des études sur le terrain doivent être disposés de façon à éviter que la dispersion de produits épanchés 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

6.1.1. Il faut tenir des registres mentionnant la caractérisation des éléments d'essai et de référence, la date de réception, la date de péremption et les quantités reçues et utilisées dans les études afin d'en assurer la traçabilité. La responsabilité de la tenue de ces registres doit être clairement établie.

6.1.2. 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 non intentionnel.

6.1.3. Les récipients de stockage doivent porter des renseignements d'identification, la date de péremption (éventuellement avec prorogation) et les instructions particulières pour le stockage.

#### 6.2. Caractérisation

6.2.1. Tout élément d'essai et de référence doit être identifié de façon appropriée, (par exemple, par un code, par leur numéro du " Chemical Abstracts Service " (CAS), par leurs paramètres biologiques ou par leur nom).

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

6.2.3. 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.

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

d'essai.

6.2.5. 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 récipient, par exemple), ces informations peuvent être obtenues grâce à des expériences distinctes en laboratoire.

6.2.6. 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

7.1. Une installation d'essai doit posséder des modes opératoires normalisés écrits, techniquement validés et approuvés par la direction. Ces modes opératoires, qui doivent assurer la qualité et l'intégrité des données obtenues au cours de l'étude, sont évolutifs. Les révisions des modes opératoires normalisés doivent être approuvées par la direction de l'installation d'essai.

7.2. 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, articles, méthodes d'analyse et manuels publiés peuvent servir de compléments à des modes opératoires normalisés.

7.3. 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.

7.4. Des modes opératoires normalisés doivent être disponibles pour les catégories suivantes de travaux, réalisés dans l'installation d'essai, dont la liste n'est pas limitative ; les tâches précises mentionnées sous chaque rubrique ci-après doivent être considérées comme des exemples.

7.4.1. Eléments d'essai et de référence, mélanges : réception, identification, étiquetage, manutention et utilisation, échantillonnage, stockage.

### 7.4.2. Appareils, matériels et réactifs :

a) appareils et matériels : utilisation, entretien, vérification, nettoyage et étalonnage ;

b) systèmes informatisés : validation, exploitation, entretien, sécurité, maîtrise des modifications et sauvegarde ;

c) réactifs et solutions : préparation et étiquetage.

7.4.3. Enregistrement des données, établissement des rapports, stockage et consultation des données : tenue des registres, codage des études, collecte des données, établissement des rapports, systèmes d'indexation, exploitation des données, y compris l'emploi de systèmes informatisés.

### 7.4.4. Système d'essai (lorsqu'il y a lieu) :

a) préparation du local et conditions d'ambiance (alimentation, environnement...) 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 fin 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) méthodes d'élimination des déchets ;

g) installation et disposition de systèmes d'essai sur des parcelles expérimentales.

7.4.5. Procédures d'assurance de la qualité : interventions du personnel chargé de l'assurance de la qualité en matière de planification, programmation, réalisation, éléments documentaires d'explication et élaboration des rapports d'audits portant sur les études, l'installation et les procédés.

## 8. Réalisation de l'étude

### 8.1. Plan de l'étude

8.1.1. Pour chaque étude, il convient d'établir un plan écrit avant le début des travaux qui sera diffusé auprès du personnel concerné. Le plan de l'étude doit être approuvé par le directeur de l'étude qui le date et le signe. Sa conformité aux Bonnes Pratiques de Laboratoire doit être vérifiée par le personnel d'assurance de la qualité comme indiqué à la section 2.2.1. b) ci-dessus. Ce plan doit également être approuvé par la direction de l'installation d'essai et le donneur d'ordre.

8.1.2. 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, attestées 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.

8.1.3. 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 :

8.2.1. Identification de l'étude et des éléments d'essai et de référence :

a) un titre descriptif ;

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

c) l'identification de l'élément d'essai, (par exemple par un code, par son numéro du "Chemical Abstracts Service" (CAS), par ses paramètres biologiques ou par son nom) ;

d) l'élément de référence à utiliser.

8.2.2. 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 ;

e) le nom et l'adresse des prestataires de service auxquels les différentes sections identifiées sont confiées.

## 8.2.3. Dates :

a) la date de l'approbation du plan de l'étude, c'est-à-dire de sa signature par le 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 ;

b) les dates proposées pour les phases importantes du déroulement de l'étude.

8.2.4. Méthodes d'essai : l'indication de toute ligne directrice particulière pour les essais.

## 8.2.5. 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 ou souche, la variété, l'origine, le nombre d'individus, la gamme de poids, le sexe, l'âge et d'autres informations pertinentes ;

c) la méthode d'administration et les raisons qui ont guidé le choix de celle-ci ;

d) les doses 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 de la chronologie de l'étude, de tous les matériels, méthodes et conditions, de la nature et de la fréquence des analyses, des mesures, des observations et des examens à réaliser et des méthodes statistiques à employer (le cas échéant) ;

f) s'il y a lieu, l'énoncé de la nature et des taux des substances étrangères inévitables et des contaminants présents dans l'aliment et l'eau de boisson.

8.2.6. Enregistrements et comptes rendus : la liste des enregistrements et des comptes rendus qu'il faut conserver.

## 8.3. Réalisation de l'étude

8.3.1. Il faut donner à chaque étude une identification qui lui soit propre. Tous les éléments relatifs à une étude 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.

8.3.2. L'étude doit se dérouler conformément au plan de l'étude.

8.3.3. Toutes les données obtenues au cours de la réalisation d'une étude doivent être enregistrées de manière directe, rapide, précise, lisible et de façon indélébile par la personne qui relève les données. Ces relevés de données doivent être signés ou paraphés et datés (jour et heure si nécessaire).

8.3.4. Toute modification des données brutes doit être portée de façon à ne pas cacher la mention précédente ; il faut indiquer la raison du changement, qui doit être identifié par sa date et par la signature ou le paraphe de la personne qui y procède.

8.3.5. Les données obtenues directement sous forme d'entrée informatisée doivent être identifiées comme telles lors de l'introduction des données par la ou les personnes responsables de la saisie directe (date d'entrée et personne responsable). La conception du système informatisé doit toujours permettre la rétention de l'intégralité des vérifications à rebours de manière 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. Etablissement du rapport sur les résultats de l'étude

## 9.1. Généralités

9.1.1. Il faut établir un rapport final écrit 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.

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

9.1.3. Le rapport final doit être signé et daté par le directeur de l'étude 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.

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

9.1.5. 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 :

9.2.1. 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 exemple par un code, par son numéro du " Chemical Abstracts Service " (CAS), par ses paramètres biologiques ou par son nom) ;

c) l'identification de l'élément de référence par son nom chimique ou par un code ;

d) la caractérisation de l'élément d'essai et notamment la pureté, la stabilité et l'homogénéité.

9.2.2. 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 qui ont été pris en compte dans le rapport final.

9.2.3. Dates : les dates de début et d'achèvement de l'expérimentation.

## 9.2.4. Attestations :

a) une attestation de l'assurance de la qualité certifie les types d'audits réalisés et les dates auxquelles les audits ont eu lieu, y compris la ou les phases inspectées et les dates auxquelles des observations résultant de ces audits ont été communiquées à la direction et au directeur de l'étude ainsi qu'au ou aux responsables principaux des essais, le cas échéant. Cette attestation servira, en outre, à confirmer que le rapport final reflète les données brutes ;

b) par la signature du rapport, le directeur de l'étude précise dans quelle mesure l'étude respecte les principes des Bonnes Pratiques de Laboratoire (voir paragraphe 1.2.2. h)).

#### 9.2.5. Description des matériels et des méthodes d'essai :

a) une description des méthodes et des matériels utilisés avec, notamment, la caractérisation du système d'essai (espèce, race ou souche, variété, origine, nombre, poids, sexe, âge et autre information pertinente si nécessaire) ; indication des doses, description de la voie, de la durée et de la fréquence d'administration de l'élément d'essai ou de référence ;

b) les références aux lignes directrices appliquées pour l'étude ;

c) la description de toutes les circonstances qui ont pu affecter la qualité et l'intégrité des données.

#### 9.2.6. 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 méthodes statistiques utilisés ;

d) une évaluation et une discussion des résultats et, s'il y a lieu, des conclusions.

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

10. Stockage et conservation des enregistrements et des matériels

10.1. Le service des archives doit être conçu et équipé pour l'accueil et le stockage sûr :

a) du plan de l'étude, des données brutes, des échantillons des éléments d'essai et de référence, des spécimens et du rapport final de chaque étude ;

b) des rapports sur tous les audits réalisés conformément au programme d'assurance de la qualité, ainsi que des plans chronologiques des études (schémas directeurs) ;

c) des 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) des documents relatifs à la validation des systèmes informatisés ;

f) u 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 est indexé de façon

à en faciliter le stockage et la consultation méthodiques.

10.3. Seul le personnel autorisé par la direction a 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 ou à un dépôt d'archives indiqué par lui.

11. Application aux études réalisées par des organismes prestataires de service

Dans le cas des études subventionnées ou sous contrat, le donneur d'ordre doit informer le responsable de l'installation d'essai chargée de réaliser tout ou partie de l'étude que celle-ci doit être effectuée selon les Bonnes Pratiques de Laboratoire décrites dans la présente annexe ; le donneur d'ordre doit effectuer une évaluation préalable de l'installation d'essai de l'organisme prestataire de service.

## ANNEXE IV BONNES PRATIQUES CLINIQUES (BPC) SOMMAIRE

### PRÉAMBULE

1. Définitions de termes

2. Responsabilités du promoteur

2.1. Choix de l'investigateur

2.2. Choix du moniteur

2.3. Relations promoteur – investigateur

2.3.1. Visites initiales

2.3.2. Visites périodiques

2.4. Consultation du Comité consultatif d'éthique en matière de recherche biomédicale

2.5. Responsabilités relatives aux effets indésirables

2.6. Responsabilités relatives aux produits étudiés

2.7. Archivage

2.8. Obligations réglementaires

2.9. Cas particulier : l'organisme prestataire de service

3. Responsabilités de l'investigateur

3.1. Avant le début de l'essai

3.1.1. Qualification

3.1.2. Connaissance des produits étudiés

3.1.3. Connaissance du protocole et de ses annexes

3.1.4. Disponibilité

3.1.5. Adéquation des locaux et des équipements

3.1.6. Recrutement des sujets



- 3.1.7. Consentement des sujets
- 3.1.8. Avis du Comité consultatif d'éthique en matière de recherche biomédicale
- 3.1.9. Acceptation du contrat
- 3.1.10. Engagement de l'investigateur
- 3.1.11. Constitution de l'équipe
- 3.2. Pendant l'essai
  - 3.2.1. Respect du protocole et de ses annexes
  - 3.2.2. Recueil des données
  - 3.2.3. Gestion des produits étudiés
  - 3.2.4. Événements critiques
  - 3.2.5 Disponibilité
- 3.3. Après l'essai
- 4. Aspects spécifiques certains
  - 4.1. Essai multicentrique
  - 4.2. Essai en cabinet médical
  - 4.3. Essai sans objectif thérapeutique
- 5. Rôle du Comité consultatif d'éthique en matière de recherche biomédicale
  - 5.1. Consultation du Comité consultatif d'éthique en matière de recherche biomédicale
  - 5.2. Échanges entre Comité consultatif d'éthique en matière de recherche biomédicale et investigateur
- 6. Contrôle de la qualité
  - 6.1. Vérification de la qualité par l'investigateur
  - 6.2. Vérification de la qualité par le promoteur
  - 6.3. Vérification de la qualité par les Autorités de tutelle

#### PRÉAMBULE

Les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) sont définies par l'ensemble des dispositions à mettre en place pour assurer à des essais la qualité et l'authenticité de leurs données scientifiques d'une part, et le respect de l'éthique d'autre part. Elles précisent les responsabilités respectives du promoteur et de l'investigateur, et supposent la mise en place d'un ensemble de contrôles adaptés.

Les Bonnes Pratiques Cliniques s'intègrent dans le système d'assurance de la qualité du médicament, système qui recouvre les phases de développement, de production et de dispensation. Elles visent à renforcer la maîtrise de la qualité des essais cliniques réalisés sur le médicament. Elles ne visent pas à apprécier la valeur scientifique intrinsèque d'une étude.

Les principes de Bonnes Pratiques Cliniques ci-après définis sont complétés par la Note For Guidance on Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95).

#### 1. Définitions de termes

##### 1.1. Système d'assurance de la qualité

L'assurance de la qualité est obtenue par la " mise en œuvre d'un ensemble approprié de dispositions préétablies et systématiques destinées à donner confiance en l'obtention de la qualité requise " (o).

Cet ensemble de dispositions est appelé système d'assurance de la qualité.

##### 1.2. Contrôle de la qualité

Tout contrôle est une "vérification de la conformité à des données préétablies, suivie d'un jugement" (o).

La vérification de la conformité d'un essai clinique aux Bonnes Pratiques Cliniques est appelée contrôle de la qualité.

##### 1.3. Promoteur

Le promoteur est un individu ou un organisme qui prend l'initiative de la réalisation d'un essai clinique.

##### 1.4. Investigateur

L'investigateur est le responsable de la réalisation pratique de l'essai proposé par le promoteur, et de la synthèse des données recueillies sous forme d'un rapport.

##### 1.5. Moniteur

Le moniteur est une personne choisie et mandatée par le promoteur, chargée d'assurer pour ce dernier le suivi de l'essai. Il sert de lien entre le promoteur et l'investigateur et rend compte de son activité au promoteur.

##### 1.6. Lieu de l'expérimentation

Le lieu de l'expérimentation est un établissement de soins public ou privé, un cabinet médical, ou un centre disposant de l'équipement nécessaire à la réalisation d'essais cliniques, compatible avec les impératifs de rigueur scientifique et de sécurité.

(o) Association Française de Normalisation (AFNOR).

##### 1.7. Prérequis

Les prérequis sont constitués par les éléments d'information dont la connaissance est jugée nécessaire préalablement à la mise en œuvre de l'essai : données analytiques et galéniques, toxicologiques, pharmacocinétiques, pharmacologiques et cliniques antérieures.

Ils peuvent être présentés sous forme d'un document de synthèse confidentiel, appelé par exemple brochure d'investigation. L'investigateur a toujours la possibilité, outre ce document, d'accéder à l'intégralité des données disponibles.

Ces éléments d'information sont actualisés au fur et à mesure de la progression des travaux.

##### 1.8. Protocole

Document qui définit l'objectif, les conditions de réalisation et le déroulement de l'essai.

##### 1.9. Cahier d'observation (annexe au protocole)

Document destiné à recueillir au fur et à mesure de l'essai, pour chaque sujet, les informations définies par le protocole.

Les informations peuvent être recueillies par tout moyen en garantissant l'édition et la conservation, et permettant le contrôle de qualité.

##### 1.10. Documents de levée d'anonymat (annexe au protocole)

Pour les essais réalisés en double insu, une procédure de levée d'anonymat doit être prévue afin de connaître, dans certains cas d'urgence, la nature du traitement attribué à l'un des sujets. Les documents de levée d'anonymat sont conservés dans des enveloppes opaques scellées ou par tout autre moyen approprié permettant de préserver le secret. Ces documents doivent être restitués au



promoteur en fin d'expérimentation.

#### 1.11. Procédures opératoires (annexe au protocole)

Instructions écrites décrivant les opérations à effectuer, les précautions à prendre et les mesures à appliquer, non détaillées dans le protocole.

#### 1.12. Dossier du malade

Un dossier spécifique (par exemple dossier hospitalier, fiche de consultation...) doit exister pour chaque sujet inclus dans l'essai. Il permet notamment, dans le respect des dispositions réglementant la consultation de ce type de document, de vérifier l'authenticité des informations figurant dans le cahier d'observation et au besoin de les compléter ou de les corriger.

#### 1.13. Produits étudiés

Il s'agit de tout produit étudié dans le cadre d'un essai. Dans les essais comparatifs, le produit pour lequel l'essai est entrepris est comparé à un ou des produits de référence ou à un placebo.

#### 1.14. Lot

Quantité définie d'un produit, obtenue au cours d'un cycle donné de fabrication : la qualité essentielle d'un lot de fabrication est son homogénéité.

#### 1.15. Contrat entre promoteur et investigateur

Ce contrat définit les relations entre le promoteur et l'investigateur. Il comporte :

- des dispositions générales : répartition précise des tâches entre les deux parties, durée prévue pour la réalisation de l'essai, conditions de publication des travaux et dispositions couvrant l'essai sur le plan de la responsabilité civile et de la confidentialité ;

- éventuellement des dispositions autres, notamment financières, qui sortent du cadre des Bonnes Pratiques Cliniques.

N.B. La réalisation d'un essai peut également donner lieu à la conclusion d'autres contrats entre le promoteur et l'établissement de soins, entre le promoteur et d'autres prestataires impliqués dans la mise en œuvre et le suivi de l'essai.

### 2. Responsabilités du promoteur

#### 2.1. Choix de l'investigateur

Le promoteur choisit le (ou les) investigateur(s) chargé(s) de la réalisation de l'essai.

#### 2.2. Choix du moniteur

Le promoteur choisit et mandate le (ou les) moniteur(s) chargé(s) d'assurer le suivi de l'essai.

#### 2.3. Relations promoteur - investigateur

Elles s'effectuent par l'intermédiaire du moniteur.

##### 2.3.1. Visites initiales

Préalablement à la mise en place de l'essai, le moniteur rend visite à l'investigateur choisi et, à cette occasion :

\* s'assure :

- de la qualification de l'investigateur ;

- des moyens de l'investigateur pour mener à bien l'essai demandé en terme de disponibilité, recrutement des sujets, plateau technique et environnement ;

- de la compatibilité de l'essai proposé avec les autres projets de recherche de l'investigateur sur les mêmes types de sujets ;

- \* remet les prérequis à l'investigateur ;

- \* reçoit de l'investigateur un document décrivant l'équipe qui participera de près ou de loin à cette étude avec noms et fonctions dans l'essai ;

- \* communique à chaque investigateur le nom des autres investigateurs qui effectuent des essais sur le même médicament ;

- \* informe l'investigateur des procédures prévues en cas d'événements critiques et des possibilités de joindre en urgence la (ou les) personne(s) compétente(s) désignée(s) par le promoteur ;

- \* procède à la discussion détaillée du protocole et de ses annexes avant acceptation écrite par le promoteur et l'investigateur ;

- \* recueille toutes les normes et méthodes des examens qui seront pratiqués durant l'essai ;

- \* vérifie les conditions de stockage des produits étudiés ;

- \* vérifie l'acceptation écrite des dispositions du contrat par les deux parties ;

- \* s'assure de l'engagement écrit du promoteur et de l'investigateur à se conformer aux Bonnes Pratiques Cliniques en ce qui les concerne et à accepter les contrôles prévus.

#### 2.3.2. Visites périodiques

Le moniteur maintient un contact personnel avec l'investigateur en se rendant sur place périodiquement et en réunissant si nécessaire l'équipe participant à l'essai, et s'assure de :

- l'adhérence au protocole et à ses annexes ; il cherche notamment à obtenir le maximum d'informations sur les données manquantes ;

- la conformité des données du cahier d'observation avec le dossier du malade ;

- l'utilisation des produits étudiés selon les dispositions prévues par le protocole ;

- la conservation, en accord avec la réglementation, des données brutes permettant de vérifier les informations portées sur le cahier d'observation (examens biologiques, radiographies...) ;

- l'acceptation écrite par le promoteur et l'investigateur des éventuelles modifications du protocole et de ses annexes.

#### 2.4. Consultation du Comité consultatif d'éthique en matière de recherche biomédicale

Le promoteur prend connaissance, avant de débiter l'essai, de l'avis obtenu auprès du Comité consultatif d'éthique en matière de recherche biomédicale par l'investigateur.

Le promoteur et l'investigateur s'engagent à n'accepter aucune modification significative du protocole sans notification audit comité.

#### 2.5. Responsabilités relatives aux effets indésirables

Le promoteur notifie, dans le cadre de la pharmacovigilance, les effets indésirables jugés graves dont il a connaissance dans le cadre de l'essai.

Le promoteur informe l'investigateur et déclare, dans le cadre de la pharmacovigilance, les effets graves constatés lors d'autres essais simultanés, même effectués à l'étranger.

## 2.6. Responsabilités relatives aux produits étudiés

Le promoteur est responsable de l'adéquation de la présentation des produits étudiés à l'usage prévu par le protocole.

Un échantillon représentatif de chacun des lots utilisés dans l'essai est conservé pour permettre tout contrôle éventuel.

Le promoteur tient une comptabilité des quantités de produits adressées pour l'essai à l'investigateur avec les numéros de lots correspondants. Il s'assure du devenir de ces produits :

- réception selon les modalités d'approvisionnement établies ;
- conservation dans les conditions prévues par le protocole ;
- utilisation exclusivement dans les limites prévues par le protocole ;
- devenir des produits non utilisés qui sont soit récupérés, soit détruits par une personne habilitée.

Lorsque le pharmacien de l'établissement de soins est associé à la mise en place de l'essai, il doit disposer d'informations suffisantes.

## 2.7. Archivage

Le promoteur organise le stockage dans des locaux appropriés des documents suivants : prérequis, protocole et annexes, données individuelles, documents de suivi, rapport final et analyses statistiques.

Le matériel archivé est indexé de manière à faciliter un stockage ordonné et une recherche rapide.

La durée de conservation est de dix ans après la fin de l'essai.

## 2.8. Obligations réglementaires

Le promoteur vérifie que les dispositions réglementaires sont respectées.

## 2.9. Cas particulier : l'organisme prestataire de service

Le promoteur peut déléguer tout ou partie de ses droits et devoirs à un organisme prestataire de service. Cette délégation n'exempte pas le promoteur de sa propre responsabilité.

## 3. Responsabilités de l'investigateur

### 3.1. Avant le début de l'essai

#### 3.1.1. Qualification

L'investigateur doit avoir une qualification lui permettant d'assurer la responsabilité de l'essai. Dans le cas particulier où l'investigateur n'est pas réglementairement habilité à recruter des patients, à prescrire une thérapie, à dispenser des soins et à assurer une surveillance clinique, il doit recourir à la participation d'une personne habilitée.

Il est tenu compte dans la définition de l'aptitude à pratiquer des essais cliniques de la formation initiale de l'investigateur, de son expérience professionnelle, de sa participation à des essais cliniques antérieurs. Un curriculum vitae reprenant ces différents éléments est demandé par le promoteur.

#### 3.1.2. Connaissance des produits étudiés

L'investigateur prend connaissance des prérequis et demande au promoteur toute information ou précision complémentaire qu'il juge utile.

Il vérifie par ailleurs l'adéquation des produits étudiés à l'usage prévu par le protocole (conditionnement, date de péremption) et les

conditions de stockage.

#### 3.1.3. Connaissance du protocole et de ses annexes

L'investigateur concourt à l'élaboration, avec le promoteur, du protocole et de ses annexes (cahiers d'observation, documents de levée d'anonymat...) avant de les accepter par écrit.

#### 3.1.4. Disponibilité

La disponibilité de l'investigateur et de son équipe doit être compatible avec la réalisation de l'essai. L'investigateur s'assure notamment que l'essai proposé ne sera pas perturbé par d'autres essais éventuels.

#### 3.1.5. Adéquation des locaux et des équipements

L'investigateur organise les structures techniques dont il dispose pour assurer, en fonction de la nature de l'essai :

- la mise en place de circuits spécifiques à l'essai (pour les sujets, les prélèvements...);
- la sécurité des sujets, en particulier dans les situations d'urgence ;
- le stockage des lots de produits dans un lieu bien défini, garantissant leur bonne conservation et leur inaccessibilité à des tiers ;
- l'archivage des documents pendant la durée de l'essai et après l'essai.

#### 3.1.6. Recrutement des sujets

Préalablement à la signature du protocole, l'investigateur s'assure qu'il pourra disposer d'un recrutement de sujets suffisant pour garantir le bon déroulement de l'essai.

Lors du recrutement, l'investigateur doit être particulièrement vigilant sur l'existence d'éléments de nature à perturber l'essai, par exemple :

- impossibilité de suivi des sujets (sujet résidant à grande distance du lieu de l'essai) ;
- inaptitude de certains sujets à suivre les contraintes du protocole (barrière linguistique, intellectuelle) ;
- interférences possibles (médecins traitants, autres centres hospitaliers...).

#### 3.1.7. Consentement des sujets

L'investigateur s'engage à recueillir le consentement des sujets. Il précise clairement le contenu de l'information donnée aux sujets et les modalités de recueil de leur consentement.

En cas d'essai sans objectif thérapeutique direct pour le sujet, le consentement est normalement recueilli par écrit.

#### 3.1.8. Avis du Comité consultatif d'éthique en matière de recherche biomédicale

L'investigateur saisit le Comité consultatif d'éthique en matière de recherche biomédicale et en communique l'avis au promoteur.

#### 3.1.9. Acceptation du contrat

Après discussion du projet de contrat avec le promoteur, l'investigateur exprime son accord par écrit.

#### 3.1.10. Engagement de l'investigateur

L'investigateur s'engage par écrit à se conformer aux Bonnes Pratiques Cliniques en ce qui le concerne. Il accepte notamment les visites périodiques du moniteur et ce qu'elles impliquent. Il accepte

également le principe d'un contrôle par les autorités de tutelle.

#### 3.1.11. Constitution de l'équipe

Pour l'ensemble du personnel assurant la continuité des services de soins (jour, nuit, garde), l'investigateur :

- définit par écrit les rôles respectifs des différents membres de l'équipe impliquée dans l'essai en fonction de leur qualification ;

- s'assure que le personnel est informé du protocole en cours et a bien compris les fonctions qu'il doit remplir dans le cadre de l'essai ;

- prend en charge la formation nécessaire à ces fonctions ;

- désigne la (ou les) personne(s) spécifiquement chargée(s) de la gestion administrative de l'essai ;

- s'assure que les autres départements ou services impliqués dans la réalisation pratique de l'essai sont informés de la mise en œuvre de l'étude et détermine avec eux des procédures opératoires spécifiques.

### 3.2. Pendant l'essai

#### 3.2.1. Respect du protocole et de ses annexes

L'investigateur s'assure que le protocole et ses annexes sont scrupuleusement suivis, notamment lorsque d'autres services sont impliqués dans l'essai. Un répertoire des procédures opératoires est conservé.

L'investigateur discute des éventuelles modifications de l'ensemble de ces documents avec le promoteur avant de les accepter par écrit. Lorsque ces modifications sont jugées significatives, l'investigateur les notifie au Comité consultatif d'éthique en matière de recherche biomédicale.

#### 3.2.2. Recueil des données

L'investigateur veille à la qualité du recueil des données dans les cahiers d'observation.

Les données obtenues au cours de l'essai sont enregistrées directement selon la chronologie prévue, de façon lisible et indélébile. Toute modification des données brutes est datée, signée et motivée. L'enregistrement original ne doit pas être masqué.

Les données entrées sur support magnétique doivent être convenablement identifiées. Leurs éventuelles modifications répondent aux procédures définies pour un support papier.

L'investigateur transmet les bordereaux éventuellement requis selon les modalités prévues par le protocole.

#### 3.2.3. Gestion des produits étudiés

L'investigateur gère le stock de produits, éventuellement en relation avec le pharmacien de l'établissement si l'essai se déroule dans un établissement de soins.

#### 3.2.4. Événements critiques

L'investigateur informe le plus rapidement possible le promoteur de tout événement critique survenant au cours de l'essai. Les décisions cliniques individuelles concernant les événements critiques non prévus par le protocole relèvent de la seule responsabilité de l'investigateur. Si ces événements entraînent une modification significative du protocole, cette modification est notifiée au Comité consultatif d'éthique en matière de recherche biomédicale.

Toute levée d'anonymat est signalée et motivée par l'investigateur. Elle doit rester une procédure exceptionnelle.

#### 3.2.5. Disponibilité

L'investigateur ménage le temps nécessaire pour les visites de contrôle de qualité effectuées au cours de l'essai et les réunions préalables à la rédaction du rapport final.

### 3.3. Après l'essai

L'investigateur s'assure du devenir de l'ensemble du matériel (documents, produits, équipements...) relatif à l'essai, en accord avec le promoteur. Les données brutes sont conservées pendant dix ans par l'investigateur.

Chaque investigateur date et signe le rapport final ce qui implique qu'il accepte la responsabilité de la validité des données et confirme qu'elles ont été obtenues conformément aux principes des Bonnes Pratiques Cliniques. Les responsables de l'analyse des résultats signent également le rapport final.

Les corrections et additions à un rapport final doivent être apportées sous forme d'amendement motivé, signé et daté par le ou les investigateurs.

L'analyse statistique des données peut être assurée ou commanditée par le promoteur ou l'investigateur.

### 4. Aspects spécifiques de certains essais

#### 4.1. Essai multicentrique

Un essai multicentrique est un essai réalisé simultanément par plusieurs investigateurs travaillant dans des centres différents avec des méthodes identiques et selon un protocole commun, dans le but de réunir plus rapidement des données pour une analyse globale aboutissant à la rédaction d'un rapport commun et unique.

Un essai multicentrique nécessite de mettre en place un système de coordination pour animer et contrôler la mise en œuvre et le déroulement de l'essai. En effet, certaines étapes sont rendues plus complexes :

- élaboration, discussion et acceptation écrite du protocole et de ses annexes par tous les investigateurs, (lorsque des investigateurs sont recrutés à la suite de la défection de certains centres, l'élaboration conjointe du protocole n'est pas toujours réalisable) ;

- organisation des réunions préalables et intermédiaires ;

- mise en place de l'étude ;

- préparation ou contrôle de la randomisation, du conditionnement des produits destinés à l'essai ;

- formation des investigateurs au même protocole ;

- standardisation des méthodes d'évaluation ;

- centralisation des données ;

- contrôle de l'adhérence au protocole ;

- rédaction du rapport final.

#### 4.2. Essai en cabinet médical

Effectué en médecine générale ou en médecine spécialisée, cet essai est habituellement multicentrique.

Il peut être entrepris pour tout type d'essai réalisable en médecine ambulatoire. S'agissant d'un essai en cabinet médical, l'investigateur doit cependant être particulièrement vigilant sur certaines de ses obligations :

- disposer des moyens nécessaires à la réalisation de l'essai ;

- s'engager à accepter les contraintes de l'essai ;

- présenter une disponibilité et des possibilités de recrutement compatibles avec la réalisation de l'essai.

Toutes les dispositions décrites dans les chapitres généraux sont compatibles avec la réalisation d'un essai en cabinet médical.

#### 4.3. Essai sans objectif thérapeutique

Il s'agit de tout essai destiné à améliorer la connaissance du produit, sans qu'un objectif thérapeutique direct soit recherché pour le sujet participant.

Une attention particulière doit être portée sur les points suivants :

- nécessité d'une compétence spécifique de l'investigateur ;
- conditions nécessaires et suffisantes d'installation des locaux permettant d'assurer la sécurité des sujets participants ;
- modalités et procédures de recrutement des sujets participants et notamment évaluation de la qualité de " volontaire sain " ;
- conditions d'indemnisation des sujets ;
- consentement des sujets, normalement par écrit.

#### 5. Rôle du Comité consultatif d'éthique en matière de recherche biomédicale

##### 5.1. Consultation du Comité consultatif d'éthique en matière de recherche biomédicale

Le Comité consultatif d'éthique en matière de recherche biomédicale est saisi par l'investigateur. Il a un rôle consultatif.

##### 5.1.1. Au cours d'un examen initial

L'essai ne peut débuter qu'après avis dudit comité dans les délais prévus. Cet avis porte sur :

- l'appréciation de la qualification de l'investigateur pour l'essai projeté et l'adéquation des moyens dont il dispose ;
- la pertinence générale du protocole soumis par l'investigateur ;
- l'adéquation entre l'objectif de l'essai, ses risques potentiels et les désagréments liés aux modalités prévues par le protocole ;
- l'information destinée aux sujets ou à leurs parents ou tuteurs ainsi que les modalités de recueil du consentement. Dans les cas exceptionnels où le consentement ne peut être obtenu, les raisons doivent en être fournies ;
- l'existence d'une assurance couvrant la responsabilité civile de l'investigateur et du promoteur.

##### 5.1.2. En cours d'essai, en cas d'éléments nouveaux significatifs

Le Comité consultatif d'éthique en matière de recherche biomédicale est saisi lorsque des éléments nouveaux entraînent une modification significative du protocole ou sont susceptibles de remettre en cause l'avis donné initialement.

##### 5.2. Échanges entre Comité consultatif d'éthique en matière de recherche biomédicale et investigateur

Le Comité consultatif d'éthique en matière de recherche biomédicale transmet par écrit les avis émis à l'investigateur. La correspondance avec l'investigateur et les documents de base soumis sont conservés pendant une période de dix ans suivant la date du rapport final.

#### 6. Contrôle de la qualité

Le contrôle de la qualité mis en place permet de s'assurer que l'essai clinique est bien réalisé conformément aux principes des

Bonnes Pratiques Cliniques. Il se situe à trois niveaux.

##### 6.1. Vérification de la qualité par l'investigateur

L'investigateur, responsable de la réalisation pratique de l'essai, s'assure de la qualité du travail de l'équipe, notamment en ce qui concerne le respect du protocole et de ses annexes, le recueil des données, la gestion des produits étudiés.

##### 6.2. Vérification de la qualité par le promoteur

Ce contrôle est effectué par une ou plusieurs personnes (éventuellement par le moniteur), ou par un organisme prestataire de services, ou par toute autre structure désignée par le promoteur, à condition qu'en soient exclus les investigateurs de l'essai. Il est important que la nature et la fréquence des contrôles fassent l'objet d'un consensus entre l'investigateur et le promoteur.

Ce contrôle a pour objet de vérifier, notamment par des visites régulières, les moyens et conditions de réalisation de l'essai, et d'évaluer en conséquence la qualité et la fiabilité des données et informations transmises au promoteur. Les comptes rendus de ces visites doivent être conservés.

Le promoteur et l'investigateur doivent être tenus informés, périodiquement et en tant que de besoin, des conclusions de ces visites et des actions correctives éventuelles à effectuer.

Une attestation de conformité aux Bonnes Pratiques Cliniques est incluse dans le rapport final.

##### 6.3. Vérification de la qualité par les Autorités de tutelle

Le contrôle de la conformité aux Bonnes Pratiques Cliniques est effectué par des médecins inspecteurs et des pharmaciens inspecteurs. Il peut être déclenché soit de façon aléatoire, soit pour des motifs liés aux différents intervenants, soit pour répondre à des interrogations sur l'essai lui-même.

## ANNEXE V

### Modèle de pictogramme prévu à l'article 33 du présent arrêté

L'article 33 du présent arrêté prévoit que le conditionnement extérieur d'un médicament ou produit doit comporter un pictogramme, lorsque ce médicament ou produit a des effets sur la capacité de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines, dont le modèle figure ci-après :



Ce pictogramme peut être reproduit par les laboratoires pharmaceutiques en respectant les spécifications techniques suivantes : Logiciel "illustrator EPS MacIntosh", "Pantone 485" ou Impression en quadri 100% magenta/100% jaune.

*Arrêté Ministériel n° 2003-166 du 3 mars 2003 relatif à la publicité des médicaments à usage humain, des officines et des entreprises et établissements pharmaceutiques.*

Vu la loi n° 1.029 du 16 juillet 1980 concernant l'exercice de la pharmacie ;

Vu la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain ;

Vu l'arrêté ministériel n° 82-294 du 14 mai 1982 relatif à la publicité en faveur des officines de pharmacie ;

Vu l'arrêté ministériel n° 2003-163 du 3 mars 2003 relatif à la pharmacovigilance et à la pharmacodépendance en matière de médicament à usage humain et de substances non médicamenteuses ;

Vu l'arrêté ministériel n° 2003-165 du 3 mars 2003 fixant les conditions de mise sur le marché des médicaments à usage humain ;

Vu la délibération du Conseil de Gouvernement en date du 12 février 2003 ;

**Arrêtons :**

**SECTION I.**

**DES CONDITIONS DE LA PUBLICITÉ DES MÉDICAMENTS À USAGE HUMAIN**

**ARTICLE PREMIER.**

La publicité pour les médicaments à usage humain définie à l'article 17 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain obéit aux conditions ci-après.

**ART. 2.**

Tous les éléments contenus dans la publicité d'un médicament à usage humain doivent être conformes aux renseignements figurant dans le résumé des caractéristiques du produit.

Seules les mentions prévues à l'article 54 de l'arrêté ministériel n° 2003-165 du 3 mars 2003 fixant les conditions de mise sur le marché des médicaments à usage humain peuvent être utilisées dans la publicité des médicaments homéopathiques.

**I. De la publicité auprès du public**

**ART. 3.**

Sans préjudice des dispositions de l'article 18 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain, la publicité d'un médicament à usage humain auprès du public ne peut comporter aucun élément qui :

a) ferait apparaître la consultation médicale ou l'intervention chirurgicale comme superflue, en particulier en offrant un diagnostic ou en préconisant un traitement par correspondance ;

b) suggérerait que l'effet du médicament est assuré, qu'il est sans effets indésirables, ou qu'il est supérieur ou égal à celui d'un autre traitement ou médicament ;

c) suggérerait qu'un état de santé normal peut être amélioré par l'utilisation du médicament ;

d) suggérerait qu'un état de santé normal peut être affecté en cas de non-utilisation du médicament ; cette interdiction ne s'applique pas aux campagnes publicitaires pour des vaccins ou médicaments mentionnés à l'article 3 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain ;

e) s'adresserait exclusivement ou principalement aux enfants ;

f) se référerait à une recommandation émanant de scientifiques, de professionnels de santé ou de personnes qui, bien que n'étant ni des scientifiques ni des professionnels de santé, peuvent, par leur notoriété, inciter à la consommation du médicament concerné ;

g) assimilerait le médicament à une denrée alimentaire, à un produit cosmétique ou à un autre produit de consommation ;

h) suggérerait que la sécurité ou l'efficacité du médicament est due au fait qu'il s'agit d'une substance naturelle ;

i) pourrait conduire, par une description détaillée de symptômes, à un faux autodiagnostic ;

j) utiliserait de manière abusive, effrayante ou trompeuse, des représentations visuelles d'altérations du corps humain dues à des maladies ou à des lésions ;

k) présenterait de manière excessive ou trompeuse l'action du médicament dans le corps humain ;

l) se référerait à des attestations de guérison ;

m) insisterait sur le fait que le médicament a reçu une autorisation de mise sur le marché ou a fait l'objet d'un enregistrement ;

n) comporterait des offres de primes, objets ou produits quelconques ou d'avantages matériels directs ou indirects de quelque nature que ce soit.

**ART. 4.**

Toute publicité pour un médicament auprès du public doit :

1) être conçue de telle façon que le caractère publicitaire du message soit évident et que le produit soit clairement identifié comme médicament ;

2) comporter au moins :

a) la dénomination du médicament ainsi que la dénomination commune lorsque le médicament ne contient qu'un seul principe actif ;

b) les informations indispensables pour un bon usage du médicament ;

c) une invitation expresse à lire attentivement les instructions figurant sur la notice ou sur le conditionnement extérieur selon le cas.

**II. De la publicité auprès des membres des professions de santé habilités à prescrire ou à dispenser des médicaments ou à les utiliser dans l'exercice de leur art**

**ART. 5.**

Toute publicité pour un médicament auprès des membres des professions de santé habilités à prescrire ou à dispenser des médicaments ou à les utiliser dans l'exercice de leur art doit être adaptée à ses destinataires. Elle doit préciser la date à laquelle elle a été établie ou révisée en dernier lieu et comporter au moins les informations suivantes :

- a) la dénomination du médicament ;
- b) le nom et l'adresse de l'entreprise exploitant le médicament ;
- c) la forme pharmaceutique du médicament ;
- d) la composition qualitative et quantitative en principes actifs, avec la dénomination commune, et en constituants de l'excipient dont la connaissance est nécessaire à la bonne administration du médicament ;
- e) les numéros d'autorisation de mise sur le marché ou d'enregistrement ;
- f) les propriétés pharmacologiques essentielles au regard des indications thérapeutiques ;
- g) les indications thérapeutiques et les contre-indications ;
- h) le mode d'administration et, si nécessaire, la voie d'administration ;
- i) la posologie ;
- j) les effets indésirables ;
- k) les mises en garde spéciales et les précautions particulières d'emploi ;
- l) les interactions médicamenteuses et autres ;
- m) le classement du médicament en matière de prescription et de délivrance mentionné dans l'autorisation de mise sur le marché ;
- n) le prix limite de vente au public lorsqu'un tel prix est fixé en application de la réglementation en vigueur, accompagné, dans ce cas, du coût du traitement journalier ;
- o) la situation du médicament au regard du remboursement par les organismes sociaux d'assurance maladie.

## ART. 6.

Toutes les informations contenues dans la publicité doivent être exactes, à jour, vérifiables et suffisamment complètes pour permettre au destinataire de se faire une idée personnelle de la valeur thérapeutique du médicament.

Les citations, tableaux et autres illustrations empruntés à des revues médicales ou à des ouvrages scientifiques et utilisés dans la publicité, doivent être reproduits fidèlement et la source exacte doit être précisée.

La publicité ne peut mentionner la position prise à l'égard d'un médicament par une autorité administrative ou une instance consultative d'une manière qui serait susceptible d'altérer le sens ou l'objectivité de cette position.

Toute mention écrite doit être parfaitement lisible.

## ART. 7.

Toute présentation verbale d'un médicament faite par une personne visée à l'article 26 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain est accompagnée de la remise en mains propres, par cette dernière, au professionnel de santé :

- du résumé des caractéristiques du produit ;
- des informations concernant, d'une part, le prix limite de vente au public lorsqu'un tel prix est fixé en application de la réglementation en vigueur, accompagné, dans ce cas, du coût du traitement

journalier et, d'autre part, la situation du médicament au regard du remboursement.

## ART. 8.

Dans le cadre de la promotion des médicaments auprès des personnes habilitées à les prescrire ou à les délivrer, il est interdit d'octroyer, d'offrir ou de promettre à ces personnes une prime, un avantage pécuniaire ou un avantage en nature de valeur non négligeable et n'ayant pas trait à l'exercice de la médecine ou de la pharmacie.

Cette disposition ne fait pas obstacle à l'hospitalité offerte, de manière directe ou indirecte, lors de manifestations de promotion ou de manifestation à caractère exclusivement professionnel et scientifique, lorsqu'elle est prévue par une convention passée entre l'entreprise et le professionnel de santé. Cette hospitalité doit toujours être d'un niveau raisonnable et rester accessoire par rapport à l'objectif principal de la réunion. Elle ne doit pas être étendue à des personnes autres que les professionnels de santé directement concernés.

**III. De la remise d'échantillons gratuits**

## ART. 9.

Les échantillons gratuits de médicaments mentionnés à l'article 25 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain ne peuvent être remis que dans les conditions ci-après :

a) chaque fourniture d'échantillons doit répondre à une demande écrite, datée et signée, émanant du destinataire ;

b) pour chaque médicament, il ne peut être remis qu'un nombre restreint d'échantillons, dans la limite de dix par an et par destinataire, déterminé en fonction de la nature du médicament et de la nécessité pour le prescripteur de se familiariser avec celui-ci ; chaque échantillon doit être identique au plus petit conditionnement commercialisé ;

c) chaque établissement pharmaceutique remettant des échantillons doit organiser en son sein le contrôle de cette remise et le suivi des échantillons ;

d) chaque échantillon doit être accompagné d'une copie du résumé des caractéristiques du produit.

Le directeur de l'action sanitaire et sociale peut restreindre, en raison d'un risque possible pour la santé publique, la distribution d'échantillons de certains médicaments.

## ART. 10.

Les dispositions du présent arrêté, à l'exception de l'article 9, sont applicables à la publicité pour les générateurs, trousseaux et précurseurs définis aux 8°, 9° et 10° de l'article 5 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain.

**Section II.****De la publicité en faveur des officines et des entreprises et établissements pharmaceutiques**

## ART. 11.

Sans préjudice de l'application des dispositions du code de déontologie pharmaceutique, la publicité en faveur des officines et celle qui est faite dans les vitrines des pharmacies et dans les emplacements aménagés pour être visibles de l'extérieur ne peuvent être réalisés par des procédés ou des moyens contraires à la dignité de la profession.

## ART. 12.

La publicité en faveur des officines de pharmacie n'est autorisée que dans les conditions et sous les réserves ci-après définies :

I- a) la création, le transfert, le changement de titulaire d'une officine peuvent donner lieu à un communiqué dans la presse écrite, limité à l'indication du nom du pharmacien, de ses titres universitaires, hospitaliers et scientifiques, admis par la direction de l'action sanitaire et sociale après avis de l'Ordre des pharmaciens et éventuellement du nom du prédécesseur et de l'adresse de l'officine avec, le cas échéant, la mention d'activités liées au commerce des marchandises figurant sur la liste prévue au premier alinéa de l'article 38 de la loi n° 1.029 du 16 juillet 1980 concernant l'exercice de la pharmacie. Cette annonce devra être préalablement communiquée au Conseil de l'Ordre des pharmaciens. Elle ne saurait excéder la dimension de 100 cm<sup>2</sup> ;

b) les pharmaciens peuvent faire paraître dans la presse écrite des annonces en faveur des activités mentionnées au a) ci-dessus d'une dimension maximale de 100 cm<sup>2</sup>, comportant leur nom et adresse ainsi que les numéros de téléphone et de télécopie et les heures d'ouverture des officines.

II- Des brochures d'éducation sanitaire peuvent être remises gratuitement au public dans l'officine, à la condition que n'y figure aucune publicité en faveur de cette dernière, hormis le nom et l'adresse du pharmacien.

III- Il est interdit aux pharmaciens d'officine d'octroyer à leur clientèle des primes ou des avantages matériels directs ou indirects, de lui donner des objets ou produits quelconques à moins que ceux-ci ne soient de valeur négligeable, et d'avoir recours à de moyens de fidélisation de la clientèle pour une officine donnée.

IV- Un groupement ou un réseau constitué entre pharmacies ne peut faire de la publicité en faveur des officines qui le constituent.

Aucune publicité ne peut être faite auprès du public pour un groupement ou un réseau constitué entre officines.

## ART. 13.

Sous réserve de l'application du deuxième alinéa de l'article 8 du présent arrêté, la publicité en faveur des entreprises et établissements pharmaceutiques ne peut comporter aucune offre de primes, objets, produits ou avantages matériels, procurés de manière directe ou indirecte, de quelque nature que ce soit, à moins qu'ils ne soient de valeur négligeable.

## ART. 14.

Les entreprises et établissements pharmaceutiques sont autorisés à faire à des personnes morales des dons destinés à encourager la recherche ou la formation des professionnels de santé, sous réserve de leur déclaration préalable à la direction de l'action sanitaire et sociale et à condition que ces dons n'aient pas pour objet réel de procurer un avantage individuel à un membre ou à un professionnel de santé habilité à prescrire ou à dispenser des médicaments ou à les utiliser dans l'exercice de son art.

La déclaration prévue au présent article doit comporter les éléments suivants :

a) la désignation du donateur ainsi que la nature de son activité et son adresse ;

b) la désignation du bénéficiaire ainsi que la nature de son activité et son adresse ;

c) la nature et le montant du don ;

d) l'objet du don.

## ART. 15.

Lorsqu'une publicité en faveur d'une entreprise ou d'un établissement pharmaceutique mentionne un médicament, elle est soumise aux conditions fixées à la section I du présent arrêté.

La disposition de l'alinéa ci-dessus n'est pas applicable aux documents d'information à caractère scientifique, technique ou financier, émis par l'entreprise ou l'établissement pharmaceutique, qui n'ont pas pour objet la promotion d'un médicament.

**Section III.****Du contrôle de la publicité****I. Du service chargé de la publicité dans l'entreprise pharmaceutique**

## ART. 16.

Toute entreprise exploitant un médicament doit se doter d'un service chargé de la publicité placé sous la responsabilité du pharmacien responsable qui s'assure du respect des dispositions du présent arrêté et notamment de la validité scientifique des informations diffusées.

## ART. 17.

Un exemplaire de chaque publicité émise par l'entreprise pharmaceutique est conservé par le service chargé de la publicité durant trois années à compter de la date de la dernière diffusion de celle-ci, accompagné d'une fiche indiquant les destinataires, le mode de diffusion et la date de la première diffusion de la publicité.

Le service chargé de la publicité dans l'entreprise pharmaceutique adresse à la Direction de l'Action Sanitaire et Sociale un exemplaire de toute publicité émise par cette entreprise, accompagné de la fiche visée ci-dessus.

## ART. 18.

Le service chargé de la publicité dans l'entreprise pharmaceutique vérifie que les personnes faisant de l'information par démarchage ou de la prospection pour des médicaments, employés par ladite entreprise, sont formés de façon adéquate et respectent les obligations qui leur incombent en vertu de l'article 26 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain.

Ce service fournit à la direction de l'action sanitaire et sociale l'information et le concours qu'elle requiert dans l'exercice de ses compétences.

Il veille à ce que les décisions prises par le Ministre d'Etat ou par la direction de l'action sanitaire et sociale soient immédiatement et complètement respectées.

**II. De la suspension ou de l'interdiction de la diffusion de la publicité**

## ART. 19.

La diffusion de la publicité peut être suspendue ou interdite par décision du Ministre d'Etat en cas de méconnaissance des dispositions applicables.



Aucune mesure d'interdiction ne peut être prise, sauf en cas d'urgence, sans une mise en demeure préalable de modifier le contenu de la publicité dans un délai déterminé.

En cas de non respect de cette mise en demeure à l'issue de ce délai, le Ministre d'Etat peut interdire la poursuite et la diffusion ultérieure de cette publicité. Sauf les cas d'urgence, l'intéressé doit être mis à même de présenter ses observations.

En cas d'urgence, le Ministre d'Etat peut suspendre pour une durée de trois mois au plus, la diffusion d'une publicité manifestement contraire aux dispositions applicables.

Pour des raisons tenant à la protection de la santé publique, des mesures de suspension peuvent être prises en cas de mésusage, de pharmacodépendance ou d'abus de médicaments tels que définis par l'arrêté ministériel n° 2003-163 du 3 mars 2003 relatif à la pharmacovigilance et à la pharmacodépendance en matière de médicament à usage humain et de substances non médicamenteuses.

ART. 20.

Sont abrogés l'arrêté ministériel n° 81-478 du 29 septembre 1981 relatif à la publicité concernant les médicaments et l'exercice de la pharmacie et l'article premier de l'arrêté ministériel n° 82-294 du 14 mai 1982 relatif à la publicité en faveur des officines de pharmacie.

ART. 21.

Le Conseiller de Gouvernement pour l'Intérieur est chargé de l'exécution du présent arrêté.

Fait à Monaco, en l'Hôtel du Gouvernement, le trois mars deux mille trois.

*Le Ministre d'Etat,*  
P. LECLERCO.

*Arrêté Ministériel n° 2003-167 du 3 mars 2003 relatif aux conditions d'ouverture, de modification et de fonctionnement des établissements pharmaceutiques.*

Vu la loi n° 1.029 du 16 juillet 1980 concernant l'exercice de la pharmacie ;

Vu la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain ;

Vu l'arrêté ministériel n° 81-476 du 29 septembre 1981 relatif à la préparation et à la vente en gros des produits pharmaceutiques destinés à la médecine humaine, modifié ;

Vu l'arrêté ministériel n° 92-130 du 27 février 1992 réglementant le commerce des radio-éléments artificiels destinés à la médecine ou à la biologie humaine ;

Vu l'arrêté ministériel n° 2003-164 du 3 mars 2003 relatif à la pharmacovigilance exercée sur les médicaments dérivés du sang humain ;

Vu l'arrêté ministériel n° 2003-165 du 3 mars 2003 fixant les conditions de mise sur le marché des médicaments à usage humain ;

Vu la délibération du Conseil de Gouvernement en date du 12 février 2003 ;

**Arrêtons :**

**Section I.**  
**Des définitions et activités**

ARTICLE PREMIER.

Les dispositions de la présente section sont applicables aux entreprises pharmaceutiques ainsi qu'à leurs établissements.

ART. 2.

Est considéré comme :

1. Fabricant, toute entreprise ou organisme se livrant, en vue de leur vente en gros, de leur cession à titre gratuit ou de leur expérimentation sur l'homme, à la fabrication de médicaments, produits et objets entrant dans le monopole des pharmaciens tel que défini à l'article 3 de la loi n° 1.029 du 16 juillet 1980 concernant l'exercice de la pharmacie, ainsi que les produits officinaux divisés.

La fabrication comprend les opérations d'achat des matières premières et des articles de conditionnement, de production, de contrôle de la qualité, de libération des lots ainsi que les opérations de stockage correspondantes, réalisées conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication figurant en annexe I du présent arrêté.

Pour les objets de pansement, les articles présentés comme conformes à la pharmacopée et mentionnés au 2° de l'article 3 de la loi n° 1.029 du 16 juillet 1980 précitée, les produits officinaux divisés, la vente en gros, la cession à titre gratuit, les opérations de suivi et, s'il y a lieu, de retrait des lots ainsi que de pharmacovigilance, sont effectuées par le fabricant.

2. Importateur, toute entreprise ou organisme se livrant, en vue de leur vente en gros, de leur cession à titre gratuit ou de leur expérimentation sur l'homme, à l'importation, au stockage, au contrôle de la qualité et à la libération des lots de médicaments, produits ou objets mentionnés à l'article 3 de la loi n° 1.029 du 16 juillet 1980 précitée, des produits officinaux divisés et des générateurs, trousseaux ou précurseurs.

Pour les objets de pansement, les articles présentés comme conformes à la pharmacopée et mentionnés au 2° de l'article 3 de la loi n° 1.029 du 16 juillet 1980 susvisée, les produits officinaux divisés, la vente en gros, la cession à titre gratuit, les opérations de suivi et, s'il y a lieu, de retrait des lots ainsi que, le cas échéant, de pharmacovigilance, sont effectuées par l'importateur.

3. Exploitant, toute entreprise se livrant à l'exploitation de médicaments autres que ceux destinés à être expérimentés sur l'homme, de générateurs, trousseaux et précurseurs ou de produits mentionnés à l'article 80 de la loi n° 1.029 du 16 juillet 1980 concernant l'exercice de la pharmacie.

L'exploitation comprend les opérations de vente en gros ou de cession à titre gratuit, de publicité, d'information, de pharmacovigilance, de suivi et, s'il y a lieu, de retrait des lots ainsi que, le cas échéant, les opérations de stockage correspondantes.

L'exploitation est assurée soit par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou de l'autorisation temporaire d'utilisation respectivement prévues aux articles 12 et 14 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain, soit par le titulaire de l'enregistrement de médicaments homéopathiques prévu à l'ar-

article 15 de la même loi, soit pour le compte de ce titulaire par une autre entreprise, soit par l'un et l'autre, chacun assurant dans ce cas une ou plusieurs catégories d'opérations constitutives de l'exploitation du médicament ou produit.

4. Dépositaire, toute entreprise se livrant, d'ordre et pour le compte :

- d'un ou plusieurs exploitants de médicaments, de générateurs, trousseaux ou précurseurs ou de produits mentionnés à l'article 80 de la loi n° 1.029 du 16 juillet 1980 précitée ;

- ou d'un ou plusieurs fabricants ou importateurs d'objets de pansement ou articles présentés comme conformes à la pharmacopée et mentionnés au 2° de l'article 3 de la loi n° 1.029 du 16 juillet 1980 susvisée, ou de produits officinaux divisés, au stockage de ces médicaments, produits, objets ou articles dont elle n'est pas propriétaire, en vue de leur distribution en gros et en l'état.

5. Grossiste-répartiteur, toute entreprise se livrant à l'achat ou au stockage de médicaments autres que ceux destinés à être expérimentés sur l'homme, en vue de leur distribution en gros et en l'état.

6. Distributeur en gros de produits pharmaceutiques autres que les médicaments, toute entreprise se livrant à l'achat et au stockage de produits, objets, articles, générateurs, trousseaux, précurseurs ou de produits officinaux divisés, en vue de leur distribution en gros et en l'état.

7. Distributeur en gros à l'exportation, toute entreprise se livrant à l'achat et au stockage de médicaments autres que ceux destinés à être expérimentés sur l'homme, de produits, objets, articles, générateurs, trousseaux ou précurseurs, de plantes médicinales mentionnées au 4° de l'article 3 de la loi n° 1.029 du 16 juillet 1980 concernant l'exercice de la pharmacie, ou de produit officinaux divisés, en vue de leur exportation en l'état.

8. Distributeur en gros de médicaments dérivés du sang, l'établissement de transfusion sanguine dûment autorisé et se livrant à l'achat et au stockage de médicaments dérivés du sang, autres que ceux destinés à être expérimentés sur l'homme, en vue de leur distribution en gros et en l'état.

9. Distributeur de médicaments destinés à être expérimentés sur l'homme, toute entreprise se livrant, d'ordre et pour le compte d'un ou plusieurs promoteurs, au stockage de médicaments destinés à être expérimentés sur l'homme dont elle n'est pas propriétaire, fabriqués ou importés par des entreprises ou organismes visés aux points 1. ou 2. du présent article, en vue de leur distribution en l'état.

10. Distributeur en gros de plantes médicinales, toute entreprise se livrant au stockage et aux contrôles et opérations nécessaires pour la distribution en gros et en vrac, en sachets-doses, en fragments ou à l'état frais ou desséché, de plantes médicinales mentionnées au 4° de l'article 3 de la loi n° 1.029 du 16 juillet 1980 précitée.

11. Distributeur en gros de gaz à usage médical, toute entreprise se livrant à l'achat et au stockage de gaz à usage médical, en vue de leur distribution en gros et en l'état.

12. Distributeur en gros à vocation humanitaire : tout organisme à but non lucratif se livrant à l'acquisition à titre gratuit ou onéreux et au stockage de médicaments autres que ceux destinés à être expérimentés sur l'homme en vue de leur distribution en gros à des organismes similaires ayant la même vocation à Monaco ou dans un Etat membre de la Communauté européenne ou partie à l'accord sur

l'Espace économique européen ou qui les exporte aux mêmes fins humanitaires dans un Etat non membre de ladite Communauté ou non partie à l'accord sur l'Espace économique européen en vue de leur distribution et dispensation sans but lucratif. Ces organismes doivent être agréés par le Ministre d'Etat.

#### ART. 3.

Les fabricants, les importateurs, les exploitants, les dépositaires, les grossistes-répartiteurs, les distributeurs en gros de produits pharmaceutiques autres que les médicaments, les distributeurs en gros de médicaments dérivés du sang, de plantes médicinales et de gaz à usage médical, ne peuvent distribuer les médicaments ou produits qu'ils stockent qu'à d'autres entreprises ou organismes autorisés à les distribuer en gros ou à des personnes physiques ou morales habilitées à les dispenser.

Pour les médicaments autres que ceux destinés à être expérimentés sur l'homme, pour les générateurs, trousseaux et précurseurs et pour les produits mentionnés à l'article 80 de la loi n° 1.029 du 16 juillet 1980 susvisée, lorsque le fabricant ou l'importateur n'assume pas lui-même l'exploitation, il ne peut vendre en gros ni céder à titre gratuit les médicaments ou produits qu'il fabrique ou importe que par l'intermédiaire de l'exploitant qui assure ces opérations de vente ou de cession.

#### ART. 4.

Les fabricants, les importateurs, les exploitants, les dépositaires, les grossistes-répartiteurs et les distributeurs en gros de produits pharmaceutiques autres que les médicaments, les distributeurs en gros de médicaments dérivés du sang, de plantes médicinales et de gaz à usage médical, peuvent exporter en dehors du territoire monégasque les médicaments ou produits qu'ils vendent, cèdent à titre gratuit ou distribuent.

Les exportations effectuées par ces entreprises ainsi que par les distributeurs en gros à l'exportation vers des Etats membres de la Communauté européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen ne peuvent être destinées qu'à des personnes physiques ou morales autorisées à exercer des activités analogues ou habilitées à dispenser les médicaments ou produits concernés dans ces Etats.

### SECTION II.

#### DE L'AUTORISATION D'OUVERTURE

##### I. De la demande d'autorisation

#### ART. 5.

La demande d'autorisation d'ouverture d'un établissement pharmaceutique prévue à l'article 30 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain est présentée par le pharmacien responsable mentionné à l'article 29 de la loi précitée.

Etablie en double exemplaire, la demande est adressée au Ministre d'Etat.

L'autorisation d'ouverture est délivrée par arrêté ministériel. Elle intervient dans un délai de quatre-vingt-dix jours à compter de la date de réception de la demande accompagnée d'un dossier complet et régulier.

#### ART. 6.

La demande mentionnée à l'article 5 ci-dessus, comportant les nom, prénom, nationalité, adresse et signature du pharmacien

responsable, précise :

- le nom et le prénom du pharmacien propriétaire de l'entreprise ou, dans le cas où l'entreprise est la propriété d'une société, d'un organisme ou d'une association, la forme, la dénomination sociale et l'adresse du siège social de la personne morale ;

- l'adresse de l'établissement ;

- une note comportant tous les éléments permettant d'apprécier la nature des activités de l'établissement telles que décrites aux articles 2, 3 et 4 du présent arrêté.

#### ART. 7.

La demande d'ouverture est accompagnée des pièces ci-après :

a) dans le cas d'une société, ses statuts ainsi qu'un extrait du registre du commerce ; dans le cas d'une association, les statuts accompagnés de toute pièce justificative de la constitution de la personne morale selon les dispositions légales et réglementaires en vigueur. L'objet de la société ou de l'association doit au moins mentionner la ou les activités pharmaceutiques pour lesquelles une autorisation est demandée ;

b) pour les organismes à but non lucratif et à vocation humanitaire, l'agrément prévu au 10. de l'article 2 du présent arrêté ;

c) la décision de l'organe social compétent de la personne morale portant désignation du pharmacien responsable et de ses suppléants ;

d) la copie des diplômes du pharmacien responsable et de ses suppléants ;

e) la constatation, le cas échéant, de la validité du diplôme à Monaco établie par le Ministre d'Etat ou l'autorisation d'exercer la pharmacie à Monaco ;

f) les documents justifiant, pour le pharmacien responsable et les pharmaciens suppléants de l'expérience professionnelle requise. Dans le cas où des radio-éléments artificiels sont détenus dans l'établissement pharmaceutique, la demande doit mentionner les nom et prénom de la personne compétente prévue à l'article 28 du présent arrêté et être accompagnée de l'attestation de la qualification mentionnée à l'article 3 de l'arrêté ministériel n° 92-130 du 27 février 1992 réglementant le commerce des radio-éléments artificiels destinés à la médecine ou à la biologie humaine ;

g) toutes pièces établissant que le pharmacien ou la personne morale sera, au moment de l'ouverture effective de l'établissement, propriétaire ou locataire des locaux concernés par la demande (acte de vente, bail, promesse de vente ou de location, permis de construire) ;

h) les plans suivants : plans de situation et de masse, plans cotés des locaux qui précisent notamment les lieux d'exercice des activités et des opérations pharmaceutiques, les circuits des personnes, des matières premières et des produits finis liés aux opérations pharmaceutiques ainsi que l'implantation des équipements principaux ; en outre, pour les établissements pharmaceutiques se livrant à la fabrication ou à la distribution de gaz à usage médical, la configuration détaillée de l'établissement mentionnant tous les lieux dans lesquels sont stockés des gaz en cuve fixe ou en bouteille et assimilé ;

i) une note indiquant de façon succincte les éléments essentiels des opérations devant être réalisées dans l'établissement ainsi que :

- les moyens de transport et de livraison des médicaments et autres produits pharmaceutiques ;

- et, pour les établissements se livrant à la fabrication, la description détaillée des systèmes de traitement d'air et d'eau ;

j) la liste des équipements essentiels nécessaires à l'exercice des opérations envisagées, y compris les équipements informatiques ;

k) une note indiquant, d'une part, la date d'engagement, le calendrier et la durée de réalisation des travaux s'il y a lieu, et, d'autre part, les conditions d'utilisation des locaux et des équipements, dans le respect des bonnes pratiques applicables ;

l) la liste des formes pharmaceutiques des médicaments ou la nature des produits autres que les médicaments que le demandeur se propose de fabriquer ou d'importer ;

m) la liste des médicaments que le demandeur se propose d'exploiter.

#### ART. 8.

Dans la mesure où le dossier présenté à l'appui de la demande comporte l'ensemble des informations et pièces mentionnées aux articles ci-dessus, il est déclaré recevable. Sa recevabilité est notifiée au requérant.

#### ART. 9.

Le Ministre d'Etat peut requérir du demandeur toutes informations complémentaires nécessaires à l'instruction de sa demande.

## II. Des conditions de l'autorisation

#### ART. 10.

L'autorisation d'ouverture d'un établissement pharmaceutique est délivrée par arrêté ministériel après enquête du service d'inspection compétent.

Lorsqu'une entreprise ou un organisme comporte plusieurs établissements pharmaceutiques, chacun d'entre eux doit faire l'objet d'une autorisation distincte.

Lorsqu'en application de l'article 9 du présent arrêté, le Ministre d'Etat requiert toutes informations complémentaires nécessaires à l'instruction de la demande, le délai de quatre-vingt-dix jours prévu au troisième alinéa de l'article 5 est alors suspendu jusqu'à réception de ces informations.

Le silence gardé vaut refus d'autorisation à l'expiration du délai prévu à l'article 5 qui court à compter de la date de réception de la demande accompagnée d'un dossier complet et régulier.

#### ART. 11.

L'autorisation d'ouverture précise la catégorie prévue à l'article 2 du présent arrêté au titre de laquelle elle est accordée.

L'autorisation d'ouverture mentionne en outre la dénomination sociale, l'adresse de l'établissement concerné ainsi que, le cas échéant, les activités, opérations, formes pharmaceutiques, médicaments et types de produits pour lesquels elle est valable.

Pour les établissements où sont effectuées la fabrication et l'importation de médicaments, l'autorisation précise les formes pharmaceutiques concernées ou, à défaut, la nature des produits.

Toutefois, les établissements pharmaceutiques se livrant à la fabrication ou à l'importation de gaz à usage médical peuvent comprendre, sans qu'il soit besoin d'une autorisation distincte, des locaux de stockage situés dans l'enceinte de l'entreprise qui leur fournit la matière première et des locaux de stockage situés soit dans des lieux dépendant des établissements disposant d'une pharmacie à usage intérieur, des distributeurs en gros de gaz à usage médical ou des personnes morales respectant les Bonnes Pratiques de Distribution figurant à l'annexe II du présent arrêté, soit à proximité de ces lieux. Les établissements se livrant à la distribution en gros de gaz à usage médical peuvent, dans les mêmes conditions, comprendre des locaux de stockage situés soit dans des lieux dépendant des établissements disposant d'une pharmacie à usage intérieur soit à proximité de ces lieux.

## ART. 12.

Une seule autorisation peut être accordée au même établissement au titre de plusieurs catégories.

Sauf disposition expresse mentionnée dans l'autorisation d'ouverture, tout établissement pharmaceutique bénéficiant d'une autorisation accordée au titre du 5. de l'article 2 bénéficie des autorisations accordées au titre des 6. et 10. du même article.

## ART. 13.

La décision accordant ou refusant l'autorisation d'ouverture est notifiée au pharmacien responsable requérant par le Ministre d'Etat.

Le pharmacien responsable fait connaître au Ministre d'Etat la date d'ouverture effective de l'établissement.

**III. De la modification de l'autorisation initiale**

## ART. 14.

Toute modification des éléments figurant dans l'autorisation initiale doit faire l'objet d'une autorisation préalable.

Une autorisation est nécessaire pour toute modification des éléments concernant les locaux et l'équipement technique de l'établissement pris en compte dans l'autorisation initiale.

Cette autorisation est délivrée par arrêté ministériel dans un délai de trente jours à compter de la date de réception de la demande accompagnée d'un dossier complet et régulier. Lorsqu'une enquête sur place est nécessaire, ce délai peut être prorogé dans la limite de quatre-vingt-dix jours par décision du Ministre d'Etat. La décision de prorogation doit être notifiée au demandeur avant l'expiration du précédent délai.

Le Ministre d'Etat peut requérir toutes informations complémentaires nécessaires à l'instruction de la demande. Les délais prévus au troisième alinéa ci-dessus sont alors suspendus jusqu'à réception de ces informations.

Le silence gardé vaut refus d'autorisation à l'expiration de l'un des délais mentionnés au troisième alinéa ci-dessus, courant à compter de la date de réception de la demande accompagnée d'un dossier complet et régulier.

## ART. 15.

La demande d'autorisation de modification prévue à l'article 14, comportant les nom, prénom et signature du pharmacien responsable, est adressée en double exemplaire au Ministre d'Etat.

Elle précise la nature de la ou des modifications envisagées et mentionne, en particulier :

a) les locaux concernés par la modification, qu'il s'agisse d'une extension ou d'une réduction ;

b) l'équipement technique concerné, y compris l'informatique ;

c) la liste des formes pharmaceutiques concernées pour les établissements se livrant à la fabrication ou à l'importation de médicaments ;

d) la liste des produits concernés autres que les médicaments ;

e) le plan détaillé des locaux concernés avant et après modification ;

f) le cas échéant, les indications techniques pertinentes relatives à la modification, en particulier pour tout élément figurant aux paragraphes g) et h) de l'article 7 du présent arrêté ;

g) la date d'engagement, le calendrier et la durée de réalisation de la modification envisagée.

La demande est accompagnée d'une note permettant d'apprécier l'importance de la modification envisagée et ses conséquences sur l'activité et les opérations qui peuvent être exercées dans l'établissement et, lorsqu'il s'agit d'une modification des locaux par une extension ou une réduction, toute justification de la propriété ou de la location des locaux concernés par la demande.

## ART. 16.

La demande d'extension d'activité de l'établissement pharmaceutique à une ou plusieurs catégories autres que celles pour lesquelles il est autorisé est déposée dans les conditions fixées aux articles 5, 6 et 7 du présent arrêté.

## ART. 17.

Le pharmacien responsable fait connaître au Ministre d'Etat, dans le mois de leur réalisation, la date à laquelle les modifications ont été effectivement exécutées.

## ART. 18.

Le Ministre d'Etat est immédiatement informé de tout changement du pharmacien responsable ou du pharmacien suppléant ainsi que de son départ de l'entreprise.

Dans ce cas, les pièces mentionnées aux paragraphes b) à e) de l'article 7 sont adressées au Ministre d'Etat.

## ART. 19.

Si, dans le délai de deux ans qui suit la notification de l'autorisation d'ouverture l'établissement ne fonctionne pas, cette autorisation devient caduque.

Toutefois, sur justification produite avant l'expiration dudit délai, celui-ci peut être prorogé par décision du Ministre d'Etat.

## ART. 20.

Le pharmacien responsable fait connaître au Ministre d'Etat, dans le mois de sa cessation, la date de la cessation effective d'activité.

#### IV. Du transfert de l'autorisation

##### ART. 21.

En cas de changement de propriété d'un établissement pharmaceutique, une demande de transfert de l'autorisation d'ouverture au nouveau propriétaire est adressée conjointement par les deux pharmaciens responsables concernés au Ministre d'Etat.

En cas de mise en location-gérance de l'établissement, une même autorisation est requise pour son transfert dans les mêmes conditions au locataire-gérant pour la durée de la location-gérance.

La demande de transfert d'autorisation est accompagnée d'un dossier comprenant :

a) les documents répertoriés aux paragraphes a) à f) de l'article 7 du présent arrêté relatifs au nouveau propriétaire ou locataire-gérant, suivant le cas, de l'établissement pharmaceutique ainsi qu'un document établi par le pharmacien responsable précisant les conditions dans lesquelles les activités seront exercées dans ledit établissement à la suite du changement de propriété ou de la mise en location-gérance ;

b) la copie de l'acte portant acquisition ou location-gérance de l'établissement pharmaceutique ;

c) la copie des procès-verbaux des organes compétents de chaque entreprise approuvant le transfert de propriété ou la mise en location-gérance dudit établissement.

##### ART. 22.

I- En cas de transfert de propriété ou de mise en location-gérance affectant une partie de l'établissement pharmaceutique, les pharmaciens responsables concernés adressent au Ministre d'Etat, d'une part, une demande d'autorisation d'ouverture de l'établissement constitué par la partie transférée de l'établissement primitif et, d'autre part, une demande de modification de l'autorisation initiale d'ouverture de cet établissement primitif, opérations qui doivent être réalisées concomitamment.

II- Au titre de l'opération de transfert ou de location-gérance, le pharmacien responsable concerné adresse au Ministre d'Etat les documents indiqués aux articles 5 et 6. Le dossier est complété par la copie de l'acte portant acquisition ou location-gérance de l'établissement pharmaceutique et la copie des procès-verbaux des organes compétents de chaque entreprise approuvant le transfert ou la mise en location-gérance des locaux pharmaceutiques.

III- Au titre de la modification de l'autorisation initiale d'ouverture de l'établissement primitif qui est concomitante avec le transfert de propriété ou de location-gérance, le pharmacien responsable concerné adresse au Ministre d'Etat les documents indiqués à l'article 15 du présent arrêté.

##### ART. 23.

La demande de transfert est instruite dans les conditions fixées à l'article 10.

Le transfert est autorisé par arrêté ministériel.

La décision est notifiée au pharmacien responsable.

##### ART. 24.

Au plus tard trois mois avant l'expiration du contrat de mise en location-gérance ou, immédiatement, en cas de rupture du contrat

sans préavis, le pharmacien responsable de l'entreprise bénéficiaire de l'autorisation délivrée en application de l'article 21, fait connaître au Ministre d'Etat la date à laquelle il est mis fin à la location-gérance.

A la date d'expiration de la location-gérance, l'autorisation délivrée à ce titre devient caduque.

#### SECTION III.

##### DE LA SUSPENSION OU DU RETRAIT DE L'AUTORISATION

##### ART. 25.

En cas d'infraction aux dispositions législatives et réglementaires relatives aux médicaments et produits à usage humain, la suspension, dont la durée ne peut excéder un an et le retrait de l'autorisation d'ouverture sont prononcés par le Ministre d'Etat.

Ces décisions ne peuvent intervenir qu'après que l'intéressé a été informé de la nature des infractions constatées et mis en demeure de les faire cesser dans un délai déterminé.

L'intéressé doit avoir été invité à fournir toutes explications.

#### SECTION IV.

##### DES PHARMACIENS RESPONSABLES

##### ART. 26.

I- Le pharmacien responsable et les pharmaciens suppléants des entreprises ou organismes mentionnés aux 1. à 3. de l'article 2 du présent arrêté doivent justifier d'une expérience pratique d'au moins deux années dans un ou plusieurs établissements autorisés à fabriquer ou à importer des médicaments ou produits. Tout ou partie de cette expérience peut, le cas échéant, avoir été acquise au cours de stages d'internat au-delà d'une première année dans ces établissements.

Pour exercer ses fonctions dans une entreprise, un organisme ou un établissement assurant la fabrication ou l'importation de médicaments, le pharmacien responsable ou le pharmacien suppléant doit justifier que cette expérience pratique comporte des activités d'analyse qualitative des médicaments autres que ceux destinés à être expérimentés sur l'homme, d'analyse quantitative des principes actifs ainsi que d'essais et vérifications nécessaires pour assurer la qualité des médicaments.

Un arrêté ministériel précise, en fonction de l'activité de l'établissement, de la nature des médicaments ou produits concernés, le type d'établissement où l'expérience doit s'être déroulée et la nature des activités requises.

II- La durée de l'expérience pratique prévue au I du présent article est ramenée à une année pour les pharmaciens dont les études ont été effectuées dans le cadre d'un régime de cinq années.

Elle est ramenée à six mois :

1. pour les pharmaciens dont les études ont été effectuées dans le cadre d'un régime de six années au moins ;

2. pour les pharmaciens dont les études ont été effectuées dans un régime de cinq années, s'ils ont obtenu un diplôme de troisième cycle sanctionnant des études relatives aux activités concernées, lorsque ces diplômes ou l'intitulé de la formation figure sur la liste de l'annexe III du présent arrêté.

## ART. 27.

Le pharmacien responsable et les pharmaciens suppléants des entreprises ou organismes mentionnés aux 4. à 7. et 9. à 12. de l'article 2 du présent arrêté doivent justifier d'une expérience pratique d'au moins six mois dans un établissement pharmaceutique, une officine de pharmacie ou une pharmacie à usage intérieur.

Les pharmaciens responsables et les pharmaciens suppléants des organismes mentionnés au 8. de l'article 2 du présent arrêté doivent justifier d'une expérience pratique d'au moins six mois dans un établissement pharmaceutique, un établissement de transfusion sanguine, une pharmacie à usage intérieur ou dans une officine.

L'expérience mentionnée au présent article peut être acquise, pour les titulaires d'un diplôme de troisième cycle figurant sur la liste de l'annexe III du présent arrêté, dans le cadre de leur formation.

## ART. 28.

Le pharmacien responsable d'une entreprise qui détient des médicaments ou produits contenant des radio-éléments artificiels doit, en outre, posséder la qualification définie par arrêté ministériel ou être assisté d'une personne compétente ayant cette qualification.

## ART. 29.

Tout acte pharmaceutique doit être effectué sous le contrôle effectif d'un pharmacien qui remplit les conditions d'exercice de la pharmacie en Principauté de Monaco.

## ART. 30.

Tout pharmacien responsable doit être autorisé par arrêté ministériel et demander son inscription à l'Ordre des Pharmaciens.

Un pharmacien responsable ne peut être autorisé à exercer que dans une seule entreprise ou un seul organisme.

En cas de cessation définitive de son activité ou en cas de cessation temporaire supérieure à un an, l'intéressé est tenu, sauf cas de force majeure, de demander dans le premier mois de la cessation d'activité l'annulation de son autorisation d'exercer et sa radiation du tableau correspondant de l'Ordre des Pharmaciens.

## ART. 31.

Tout pharmacien assurant un remplacement doit être autorisé à exercer par arrêté ministériel et solliciter son inscription à l'Ordre des Pharmaciens.

Les pharmaciens suppléants ainsi que les gérants après décès mentionnés à l'article 31 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain, doivent procéder, lors de leur désignation, aux mêmes formalités.

## ART. 32.

En cas d'absence ou d'empêchement du pharmacien responsable, son remplacement ne peut excéder une année.

En cas de cessation définitive des fonctions du pharmacien responsable, il est procédé sans délai à la désignation d'un nouveau pharmacien responsable qui doit solliciter auprès du Ministre d'Etat une autorisation d'exercer.

## ART. 33.

I- Sous réserve des dispositions particulières du II ci-dessous, l'organe social compétent d'une entreprise ou d'un organisme mentionné à l'article 2 du présent arrêté, désigne, en même temps que le pharmacien responsable, un ou plusieurs pharmaciens suppléants.

Le pharmacien responsable suppléant doit se voir conférer, pour les périodes de remplacement, les mêmes pouvoirs et attributions que ceux conférés au pharmacien responsable et les exercer effectivement pendant la durée du remplacement.

L'identité des pharmaciens assurant des remplacements, les dates et durées de ces remplacements sont conservées dans l'établissement pendant une durée de cinq ans.

II- Dans les établissements distributeurs en gros de médicaments dérivés du sang visés au point 8. de l'article 2 du présent arrêté, les pharmaciens suppléants sont nommés par le président de l'association ou le directeur de l'établissement de transfusion sanguine.

III- Dans les organismes à but non lucratif et à vocation humanitaire visés au point 12. de l'article 2 du présent arrêté, les pharmaciens suppléants sont désignés par le président de l'association.

IV- Lorsque l'entreprise ou l'organisme est la propriété d'un pharmacien, son remplacement peut être assuré par :

a) un pharmacien responsable suppléant ou assistant de la même entreprise ;

b) un pharmacien n'ayant pas d'autre activité professionnelle pendant la durée de son remplacement et s'inscrivant pour ce faire à la section compétente de l'Ordre des Pharmaciens.

## ART. 34.

En cas de décès du pharmacien propriétaire d'une entreprise ou d'un organisme mentionnés à l'article 2 du présent arrêté, le gérant après décès est le pharmacien qui en poursuit l'exploitation dans les conditions prévues à l'article 31 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain.

Il est choisi parmi les pharmaciens mentionnés au I de l'article 33 du présent arrêté et doit, dès qu'il a accepté les fonctions qui lui sont confiées par le conjoint ou les héritiers, solliciter une autorisation d'exercer auprès du Ministre d'Etat.

## ART. 35.

Dans tous les cas, les pharmaciens assurant le remplacement ou la gérance après décès, doivent justifier de l'expérience pratique prévue, selon le cas, à l'article 26 ou à l'article 27 du présent arrêté.

Le pharmacien assurant le remplacement d'un pharmacien responsable doit se consacrer exclusivement à cette activité pendant la période où il en a la charge.

## ART. 36.

L'exercice des fonctions de pharmacien responsable d'une entreprise, d'un établissement ou d'un organisme mentionnés à l'article 2 du présent arrêté est incompatible avec l'exploitation d'une officine.

## ART. 37.

L'entreprise ou l'organisme adresse à la direction de l'action sanitaire et sociale copie de tout acte portant désignation du pharmacien responsable et des pharmaciens suppléants et fixant leurs

attributions. L'entreprise en adresse également copie au Conseil de l'Ordre des Pharmaciens.

ART. 38.

En vue de l'application des règles édictées dans l'intérêt de la santé publique, le pharmacien responsable assume les missions suivantes, dans la mesure où elles correspondent aux activités de l'entreprise ou de l'organisme dans lequel il exerce :

1. il organise et surveille l'ensemble des opérations pharmaceutiques de l'entreprise ou de l'organisme et notamment la fabrication, la publicité, l'information, la pharmacovigilance, le suivi et le retrait des lots, la distribution, l'importation et l'exportation des médicaments, produits, objets ou articles concernés ainsi que toutes les opérations de stockage correspondantes ;

2. il veille à ce que les conditions de transport garantissent la bonne conservation, l'intégrité et la sécurité de ces médicaments, produits, objets ou articles ;

3. il signe, après avoir pris connaissance du dossier, les demandes d'autorisation de mise sur le marché présentées par l'entreprise ou l'organisme et toute autre demande liée aux activités qu'il organise et surveille ;

4. il participe à l'élaboration du programme de recherches et d'études ;

5. il a autorité sur les pharmaciens suppléants et assistants ; il donne son agrément à leur engagement et est consulté sur leur licenciement ;

6. il signale aux autres dirigeants de l'entreprise ou de l'organisme tout obstacle ou limitation à l'exercice de ces attributions.

Dans le cas où un désaccord portant sur l'application des règles édictées dans l'intérêt de la santé publique oppose un organe de gestion, d'administration, de direction ou de surveillance de l'établissement ou de l'organisme au pharmacien responsable, celui-ci doit en informer le directeur de l'action sanitaire et sociale.

ART. 39.

Dans le cas où l'organe compétent met fin aux fonctions de pharmacien responsable d'un pharmacien ou refuse de le renouveler dans ses fonctions, ce pharmacien a la faculté de saisir le Conseil de la section compétente de l'Ordre des Pharmaciens. Après instruction contradictoire, ce Conseil émet un avis portant sur l'éventuel manquement de l'intéressé aux obligations qui lui incombent dans l'intérêt de la santé publique, en sa qualité de pharmacien responsable.

ART. 40.

Pour chaque établissement dépendant d'entreprises ou d'organismes mentionnés aux 1. à 3. de l'article 2 du présent arrêté, le nombre de pharmaciens assistants est fixé comme suit en fonction de l'effectif du personnel calculé dans les conditions prévues à l'article 41 ci-dessous :

a) un pharmacien assistant pour un effectif de 20 à 35 personnes ;

b) un deuxième pharmacien assistant pour un effectif de 36 à 75 personnes et ainsi de suite par effectif de 40 personnes supplémentaires.

ART. 41.

Pour chaque établissement dépendant d'entreprises ou d'organismes mentionnés aux 4. à 12. de l'article 2 précité, le nombre de pharmaciens assistants est fixé comme suit, en fonction de l'effectif du personnel calculé dans les conditions prévues à l'article 42 ci-dessous :

a) un pharmacien assistant pour un effectif de 40 à 100 personnes ;

b) un deuxième pharmacien assistant pour un effectif de 101 à 175 personnes ;

c) un troisième pharmacien assistant pour un effectif de 176 à 275 personnes et ainsi de suite par effectif de 100 personnes supplémentaires.

ART. 42.

Pour le calcul de l'effectif des personnels mentionnés aux articles 40 et 41 ci-dessus, il est tenu compte des personnes qui se livrent aux opérations suivantes :

1. opérations de fabrication et d'importation et tous contrôles y afférents ;

2. magasinage, préparation des commandes et emballage et, en ce qui concerne le gaz à usage médical, le transport entre les différents locaux de stockage de l'établissement ;

3. suivi des lots, traitement des réclamations, retraits et retours des produits.

ART. 43.

Lorsque, pendant une période supérieure à un mois, un pharmacien assistant recruté en application des articles 40 et 41 ci-dessus, s'absente ou remplace le pharmacien responsable ou son suppléant, il doit être lui-même remplacé.

SECTION V.

DU FONCTIONNEMENT

ART. 44.

Les entreprises ou organismes mentionnés à l'article 2 ne sont pas autorisés à délivrer directement au public les médicaments, produits ou objets mentionnés à l'article 5 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain.

Cette disposition ne fait pas obstacle, sous réserve que soit réalisé un suivi individualisé des lots et s'il y a lieu leur retrait, à ce que les entreprises ou organismes autorisés au titre des 1. à 6. et 8. et 11. de l'article 2 du présent arrêté vendent directement aux praticiens habilités à les utiliser, en vue de leur emploi exclusif par ces praticiens pour leur usage professionnel et sur commande écrite du praticien :

a) les articles de pansement et de suture chirurgicale ;

b) les spécialités pharmaceutiques utilisées en diagnostic médical, en anesthésie, en allergologie ou d'usage antalgique ou dentaire ;

c) les médicaments mentionnés à l'article 45 de l'arrêté ministériel n° 2003-165 du 3 mars 2003 fixant les conditions de mise sur le marché des médicaments à usage humain.



## ART. 45.

Les établissements pharmaceutiques doivent fonctionner conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication et de Distribution définies en annexes I et II du présent arrêté qui leur sont applicables.

Ils doivent notamment posséder :

- a) des locaux aménagés, agencés et entretenus en fonction des opérations pharmaceutiques qui y sont effectuées ;
- b) les moyens en personnels et matériels nécessaires à l'exercice de leurs activités.

Le pharmacien responsable adresse chaque année au directeur de l'action sanitaire et sociale un état des établissements de l'entreprise dans laquelle il exerce.

## ART. 46.

Les établissements pharmaceutiques détenant des médicaments ou autres produits pharmaceutiques contenant des radio-éléments artificiels doivent disposer de locaux et d'équipements répondant aux conditions minimales fixées par l'arrêté ministériel n° 92-130 du 27 février 1992 réglementant le commerce des radio-éléments artificiels destinés à la médecine ou à la biologie humaine.

## ART. 47.

Les entreprises et organismes visés à l'article 2 du présent arrêté ne peuvent sous-traiter aucune des activités définies au même article et aucune des opérations mentionnées à l'article 42 sous réserve des exceptions suivantes :

1. Les fabricants de médicaments mentionnés au 1° de l'article 3 de la loi n° 1.029 du 16 juillet 1980 concernant l'exercice de la pharmacie, les fabricants de générateurs, trousseaux ou précurseurs ainsi que les fabricants de produits mentionnés à l'article 80 de la même loi peuvent sous-traiter une partie des opérations constitutives de la fabrication auprès d'autres fabricants de ces médicaments ou produits dans le cadre d'un contrat écrit qui fixe, conformément aux bonnes pratiques applicables à ces opérations, leurs obligations respectives.

2. Les fabricants et importateurs de médicaments mentionnés au 1° de l'article 3 de la loi n° 1.029 du 16 juillet 1980 précitée, les fabricants de générateurs, trousseaux ou précurseurs ainsi que les fabricants et importateurs de produits mentionnés à l'article 80 de la même loi peuvent, dans des cas exceptionnels et à condition de justifier de ce recours auprès de la direction de l'action sanitaire et sociale, confier certaines des opérations de contrôle de qualité à un laboratoire dans le cadre d'un contrat écrit qui fixe, conformément aux bonnes pratiques applicables à ces opérations, leurs obligations respectives. Dans ces cas le fabricant ou l'importateur doit en informer la direction de l'action sanitaire et sociale afin que celle-ci soit en mesure de vérifier que le laboratoire sous-traitant possède la compétence et les moyens suffisants.

## ART. 48.

Les entreprises et organismes mentionnés à l'article 2 du présent arrêté prennent toutes les mesures nécessaires pour que le transport et la livraison des médicaments et autres produits pharmaceutiques soient effectués dans des conditions garantissant leur bonne conservation, leur intégrité et leur sécurité.

## ART. 49.

Les fabricants de médicaments mentionnés au 1° de l'article 3 de la loi n° 1.029 du 16 juillet 1980 susvisée, les fabricants de générateurs, trousseaux ou précurseurs ainsi que les fabricants de produits mentionnés à l'article 80 de la même loi doivent pouvoir justifier, à tout moment, que tous les produits qu'ils utilisent, fabriquent et livrent sont conformes aux caractéristiques auxquelles ils doivent répondre et qu'il a été procédé aux contrôles nécessaires.

Les fabricants de médicaments ou produits faisant l'objet d'une autorisation de mise sur le marché, d'une autorisation temporaire d'utilisation ou d'un enregistrement, veillent à ce que toutes les opérations de fabrication soient conduites dans le respect des données du dossier de cette autorisation ou de cet enregistrement. Ils sont tenus de réévaluer et, si nécessaire, de modifier leurs méthodes de fabrication et de contrôle en fonction des progrès scientifiques et techniques.

Le cas échéant, le fabricant avise de ces modifications le titulaire de l'autorisation ou de l'enregistrement et, s'il est distinct, l'exploitant du médicament ou produit.

Lorsque des lots de médicaments bénéficiant de l'autorisation de mise sur le marché, de l'autorisation temporaire d'utilisation ou de l'enregistrement sont importés d'un Etat membre de la Communauté européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen, les comptes rendus du contrôle correspondant à ces lots détenus par l'établissement fabricant situé dans l'Etat membre ou partie concerné, titulaire d'une autorisation de fabrication ou d'importation de tels médicaments ou produits au titre de l'article 40 de la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, qui assure le suivi de ces lots pour la Principauté de Monaco, sont reconnus par les autorités monégasques.

Les dispositions du précédent alinéa sont applicables aux lots de médicaments destinés à être expérimentés sur l'homme importés d'un Etat membre de la Communauté européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen.

## ART. 50.

Chaque lot de médicaments ou de produits bénéficiant de l'autorisation de mise sur le marché ou de l'enregistrement doit faire l'objet du contrôle du produit fini lorsqu'il est importé :

- a) d'un Etat non membre de la Communauté européenne et non partie à l'accord sur l'Espace économique européen ;
- b) d'un Etat membre de la Communauté européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen lorsqu'il a été fabriqué par un établissement non autorisé au titre de l'article 40 de la Directive 2001/83/CE précitée.

Ce contrôle est effectué par l'établissement pharmaceutique de l'entreprise qui procède à l'importation.

Lorsque ces médicaments ou produits bénéficient de l'autorisation de mise sur le marché, ce contrôle est celui prévu au dossier de cette autorisation.

L'établissement importateur s'assure que ces médicaments ou produits ont été fabriqués par des fabricants dûment autorisés au titre de la législation ou de la réglementation de l'Etat concerné et ont été soumis à des normes de bonnes pratiques au moins équiva-

lentes à celles prévues par l'article 8 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain.

Les dispositions de l'alinéa précédent sont applicables aux médicaments destinés à être expérimentés sur l'homme importés dans les conditions mentionnées au premier alinéa.

ART. 51.

Tout fabricant et importateur soit de médicaments mentionnés au premier alinéa de l'article premier de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain, soit de générateurs, trousse, précurseurs ou produits mentionnés aux 8°, 9° et 10° de l'article 5 de la même loi, doit avoir un ou plusieurs départements de contrôle de la qualité. Ce ou ces départements doit être placé sous l'autorité d'une personne possédant les qualifications requises et hiérarchiquement indépendante des autres responsables de départements.

Le département de contrôle de la qualité doit disposer d'un ou plusieurs laboratoires de contrôle possédant des moyens suffisants en personnel et en matériel pour effectuer les contrôles et essais nécessaires sur les matières premières et les articles de conditionnement ainsi que les contrôles des produits intermédiaires et finis.

ART. 52.

Tout établissement pharmaceutique assurant la fabrication soit de médicaments mentionnés au premier alinéa de l'article premier de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain, soit de générateurs, trousse, précurseurs ou produits mentionnés aux 8°, 9° et 10° de l'article 5 de la même loi, doit disposer d'un système de documentation comportant les spécifications, les formules de fabrication, les procédures et les relevés, les comptes rendus et enregistrements couvrant les différentes opérations qu'il effectue.

Pour les médicaments autres que ceux destinés à être expérimentés sur l'homme, les générateurs, trousse ou précurseurs ou les produits mentionnés à l'article 80 de la loi n° 1.029 du 16 juillet 1980 précitée, les documents relatifs à chaque lot sont conservés par l'établissement pharmaceutique qui en assure la fabrication pendant au moins un an après la date de péremption du lot concerné et au moins pendant cinq ans après sa libération.

Pour les médicaments destinés à être expérimentés sur l'homme, les documents relatifs à chaque lot sont conservés par l'établissement pharmaceutique qui en assure la fabrication pendant au moins un an après la date de péremption du lot et pendant au moins cinq ans après la fin de l'essai ou son interruption. Lorsque les essais aboutissent à la commercialisation du médicament, ces documents sont conservés au-delà des durées précitées et jusqu'au terme d'un délai de cinq ans après la fin de cette commercialisation.

Les établissements pharmaceutiques assurant l'importation de médicaments ou produits dans les conditions mentionnées à l'article 50 du présent arrêté, doivent détenir ces documents et les conserver pendant les mêmes délais.

ART. 53.

Lorsque le pharmacien responsable d'un fabricant, d'un importateur ou d'un exploitant de médicaments autres que ceux destinés à être expérimentés sur l'homme, de générateurs, trousse ou précurseurs ou de produits mentionnés à l'article 80 de la loi n° 1.029 du 16 juillet 1980 précitée, a connaissance, après la commercialisation d'un lot de médicaments ou de produits, d'un

incident ou d'un accident survenu lors de la fabrication ou de la distribution de ce lot et susceptible d'entraîner un risque pour la santé publique, il doit immédiatement en faire la déclaration au Directeur de l'Action Sanitaire et Sociale.

ART. 54.

Les dispositions des articles 49 à 53, ci-dessus, sont applicables aux fabricants et importateurs d'objets de pansement ou d'articles présentés comme conformes à la pharmacopée mentionnée au 2° de l'article 3 de la loi n° 1.029 du 16 juillet 1980 susvisée, ou de produits officinaux divisés. Les obligations prévues par ces articles sont appliquées par référence aux monographies de la pharmacopée qui les décrivent.

ART. 55.

Tout établissement pharmaceutique d'une entreprise ou d'un organisme mentionné à l'article 2 du présent arrêté se livrant à la vente en gros, à la cession à titre gratuit ou à la distribution en gros, doit conserver, pour chaque transaction d'entrée et de sortie, au moins les informations suivantes :

- a) la date de la transaction ;
- b) la dénomination du médicament ou autre produit pharmaceutique ;
- c) la quantité reçue ou fournie ;
- d) les nom et adresse du fournisseur et du destinataire.

Pour toute livraison à une personne morale ou physique habilitée à dispenser des médicaments ou autres produits pharmaceutiques, ces informations sont portées sur un document qui est joint à la livraison.

Pour tout médicament, ce document comporte, en outre, la forme pharmaceutique du médicament.

Ces informations sont conservées sous la forme de factures, sur un support informatique ou sous toute autre forme appropriée.

Le fournisseur et le destinataire tiennent ces informations pendant cinq ans à la disposition de l'inspection compétente.

Pour les médicaments dérivés du sang, tout établissement pharmaceutique doit en outre se conformer aux dispositions des articles 3 et 9 de l'arrêté ministériel n° 2003-164 du 3 mars 2003 relatif à la pharmacovigilance exercée sur les médicaments dérivés du sang humain.

ART. 56.

Chaque établissement pharmaceutique d'une entreprise exerçant l'activité de grossiste-répartiteur déclare au Directeur de l'Action Sanitaire et Sociale le territoire sur lequel il exerce son activité de répartition ainsi que toute modification ultérieure.

Sur son territoire de répartition, l'établissement est tenu aux obligations de service public suivantes :

- 1. Il doit disposer d'un assortiment de médicaments comportant au moins les neuf dixièmes des présentations effectivement exploitées à Monaco.
- 2. Il doit être en mesure :
  - a) de satisfaire à tout moment la consommation de sa clientèle habituelle durant au moins deux semaines ;

b) de livrer dans les 24 heures suivant la réception de la commande tout médicament faisant partie de son assortiment ;

c) de livrer tout médicament et, lorsqu'il en assure la distribution conformément aux dispositions du deuxième alinéa de l'article 12 du présent arrêté, tout autre produit, objet ou article mentionné à l'article 3 de la loi n° 1.029 du 16 juillet 1980 susvisée, et tout produit officinal divisé à toute officine qui le lui demande.

Ces dispositions ne font pas obstacle à ce qu'un établissement livre exceptionnellement, en cas d'urgence, à une officine en dehors de son territoire de répartition.

A titre exceptionnel et en l'absence d'autre source d'approvisionnement, le Directeur de l'Action Sanitaire et Sociale peut requérir un établissement pour la livraison d'une officine de pharmacie située hors de son territoire de répartition.

ART. 57.

Tout établissement pharmaceutique d'une entreprise ou d'un organisme mentionné à l'article 2 du présent arrêté se livrant à la vente en gros, à la cession à titre gratuit ou à la distribution en gros de médicaments mentionné au 1° de l'article 3 de la loi n° 1.029 du 16 juillet 1980 précitée, de générateurs, trousseaux ou précurseurs ou de produits mentionnés à l'article 80 de la même loi, doit s'être doté d'un plan d'urgence qui garantit la mise en œuvre effective de tout retrait de lots de ces médicaments ou produits, organisé par l'exploitant.

Cette obligation s'impose dans les mêmes conditions aux établissements se livrant à la vente en gros, à la cession à titre gratuit ou à la distribution en gros de médicaments destinés à être expérimentés sur l'homme, d'objets, de pansements et articles présentés comme conformes à la pharmacopée mentionnée au 2° de l'article 3 de la loi n° 1.029 du 16 juillet 1980 susvisée ou de produits officinaux divisés, dont le retrait est organisé par le fabricant ou l'importateur.

ART. 58.

Les dépositaires définis au 4. de l'article 2 du présent arrêté exercent leurs activités dans les conditions prévues par un contrat écrit qui fixe, conformément aux bonnes pratiques applicables à ces activités et définies en annexe du présent arrêté, les obligations respectives du dépositaire et de l'exploitant, du fabricant ou de l'importateur pour le compte duquel il agit.

Ces dépositaires ne peuvent distribuer que des lots de médicaments ou autres produits pharmaceutiques ayant fait l'objet d'une libération par le pharmacien responsable de l'entreprise ou de l'organisme qui en assure la fabrication ou l'importation.

Ils peuvent assurer, pour le compte d'un ou plusieurs exploitants de médicaments, le stockage ou la livraison d'échantillons de médicaments aux professionnels de santé. Ils rendent compte de l'envoi de ces échantillons à ces exploitants.

ART. 59.

Les distributeurs en gros de plantes médicinales doivent, eu égard aux opérations qu'ils effectuent et préalablement à la commercialisation, procéder à un contrôle d'identification des plantes et à une libération des lots définis au cours des opérations effectuées.

Ils veillent à la bonne conservation des plantes au cours des opérations effectuées et jusqu'à leur livraison.

Les opérations éventuellement réalisées sur ces plantes ne peuvent en modifier les propriétés botaniques ou organoleptiques ni en affecter la composition chimique.

ART. 60.

La distribution en gros de médicaments à des personnes physiques ou morales habilitées à dispenser de tels médicaments par tout distributeur en gros situé dans un Etat membre de la Communauté européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen est soumise à la production :

- de la copie de l'autorisation délivrée par l'autorité administrative compétente en application de l'article 77 de la Directive 2001/83/CE précitée ;

- le cas échéant, de tous éléments prouvant que l'établissement est en mesure de satisfaire aux besoins des officines de Monaco dans les conditions prévues au 1. et au 2. a) et b) de l'article 56 du présent arrêté. Cet établissement doit respecter les obligations mentionnées aux articles 55 et 57 du présent arrêté.

ART. 61.

Sont abrogés les articles 1 à 25-16 de l'arrêté ministériel n° 81-476 du 29 septembre 1981 relatif à la préparation et à la vente en gros de produits pharmaceutiques destinés à la médecine humaine, modifié.

ART. 62.

Le Conseiller de Gouvernement pour l'Intérieur est chargé de l'exécution du présent arrêté.

Fait à Monaco, en l'Hôtel du Gouvernement, le trois mars deux mille trois.

*Le Ministre d'Etat,*  
P. LECLERQ.

*Arrêté Ministériel n° 2003-168 du 3 mars 2003 fixant les conditions d'importation et d'exportation des médicaments à usage humain.*

Vu la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain ;

Vu l'ordonnance souveraine n° 15.712 du 3 mars 2003 relative à la mise sur le marché des médicaments à usage humain ;

Vu l'arrêté ministériel n° 91-368 du 2 juillet 1991 fixant le régime des substances et préparations vénéneuses, modifié ;

Vu la délibération du Conseil de Gouvernement en date du 12 février 2003 ;

**Arrêtons :**

**SECTION I.  
DES CONDITIONS D'IMPORTATION**

ARTICLE PREMIER.

Tout médicament qui n'est pas pourvu de l'autorisation de mise sur le marché, de l'autorisation temporaire d'utilisation ou de l'enregistrement, respectivement prévus aux articles 12, 14 b) et 15 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain, doit, avant son importation sur le territoire monégasque, faire l'objet d'une autorisation d'importation délivrée par le Directeur de l'Action Sanitaire et Sociale.

Cette autorisation peut être refusée si le médicament présente ou est susceptible de présenter un risque pour la santé publique.

ART. 2.

Pour les médicaments ayant subi tous les stades de la fabrication y compris le conditionnement, une autorisation d'importation est requise pour chaque opération d'importation.

Pour les médicaments qui n'ont pas subi tous les stades de la fabrication y compris le conditionnement, l'autorisation est requise pour une série d'opérations d'importation envisagées pendant une période d'une durée maximale d'un an et pour une quantité globale donnée. Dans ce cas, l'autorisation précise le nombre d'opérations prévues, la durée de la période pendant laquelle les opérations peuvent être effectuées, ainsi que la quantité globale pouvant être importée.

A l'issue de la période d'autorisation, le renouvellement ne peut être obtenu que sur présentation de l'autorisation précédente, de l'indication des opérations effectuées et de la quantité importée pendant ladite période.

ART. 3.

Lorsque le médicament importé présente ou est susceptible de présenter un danger pour la santé publique, l'autorisation d'importation peut être suspendue ou retirée par le Directeur de l'Action Sanitaire et Sociale.

Sauf en cas d'urgence, la décision de suspension ou de retrait ne peut intervenir qu'après que le titulaire de l'autorisation a été mis à même de présenter ses observations.

ART. 4.

Les particuliers ne peuvent importer un médicament qu'en quantité compatible avec un usage thérapeutique personnel pendant une durée de traitement n'excédant pas trois mois aux conditions normales d'emploi ou pendant la durée de traitement prévue par l'ordonnance prescrivant le médicament.

L'importation ne répondant pas aux conditions de l'alinéa précédent, est soumise à l'obtention d'une autorisation d'importation délivrée par le Directeur de l'Action Sanitaire et Sociale.

ART. 5.

Toute demande d'autorisation d'importation doit indiquer :

a) le nom ou la raison sociale de la personne physique ou morale responsable de l'importation et son adresse ;

b) le pays de provenance et, s'il est distinct, le pays d'origine du médicament ;

c) les dénomination, composition, forme pharmaceutique, dosage et voie d'administration du médicament ;

d) les quantités importées.

ART. 6.

Toute demande d'autorisation d'importation est encore accompagnée :

1) pour les médicaments importés en vue d'une recherche biomédicale, de la lettre d'intention adressée par le promoteur au Ministre d'Etat dans le cadre de la déclaration de la recherche, conformément aux dispositions de la loi n° 1.265 du 23 décembre 2002 sur la protection des personnes dans la recherche biomédicale ;

2) pour les médicaments importés en vue d'études analytiques, pharmacologiques ou toxicologiques, d'une lettre de l'importateur justifiant leur utilisation ;

3) pour les médicaments mentionnés au a) de l'article 14 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain, d'une copie de l'autorisation temporaire d'utilisation ou de la demande tendant à l'obtention de cette autorisation ;

4) pour un médicament importé par un particulier, en application du second alinéa de l'article 4 du présent arrêté, de l'ordonnance prescrivant le médicament ;

5) dans les autres cas, d'une lettre du demandeur justifiant la nécessité d'importer le médicament.

Dans tous les cas, le Directeur de l'Action Sanitaire et Sociale peut requérir du demandeur toute information complémentaire nécessaire pour se prononcer sur la demande.

ART. 7.

Doit être présenté à toute réquisition des agents des douanes :

1) soit l'autorisation d'importation ou l'autorisation temporaire d'utilisation mentionnées au premier alinéa de l'article premier du présent arrêté ;

2) soit une copie de l'autorisation de mise sur le marché ou de l'enregistrement du médicament, délivrée par l'autorité compétente désignée par l'ordonnance souveraine n° 15.712 du 3 mars 2003 relative à la mise sur le marché des médicaments à usage humain, et certifiée conforme ;

3) soit un document établi par la direction de l'action sanitaire et sociale attestant que le médicament importé a obtenu une autorisation de mise sur le marché délivrée par la Commission européenne en application du Règlement (CEE) n° 2309/93/CEE du Conseil du 22 juillet 1993 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une agence européenne pour l'évaluation des médicaments, modifié.

**SECTION II.  
DES CONDITIONS D'EXPORTATION**

ART. 8.

Les certificats mentionnés à l'article 33 de la loi n° 1.254 du

12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain sont délivrés par le Directeur de l'Action Sanitaire et Sociale. Leur durée de validité est de trois ans.

ART. 9.

Lorsqu'en application du deuxième alinéa de l'article 33 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain, le Directeur de l'Action Sanitaire et Sociale envisage d'interdire l'exportation d'un médicament, il notifie au préalable son intention et ses motifs à l'établissement pharmaceutique effectuant l'exportation.

L'établissement pharmaceutique dispose d'un délai d'un mois pour présenter ses observations.

En cas d'urgence, le directeur de l'action sanitaire et sociale peut interdire immédiatement l'exportation pour une durée maximale de six mois.

La décision motivée d'interdiction est notifiée par le directeur de l'action sanitaire et sociale à l'établissement pharmaceutique effectuant l'exportation. L'établissement prend alors toutes les dispositions utiles, notamment auprès d'autres détenteurs de stocks, pour faire cesser l'exportation.

Lorsque l'exportation d'un médicament est interdite en application du troisième alinéa de l'article 33 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 précitée, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché qui est suspendue ou retirée prend toutes les dispositions utiles pour faire cesser l'exportation.

ART. 10.

La déclaration prévue au quatrième alinéa de l'article 33 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 précitée est adressée à la direction de l'action sanitaire et sociale par l'établissement pharmaceutique exportateur avant l'exportation d'un médicament, lorsqu'il s'agit de la première exportation de ce médicament vers l'Etat d'importation.

Cette déclaration est accompagnée d'un dossier comportant :

- a) la dénomination du médicament ;
- b) ses indications thérapeutiques ;
- c) sa présentation ;
- d) toutes les informations pharmacologiques, toxicologiques et cliniques permettant d'apprécier les risques liés à son utilisation ;
- e) toutes les informations chimiques, technologiques, pharmaceutiques et biologiques permettant de garantir la qualité des médicaments et notamment les méthodes de fabrication et de contrôle.

SECTION III.

DISPOSITIONS APPLICABLES AUX MÉDICAMENTS CLASSÉS COMME STUPÉFIANTS OU PSYCHOTROPES

ART. 11.

Les dispositions du présent arrêté s'appliquent à l'importation et à l'exportation :

- 1) des médicaments classés comme stupéfiants ou auxquels la réglementation des stupéfiants s'applique en tout ou en partie ;
- 2) des médicaments classés comme psychotropes qui restent néanmoins soumis aux dispositions particulières qui leur sont applicables en vertu des articles 24, 37 et 40 de l'arrêté ministériel n° 91-368 du

2 juillet 1991 fixant le régime des substances et préparations vénéneuses, modifié.

ART. 12.

Le Conseiller de Gouvernement pour l'Intérieur est chargé de l'exécution du présent arrêté.

Fait à Monaco, en l'Hôtel du Gouvernement, le trois mars deux mille trois.

*Le Ministre d'État,*  
P. LECLERCQ.

*Arrêté Ministériel n° 2003-183 du 3 mars 2003 portant fixation du montant des ressources personnelles telles que prévues à l'ordonnance souveraine n° 15.711 du 3 mars 2003 fixant les portions saisissables ou cessibles des rémunérations, traitements et arrérages annuels.*

Nous, Ministre d'Etat de la Principauté,

Vu les articles 502 et 503 du Code de procédure civile ;

Vu l'ordonnance souveraine n° 15.711 du 3 mars 2003 fixant les portions saisissables ou cessibles des rémunérations, traitements et arrérages annuels ;

Vu la délibération du Conseil de Gouvernement en date du 12 février 2003 ;

**Arrêtons :**

ARTICLE PREMIER.

Le montant des ressources personnelles du conjoint ou de l'ascendant telles que prévues à l'ordonnance souveraine susvisée fixant les portions saisissables ou cessibles des rémunérations, traitements et arrérages annuels est fixé à 412 € par mois à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2003.

ART. 2.

Le Conseiller de Gouvernement pour les Travaux Publics et les Affaires Sociales est chargé de l'exécution du présent arrêté.

Fait à Monaco, en l'Hôtel du Gouvernement, le trois mars deux mille trois.

*Le Ministre d'État,*  
P. LECLERCQ.

*Arrêté Ministériel n° 2003-186 du 6 mars 2003 autorisant la modification des statuts de la société anonyme monégasque dénommée "NORTH ATLANTIC SOCIETE D'ADMINISTRATION S.A.M."*

Nous, Ministre d'Etat de la Principauté,

Vu la demande présentée par les dirigeants de la société anonyme monégasque dénommée "NORTH ATLANTIC SOCIETE D'ADMINISTRATION S.A.M." agissant en vertu des pouvoirs à eux conférés par l'assemblée générale extraordinaire des actionnaires de ladite société ;

Vu le procès-verbal de ladite assemblée générale extraordinaire tenue à Monaco, le 23 septembre 2002 ;

Vu les articles 16 et 17 de l'ordonnance du 5 mars 1895 sur les sociétés anonymes et en commandite par actions, modifiés par la loi n° 71 du 3 janvier 1924 et par l'ordonnance-loi n° 340 du 11 mars 1942 ;

Vu la délibération du Conseil de Gouvernement en date du 19 février 2003 ;

**Arrêtons :**

ARTICLE PREMIER.

Est autorisée la modification :

– de l'article 5 des statuts ayant pour objet de porter le capital social de la somme de 150.000 euros à celle de 300.000 euros ;

résultant des résolutions adoptées par l'assemblée générale extraordinaire tenue le 23 septembre 2002.

ART. 2.

Ces résolutions et modifications devront être publiées au "Journal de Monaco" après accomplissement des formalités prévues par le troisième alinéa de l'article 17 de l'ordonnance du 5 mars 1895, modifié par l'ordonnance-loi n° 340 du 11 mars 1942, susvisée.

ART. 3.

Le Conseiller de Gouvernement pour les Finances et l'Economie est chargé de l'exécution du présent arrêté.

Fait à Monaco, en l'Hôtel du Gouvernement, le six mars deux mille trois.

*Le Ministre d'Etat,*  
P. LECLERCQ.

---

*Arrêté Ministériel n° 2003-187 du 6 mars 2003 autorisant la modification des statuts de la société anonyme monégasque dénommée "SOCIETE MONEGASQUE DE TRANSPORTS MARITIMES" en abrégé "SOMOTRANSMAS".*

NOUS, Ministre d'Etat de la Principauté,

Vu la demande présentée par les dirigeants de la société anonyme monégasque dénommée "SOCIETE MONEGASQUE DE TRANSPORTS MARITIMES" en abrégé "SOMOTRANSMAS" agissant en vertu des pouvoirs à eux conférés par les assemblées générales extraordinaires des actionnaires de ladite société ;

Vu les procès-verbaux desdites assemblées générales extraordinaires tenues à Monaco, les 8 janvier 2002 et 15 janvier 2003 ;

Vu les articles 16 et 17 de l'ordonnance du 5 mars 1895 sur les sociétés anonymes et en commandite par actions, modifiés par la loi n° 71 du 3 janvier 1924 et par l'ordonnance-loi n° 340 du 11 mars 1942 ;

Vu la délibération du Conseil de Gouvernement en date du 19 février 2003 ;

**Arrêtons :**

ARTICLE PREMIER.

Est autorisée la modification :

– de l'article 6 des statuts ayant pour objet de porter le capital

social de la somme de 250.000 francs à celle de 150.000 euros et d'augmenter la valeur nominale de l'action de la somme de 100 francs à celle de 60 euros ;

résultant des résolutions adoptées par les assemblées générales extraordinaires tenues les 8 janvier 2002 et 15 janvier 2003.

ART. 2.

Ces résolutions et modifications devront être publiées au "Journal de Monaco" après accomplissement des formalités prévues par le troisième alinéa de l'article 17 de l'ordonnance du 5 mars 1895, modifié par l'ordonnance-loi n° 340 du 11 mars 1942, susvisée.

ART. 3.

Le Conseiller de Gouvernement pour les Finances et l'Economie est chargé de l'exécution du présent arrêté.

Fait à Monaco, en l'Hôtel du Gouvernement, le six mars deux mille trois.

*Le Ministre d'Etat,*  
P. LECLERCQ.

---

*Arrêté Ministériel n° 2003-189 du 10 mars 2003 maintenant une fonctionnaire en position de détachement.*

Nous, Ministre d'Etat de la Principauté,

Vu la loi n° 975 du 12 juillet 1975 portant statut des fonctionnaires de l'Etat ;

Vu l'ordonnance souveraine n° 6.365 du 17 août 1978 fixant les conditions d'application de la loi n° 975 du 12 juillet 1975, précitée ;

Vu l'ordonnance souveraine n° 12.104 du 10 décembre 1996 portant nomination d'un Administrateur à la Direction de l'Expansion Economique ;

Vu l'arrêté ministériel n° 2002-192 du 18 mars 2002 maintenant une fonctionnaire en position de détachement ;

Vu la délibération du Conseil de Gouvernement en date du 5 mars 2003 ;

**Arrêtons :**

ARTICLE PREMIER.

Mme Catherine FAUTRIER, Administrateur à la Direction de l'Expansion Economique, est maintenue, sur sa demande, en position de détachement auprès de la Chambre de Développement Economique, jusqu'au 28 février 2004.

ART. 2.

Le Secrétaire Général du Ministère d'Etat et le Directeur de la Fonction Publique et des Ressources Humaines sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté.

Fait à Monaco, en l'Hôtel du Gouvernement, le dix mars deux mille trois.

*Le Ministre d'Etat,*  
P. LECLERCQ.

*Arrêté Ministériel n° 2003-190 du 10 mars 2003 maintenant, sur sa demande, une fonctionnaire en position de disponibilité.*

Nous, Ministre d'Etat de la Principauté,

Vu la loi n° 975 du 12 juillet 1975 portant statut des fonctionnaires de l'Etat ;

Vu l'ordonnance souveraine n° 6.365 du 17 août 1978 fixant les conditions d'application de la loi n° 975 du 12 juillet 1975, précitée ;

Vu l'ordonnance souveraine n° 13.444 du 30 avril 1998 portant nomination d'une Secrétaire sténodactylographe à la Direction du Tourisme et des Congrès ;

Vu l'arrêté ministériel n° 2001-709 du 20 décembre 2001 plaçant, sur sa demande, une fonctionnaire en position de disponibilité ;

Vu la requête de Mme Mariangela BILOTTI en date du 13 février 2003 ;

Vu la délibération du Conseil de Gouvernement en date du 5 mars 2003 ;

**Arrêtons :**

ARTICLE PREMIER.

Mme Mariangela BILOTTI, Secrétaire sténodactylographe à la Direction du Tourisme et des Congrès, est maintenue, sur sa demande, en position de disponibilité, jusqu'au 30 juin 2003.

ART. 2.

Le Secrétaire Général du Ministère d'Etat et le Directeur de la Fonction Publique et des Ressources Humaines sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté.

Fait à Monaco, en l'Hôtel du Gouvernement, le dix mars deux mille trois.

*Le Ministre d'Etat,*  
P. LECLERCQ.

*Arrêté Ministériel n° 2003-191 du 10 mars 2003 maintenant, sur sa demande, un fonctionnaire en position de disponibilité.*

Nous, Ministre d'Etat de la Principauté,

Vu la loi n° 975 du 12 juillet 1975 portant statut des fonctionnaires de l'Etat ;

Vu l'ordonnance souveraine n° 6.365 du 17 août 1978 fixant les conditions d'application de la loi n° 975 du 12 juillet 1975, précitée ;

Vu l'ordonnance souveraine n° 13.367 du 3 mars 1998 portant nomination d'un Garçon de bureau-appariteur au Secrétariat Général du Conseil National ;

Vu l'arrêté ministériel n° 2001-679 du 17 décembre 2001 plaçant, sur sa demande, un fonctionnaire en position de disponibilité ;

Vu la requête de M. Christophe BOVINI en date du 17 février 2003 ;

Vu la délibération du Conseil de Gouvernement en date du 5 mars 2003 ;

**Arrêtons :**

ARTICLE PREMIER.

M. Christophe BOVINI, Garçon de bureau-appariteur au Secrétariat Général du Conseil National, est maintenu, sur sa demande, en position de disponibilité, jusqu'au 23 décembre 2003.

ART. 2.

Le Secrétaire Général du Ministère d'Etat et le Directeur de la Fonction Publique et des Ressources Humaines sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté.

Fait à Monaco, en l'Hôtel du Gouvernement, le dix mars deux mille trois.

*Le Ministre d'Etat,*  
P. LECLERCQ.

*Arrêté Ministériel n° 2003-192 du 11 mars 2003 portant nomination des membres du Comité consultatif d'éthique en matière de recherche biomédicale.*

Nous, Ministre d'Etat de la Principauté,

Vu la loi n° 1.265 du 23 décembre 2002 relative à la protection des personnes dans la recherche biomédicale ;

Vu l'arrêté ministériel n° 2003-117 du 10 février 2003 fixant la composition et les règles de fonctionnement du Comité consultatif d'éthique en matière de recherche biomédicale ;

Vu la délibération du Conseil de Gouvernement en date du 19 février 2003 ;

**Arrêtons :**

ARTICLE PREMIER.

Sont nommés, pour une période de trois ans, membres du Comité consultatif d'éthique en matière de recherche biomédicale institué par la loi n° 1.265 du 23 décembre 2002 relative à la protection des personnes dans la recherche biomédicale :

- le docteur Robert SCARLOT ;
- le docteur Hubert HARDEN ;
- le docteur Pierre LAVAGNA, Président du Conseil de l'Ordre des Médecins ;
- M. François ROUGAIGNON ;
- M. Jean MICHAUX ;
- M. Roger PASSERON ;
- M. Norbert FRANÇOIS.



## ART. 2.

Le docteur Robert SCARLOT est nommé Président dudit Comité.

## ART. 3.

Le Conseiller de Gouvernement pour l'Intérieur est chargé de l'exécution du présent arrêté.

Fait à Monaco, en l'Hôtel du Gouvernement, le onze mars deux mille trois.

*Le Ministre d'État,*  
P. LECLERCQ.

*Arrêté Ministériel n° 2003-193 du 11 mars 2003 modifiant l'arrêté ministériel n° 2002-434 du 16 juillet 2002 portant application de l'ordonnance souveraine n° 15.321 du 8 avril 2002 relative aux procédures de gel des fonds aux fins de lutte contre le terrorisme.*

Nous, Ministre d'Etat de la Principauté,

Vu l'ordonnance souveraine n° 15.319 du 8 avril 2002 rendant exécutoire la Convention internationale pour la répression du financement du terrorisme du 9 décembre 1999 ;

Vu l'ordonnance souveraine n° 15.321 du 8 avril 2002 relative aux procédures de gel des fonds aux fins de lutte contre le terrorisme ;

Vu l'arrêté ministériel n° 2002-434 du 16 juillet 2002 portant application de l'ordonnance souveraine n° 15.321 du 8 avril 2002 relative aux procédures de gel des fonds aux fins de lutte contre le terrorisme, modifié ;

Vu la délibération du Conseil de Gouvernement en date du 19 février 2003 ;

**Arrêtons :**

## ARTICLE PREMIER.

En application des dispositions prévues à l'article 2 de l'arrêté ministériel n° 2002-434 du 16 juillet 2002 susvisé, l'annexe I dudit arrêté est complétée par les personnes, groupes et entités figurant dans l'annexe du présent arrêté.

## ART. 2.

Le Conseiller de Gouvernement pour les Finances et l'Economie est chargé de l'exécution du présent arrêté.

Fait à Monaco, en l'Hôtel du Gouvernement, le onze mars deux mille trois.

*Le Ministre d'État,*  
P. LECLERCQ.

**Annexe à l'arrêté ministériel 2003-193 du 11 mars 2003 modifiant l'arrêté ministériel n° 2002-434 du 16 juillet 2002 portant application de l'ordonnance souveraine n° 15.321 du 8 avril 2002 relative aux procédures de gel des fonds aux fins de lutte contre le terrorisme.**

Personnes, groupes ou entités complétant l'annexe I de l'Arrêté Ministériel n° 2002-434 du 16 juillet 2002 :

## 1. Personnes physiques

1) Isamuddin, Nurjaman Riduan (alias 'Hambali' ; Nurjaman ; Isomuddin, Nurjaman Riduan) ; né : Encep Nurjaman ; nationalité : indonésienne ; né le 4 avril 1964, à Cianjur, West Java, Indonésie.

2) Abdurrahman, Mohamad Iqbal (alias 'Abu Jibril' ; Rahman, Mohamad Iqbal ; A Rahman, Mohamad Iqbal ; Abu Jibril Abdurrahman ; Fikiruddin Muqti ; Fihiruddin Muqti) ; nationalité : indonésienne ; né à Tirpas-Selong Village, East Lombok, Indonésie.

3) Sayadi, Nabil Abdul Salam (alias Abu Zeinab) ; né le 1er janvier 1966 à El Hadid, Tripoli, Liban ; nationalité : belge depuis le 18 septembre 2001 ; époux de Patricia Vinck ; marié le 29 mai 1992 à Peschawar, Pakistan.

4) Vinck, Patricia Rosa (alias Souraya P. Vinck) ; née le 4 janvier 1965 à Berchem, Anvers ; nationalité : belge ; épouse de Nabil Sayadi.

5) Hekmatyar, Gulbuddin (alias Gulabudin Hekmatyar, Golboddin Hikmetyar, Gulbuddin Khekmatiyar, Gulbuddin Hekmatiar, Gulbuddin Hekhmartyar, Gulbudin Hekmetyar), né le 1er août 1949, dans la province de Konduz, Afghanistan.

## 2. Personnes morales, groupes et entités

1) Stichting Benevolence International Nederland (alias Benevolence International Nederland, alias BIN) Raderborg 14B, 6228 CV Maastricht, Pays-Bas. Numéro d'enregistrement à la chambre de commerce : 14063277.

2) Lashkar i Jhangvi.

3) Ansar al-Islam (alias Devotees of Islam, Jund al-Islam, Soldiers of Islam, Kurdistan Supporters of Islam, Supporters of Islam in Kurdistan, Followers of Islam in Kurdistan, Kurdistan Taliban) ; localisation : nord-est de l'Iraq.

4) Lajnat Al Daawa Al Islamiya.

5) Islamic International Brigade (alias the Islamic Peacekeeping Brigade, the Islamic Peacekeeping Army, the International Brigade, Islamic Peacekeeping Battalion, International Battalion, Islamic Peacekeeping International Brigade).

6) Special Purpose Islamic Regiment (alias the Islamic Special Purpose Regiment, the al-Jihad Fisi-Sabilillah Special Islamic Regiment).

7) Riyadus-Salikhin Reconnaissance and Sabotage Battalion of Chechen Martyrs (alias Riyadus-Salikhin Reconnaissance and Sabotage Battalion, Riyadh-as-Saliheen, the Sabotage and Military Surveillance Group of the Riyadh al-Salihin Martyrs, Firqat al-Takhrib wa al-Istitla al-Askariyah il Shuhada Riyadh al-Salihin).

*Arrêté Ministériel n° 2003-194 du 11 mars 2003 portant autorisation et approbation des statuts d'une association dénommée "Monaco Government Tourism Office", en abrégé "M.G.T.O."*

NOUS, Ministre d'Etat de la Principauté,

Vu la loi n° 1.072 du 27 juin 1984 sur les associations ;

Vu l'arrêté ministériel n° 84-582 du 25 septembre 1984 fixant les conditions d'application de la loi n° 1.072 du 27 juin 1984, susvisée ;

Vu les statuts présentés par l'association dénommée "M.G.T.O." ;

Vu la délibération du Conseil de Gouvernement en date du 27 février 2003 ;

**Arrêtons :**

ARTICLE PREMIER.

L'association dénommée "MONACO GOVERNMENT TOURISM OFFICE", en abrégé "M.G.T.O." est autorisée dans la Principauté.

ART. 2.

Les statuts de cette association sont approuvés.

ART. 3.

Toutes modifications auxdits statuts devra être soumise à l'approbation préalable du Gouvernement Princier.

ART. 4.

Le Conseiller de Gouvernement pour l'Intérieur est chargé de l'exécution du présent arrêté.

Fait à Monaco, en l'Hôtel du Gouvernement, le onze mars deux mille trois.

*Le Ministre d'État,*  
P. LECLERCQ.

*Arrêté Ministériel n° 2003-195 du 11 mars 2003 portant autorisation et approbation des statuts d'une association dénommée "ASSOCIATION DES AMIS DU PRINCE LOUIS DE POLIGNAC".*

NOUS, Ministre d'Etat de la Principauté,

Vu la loi n° 1.072 du 27 juin 1984 sur les associations ;

Vu l'arrêté ministériel n° 84-582 du 25 septembre 1984 fixant les conditions d'application de la loi n° 1.072 du 27 juin 1984, susvisée ;

Vu les statuts présentés par l'association dénommée "ASSOCIATION DES AMIS DU PRINCE LOUIS DE POLIGNAC" ;

Vu la délibération du Conseil de Gouvernement en date du 27 février 2003 ;

**Arrêtons :**

ARTICLE PREMIER.

L'association dénommée "ASSOCIATION DES AMIS DU PRINCE LOUIS DE POLIGNAC" est autorisée dans la Principauté.

ART. 2.

Les statuts de cette association sont approuvés.

ART. 3.

Toutes modifications auxdits statuts devra être soumise à l'approbation préalable du Gouvernement Princier.

ART. 4.

Le Conseiller de Gouvernement pour l'Intérieur est chargé de l'exécution du présent arrêté.

Fait à Monaco, en l'Hôtel du Gouvernement, le onze mars deux mille trois.

*Le Ministre d'État,*  
P. LECLERCQ.

*Arrêté Ministériel n° 2003-196 du 11 mars 2003 portant autorisation et approbation des statuts d'une association dénommée "INTERNATIONAL NEEDS-MONACO".*

NOUS, Ministre d'Etat de la Principauté,

Vu la loi n° 1.072 du 27 juin 1984 sur les associations ;

Vu l'arrêté ministériel n° 84-582 du 25 septembre 1984 fixant les conditions d'application de la loi n° 1.072 du 27 juin 1984, susvisée ;

Vu les statuts présentés par l'association dénommée "INTERNATIONAL NEEDS-MONACO" ;

Vu la délibération du Conseil de Gouvernement en date du 27 février 2003 ;

**Arrêtons :**

ARTICLE PREMIER.

L'association dénommée "INTERNATIONAL NEEDS-MONACO" est autorisée dans la Principauté.

ART. 2.

Les statuts de cette association sont approuvés.

ART. 3.

Toutes modifications auxdits statuts devra être soumise à l'approbation préalable du Gouvernement Princier.

ART. 4.

Le Conseiller de Gouvernement pour l'Intérieur est chargé de l'exécution du présent arrêté.

Fait à Monaco, en l'Hôtel du Gouvernement, le onze mars deux mille trois.

*Le Ministre d'État,*  
P. LECLERCQ.

**Arrêté Ministériel n° 2003-197 du 11 mars 2003 portant dissolution de l'association dénommée "Festival de Télévision de Monte-Carlo".**

Nous, Ministre d'Etat de la Principauté,

Vu la loi n° 1.072 du 27 juin 1984 sur les associations ;

Vu l'arrêté ministériel n° 84-582 du 25 septembre 1984 fixant les conditions d'application de la loi n° 1.072 du 27 juin 1984, susvisée ;

Vu l'arrêté ministériel n° 99-445 du 9 septembre 1999 portant approbation des statuts et autorisant une association dénommée "Festival de Télévision de Monte-Carlo" ;

Vu la décision de l'assemblée générale réunie le 3 octobre 2002 ;

Vu la délibération du Conseil de Gouvernement en date du 27 février 2003 ;

**Arrêtons :**

ARTICLE PREMIER.

Est dissoute, à sa demande, l'association dénommée "Festival de Télévision de Monte-Carlo".

ART. 2.

Le Conseiller de Gouvernement pour l'Intérieur est chargé de l'exécution du présent arrêté.

Fait à Monaco, en l'Hôtel du Gouvernement, le onze mars deux mille trois.

*Le Ministre d'État,  
P. LECLERCQ.*

**Arrêté Ministériel n° 2003-198 du 11 mars 2003 maintenant, sur sa demande, une fonctionnaire en position de disponibilité.**

Nous, Ministre d'Etat de la Principauté,

Vu la loi n° 975 du 12 juillet 1975 portant statut des fonctionnaires de l'Etat ;

Vu l'ordonnance souveraine n° 6.365 du 17 août 1978 fixant les conditions d'application de la loi n° 975 du 12 juillet 1975, précitée ;

Vu l'ordonnance souveraine n° 13.604 du 8 septembre 1998 portant nomination d'une Secrétaire sténodactylographe à la Direction de la Sûreté Publique ;

Vu l'arrêté ministériel n° 2002-478 du 1<sup>er</sup> août 2002 maintenant, sur sa demande, une fonctionnaire en position de disponibilité ;

Vu la requête de Mme Céline LEGUTI, épouse PIANO, en date du 29 novembre 2002 ;

Vu la délibération du Conseil de Gouvernement en date du 8 janvier 2003 ;

**Arrêtons :**

ARTICLE PREMIER.

Mme Céline LEGUTI, épouse PIANO, Secrétaire sténodactylographe à la Direction de la Sûreté Publique, est maintenue, sur sa demande, en position de disponibilité, jusqu'au 12 septembre 2003.

ART. 2.

Le Secrétaire Général du Ministère d'Etat et le Directeur de la Fonction Publique et des Ressources Humaines sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté.

Fait à Monaco, en l'Hôtel du Gouvernement, le onze mars deux mille trois.

*Le Ministre d'État,  
P. LECLERCQ.*

**AVIS ET COMMUNIQUÉS**

**MINISTÈRE D'ETAT**

Secrétariat Général.

**Modification de l'heure légale - Année 2003.**

Selon les dispositions de l'arrêté ministériel n° 2001-138 du 14 mars 2001, l'heure légale sera avancée d'une heure pendant la période comprise entre le dimanche 30 mars 2003 à deux heures du matin et le dimanche 26 octobre 2003 à 3 heures du matin.

**DÉPARTEMENT DES FINANCES  
ET DE L'ÉCONOMIE**

Office des Emissions de Timbres-Poste.

**Mise en vente d'un timbre commémoratif.**

L'Office des Emissions de Timbres-Poste de la Principauté de Monaco procédera le 24 mars 2003, dans le cadre de la 2<sup>ème</sup> Partie du Programme Philatélique 2003 à la mise en vente du timbre commémoratif, ci-après désigné :

**0,79 € - EXPOSITION CANINE INTERNATIONALE 2003**

L'Exposition Canine Internationale toujours très suivie par les amateurs, aura pour thème de ses "Spéciales" le Rough Colley. Comment ne pas avoir une pensée nostalgique pour "Lassie, chien fidèle ?"

Dessin : François GUIOL

Impression : Offset

Format du timbre : 36 x 26 Horizontal

Ce timbre sera en vente au Musée des Timbres & des Monnaies, dans les bureaux de poste et les guichets philatéliques de la Principauté et auprès des négociants en timbres-poste de Monaco. Il sera proposé aux abonnés conjointement aux autres valeurs de la Première Partie du Programme Philatélique 2003.

Direction de l'Expansion Economique.

*Avis relatif au transfert de portefeuilles de contrats de compagnie d'assurances.*

Par application des dispositions de l'article 13 de l'ordonnance souveraine n° 4.178 du 12 décembre 1968, la société MUTUELLE GENERALE ASSURANCES, dont le siège social est à Blois (41 000), 8, rue saint Honoré a présenté une demande tendant à l'approbation du transfert d'une partie de son portefeuille de contrats à la société MONCEAU GENERALE ASSURANCES, dont le siège social est à la même adresse.

Un délai de trois mois à compter de la publication du présent avis est imparti aux créanciers de ces sociétés pour présenter leurs observations sur ce projet de transfert.

Ces observations devront être présentées par écrit, sous pli recommandé, à la Direction de l'Expansion Economique, 9, rue du Gabian - MC 98000 Monaco.

**DÉPARTEMENT DE L'INTÉRIEUR**

Centre Hospitalier Princesse Grace.

*Nouveaux tarifs.*

Par décision du Gouvernement Princier, en date du 3 mars 2003, les tarifs du Centre Hospitalier Princesse Grace sont fixés comme suit à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2003 :

CENTRE HOSPITALIER PRINCESSE GRACE :

Long Séjour/Gériatrie .....DMT/MT .....176/03 .....168,00 €

Les autres tarifs publiés au Journal de Monaco du 4 octobre 2002 sont inchangés.

Direction de l'Education Nationale, de la Jeunesse et des Sports.

*Bourses de perfectionnement et de spécialisation.*

La Direction de l'Education Nationale, de la Jeunesse et des Sports, informe les candidats désireux de bénéficier d'une bourse de perfectionnement ou de spécialisation dans la connaissance d'une langue étrangère qu'ils doivent retirer un dossier d'inscription à la Direction de l'Education Nationale de la Jeunesse et des Sports -

Avenue de l'Annonciade - Monaco, à partir du mardi 1<sup>er</sup> avril 2003.

Les formulaires de demande ainsi que les conditions d'obtention de cette aide sont également disponibles sur le site internet de la Direction de l'Education Nationale : [www.education.gouv.mc](http://www.education.gouv.mc).

La date limite de dépôt des dossiers est fixée au 15 mai 2003, délai de rigueur.

*Bourses de stage.*

Par ailleurs, la Direction de l'Education Nationale, de la Jeunesse et des Sports informe que le nouveau Règlement des Bourses de Stage permet aux jeunes poursuivant des études supérieures ou ayant achevé leur formation de bénéficier d'une aide pour effectuer un stage obligatoire ou facultatif.

Les candidats aux stages doivent s'adresser à cette même Direction.

**MAIRIE**

*Avis de vacance n° 2003-024 d'un poste d'Ouvrier d'entretien au Service du Domaine Communal - Commerce, Halles et Marchés.*

Le Secrétaire Général de la Mairie, Directeur du Personnel des Services Municipaux, fait connaître qu'un poste d'Ouvrier d'entretien est vacant au Service du Domaine Communal - Commerce, Halles et Marchés.

Les candidats à cet emploi devront remplir les conditions suivantes :

- être âgé de 30 ans au moins ;
- être apte à porter des charges lourdes ;
- être apte à assurer un service continu de jour (samedis, dimanches et jours fériés compris).

*Avis de vacance n° 2003-025 d'un poste d'Agent contractuel à la Police Municipale.*

Le Secrétaire Général de la Mairie, Directeur du Personnel des Services Municipaux, fait connaître qu'un poste d'Agent contractuel chargé de la surveillance des zones à stationnement payant réglementé par horodateurs est vacant à la Police Municipale.

Les candidats à cet emploi devront remplir les conditions suivantes :

- être de nationalité monégasque ;

- être âgé de 21 ans au moins ;
- être titulaire du permis de conduire "A1" ;
- être apte à la conduite d'un deux roues.

*Avis de vacance n° 2003-026 de trois emplois de Caissières surveillantes de cabines au Vestiaire Public de la Plage du Larvotto.*

Le Secrétaire Général de la Mairie, Directeur du Personnel des Services Municipaux, fait connaître que trois emplois de Caissières surveillantes de cabines sont vacants au Vestiaire Public de la Plage du Larvotto pour la période comprise entre le 1<sup>er</sup> mai et le 30 septembre 2003 inclus.

Les candidates à ces emplois devront être âgées de 21 ans au moins.

*Avis de vacance n° 2003-027 d'emplois saisonniers au Stade Nautique Rainier III.*

Le Secrétaire Général de la Mairie, Directeur du Personnel des Services Municipaux, fait connaître que les emplois saisonniers suivants seront vacants au Stade Nautique Rainier III.

\* pour la période comprise entre le jeudi 1<sup>er</sup> mai et le mercredi 15 octobre 2003 inclus :

- deux caissières ;
- une suppléante caissière et surveillante de cabines ;
- quatre surveillantes de cabines ;
- un plagiste ;

\* pour la période comprise entre le jeudi 1<sup>er</sup> mai et le vendredi 31 octobre 2003 inclus :

- cinq maîtres-nageurs sauveteurs.

Les candidat(e)s à ces emplois devront être âgé(e)s de plus de 21 ans.

*Avis de vacance n° 2003-028 d'un poste d'Aide au foyer au Service d'Actions Sociales et de Loisirs.*

Le Secrétaire Général de la Mairie, Directeur du Personnel des Services Municipaux, fait connaître qu'un poste d'Aide au foyer est vacant au Service d'Actions Sociales et de Loisirs.

Les conditions à remplir sont les suivantes :

- être âgé de plus de 25 ans ;
- être apte à effectuer toutes tâches ménagères courantes et à porter des charges dans le cadre de ces travaux ménagers ;
- savoir cuisiner ;

- posséder des qualités humaines permettant un contact permanent avec les personnes du 3<sup>ème</sup> Age ;
- faire preuve d'une grande disponibilité en matière d'horaires de travail.

*Avis de vacance n° 2003-029 d'un poste d'Auxiliaire de vie au Service d'Actions Sociales et de Loisirs.*

Le Secrétaire Général de la Mairie, Directeur du Personnel des Services Municipaux, fait connaître qu'un poste d'Auxiliaire de vie est vacant au Service d'Actions Sociales et de Loisirs.

Les candidats devront remplir les conditions suivantes :

- être âgé de plus de 25 ans ;
- être titulaire d'un des diplômes suivants : CAFAD, CAFAS, DPAS ou à défaut avoir effectué un stage de formation complété par une expérience en milieu hospitalier ou en maison de retraite ;
- faire preuve d'une grande disponibilité en matière d'horaires de travail, de manière à pouvoir assumer un service de jour et /ou de nuit, samedis, dimanches et jours fériés compris ;
- posséder des qualités humaines permettant un contact permanent avec les personnes du 3<sup>ème</sup> Age.

*Avis de vacance n° 2003-030 d'un poste d'Aide au foyer au Service d'Actions Sociales et de Loisirs.*

Le Secrétaire Général de la Mairie, Directeur du Personnel des Services Municipaux, fait connaître qu'un poste d'Aide au foyer est vacant au Service d'Actions Sociales et de Loisirs.

Les conditions à remplir sont les suivantes :

- être âgé de plus de 25 ans ;
- être apte à effectuer toutes tâches ménagères courantes et à porter des charges dans le cadre de ces travaux ménagers ;
- savoir cuisiner ;
- posséder des qualités humaines permettant un contact permanent avec les personnes du 3<sup>ème</sup> Age ;
- faire preuve d'une grande disponibilité en matière d'horaires de travail.

*Avis de vacance n° 2003-031 d'un poste d'Auxiliaire de vie au Service d'Actions Sociales et de Loisirs.*

Le Secrétaire Général de la Mairie, Directeur du Personnel des Services Municipaux, fait connaître qu'un poste d'Auxiliaire de vie est vacant au Service d'Actions Sociales et de Loisirs.

Les candidats devront remplir les conditions suivantes :

- être âgé de plus de 25 ans ;

– être titulaire d'un des diplômes suivants : CAFAD, CAFAS, DPAS ou à défaut avoir effectué un stage de formation complété par une expérience en milieu hospitalier ou en maison de retraite ;

– faire preuve d'une grande disponibilité en matière d'horaires de travail, de manière à pouvoir assumer un service de jour et /ou de nuit, samedis, dimanches et jours fériés compris ;

– posséder des qualités humaines permettant un contact permanent avec les personnes du 3<sup>ème</sup> Age.

### *Avis de vacance n° 2003-032 d'emplois saisonniers au Stade Nautique Rainier III.*

Le Secrétaire Général de la Mairie, Directeur du Personnel des Services Municipaux, fait connaître que les emplois saisonniers suivants seront vacants au Stade Nautique Rainier III.

\* pour la période comprise entre le lundi 23 juin et le dimanche 31 août 2003 inclus :

- une suppléante caissière et surveillante de cabines ;
- une surveillante de cabines.

Les candidates à ces emplois devront être âgées de plus de 21 ans.

### *Avis de vacance n° 2003-033 d'un poste de Secrétaire sténodactylographe au Secrétariat Général.*

Le Secrétaire Général de la Mairie, Directeur du Personnel des Services Municipaux, fait connaître qu'un poste de Secrétaire sténodactylographe est vacant au Secrétariat Général.

Les personnes intéressées par cet emploi devront remplir les conditions ci-après :

- posséder la nationalité monégasque ;
- être âgé de plus de 25 ans ;
- être titulaire, au minimum, d'un B.E.P. Secrétariat ;
- maîtriser parfaitement l'outil informatique (Word, Excel, Lotus Notes) ;
- justifier d'une expérience dans l'Administration ;
- la pratique de la sténographie serait appréciée.

### **ENVOI DES DOSSIERS**

En ce qui concerne les avis de vacances d'emplois visés ci-dessus, les candidats devront adresser au Secrétariat Général de la Mairie

dans un délai de dix jours à compter de leur publication au "Journal de Monaco", un dossier comprenant :

- une demande sur papier libre ;
- deux extraits de l'acte de naissance ;
- un certificat de nationalité (pour les personnes de nationalité monégasque) ;
- un extrait du casier judiciaire de moins de trois mois de date ;
- une copie certifiée conforme des titres et références présentés..

Conformément à la loi, la priorité d'emploi sera réservée aux candidats de nationalité monégasque.

## **INFORMATIONS**

### *La semaine en Principauté*

#### *Manifestations et spectacles divers*

*Théâtre Princesse Grace*  
du 20 au 22 mars, à 21 h et le 23 mars, à 15 h,  
"Doit-on le dire ?" d'Eugène Labiche avec Thierry Liagre,  
Dominique Daguiet et Jean-Christophe Barc.

*Hôtel de Paris – Bar américain*  
Tous les soirs, à partir de 22 h,  
Piano-bar avec Enrico Ausano.

*Hôtel Hermitage – Bar terrasse*  
Tous les soirs, à partir de 19 h 30,  
Piano-bar avec Mauro Pagnanelli.

*Hôtel de Paris – Salle Empire*  
le 21 mars, à 21 h,  
Soirée Now Rouz (Nouvel An Iranien).

*Sporting Monte-Carlo*  
le 22 mars, à 21 h,  
Bal de la Rose.

*Salle des Variétés*  
le 15 mars, de 9 h à 12 h 30 et de 15 h à 18 h 30,  
Deuxièmes Rencontres Internationales "Monaco et la Méditerranée" organisées par l'Association Monégasque pour la Connaissance des Arts (colloques, conférences, tables rondes).

le 17 mars, à 12 h,  
Fête de la Saint Patrick avec la Bibliothèque Irlandaise Princess Grace (musique, films et documentaires irlandais).

le 17 mars, à 20 h 30,  
Spectacle organisé par l'Association Princess Grace Irish Library.

le 19 mars, à 18 h,  
Concert de printemps organisé par l'Académie de Musique Prince Rainier III de Monaco, présenté par les élèves des 2e, 3e cycles et la classe de perfectionnement.

les 21 et 22 mars, à 21 h,  
Soirées libre cours à l'expression artistique organisées par l'Association Athena (spectacles de chant, danse, musique du monde, théâtre...).

*Auditorium Rainier III*

le 16 mars, à 18 h,

Concert symphonique par l'Orchestre Philharmonique de Monte-Carlo sous la direction de Marek Janowski. Soliste : Iris Vermillon, alto avec le Choeur d'hommes de l'Opéra de Monte-Carlo.

Au programme : Elgar, Brahms et Strauss.

*Port de Fontvieille*

Tous les samedis, de 9 h 30 à 17 h 30,

Foires à la brocante.

**Expositions***Musée Océanographique*

Tous les jours,

de 10 h à 18 h,

## Le Micro-Aquarium :

Une conférencière spécialisée présente au public sur grand écran, la vie microscopique des aquariums et de la mer Méditerranée.

## La Méditerranée vivante :

Grâce à des caméras immergées, des images de la mer et de ses animaux sont transmises en direct.

Tous les jours projections de films :

- Méduses, mes muses

- L'essaim

- Méduses : Biologie et Mythologie

- La ferme à coraux

Exposition de l'oeuvre océanographique du Prince Albert 1<sup>er</sup> de Monaco "La carrière d'un Navigateur".

jusqu'à juin,

Exposition temporaire "Le miroir de Méduse" (Biologie et Mythologie).

*Musée des Timbres et Monnaies*

Exposition-vente sur 500 m<sup>2</sup> de monnaies, timbres de collection, maquettes et documents philatéliques relatifs aux événements ayant jalonné les 50 ans de Règne de S.A.S. le Prince Rainier III.

Ouvert tous les jours de 10 h à 17 h.

*Musée National*

jusqu'au 30 mars, de 10 h à 12 h 15

et de 14 h 30 à 18 h 30,

Exposition sur le thème "Barbie passe les fêtes au Musée National de Monaco".

*Maison de l'Amérique Latine*

jusqu'au 29 mars, de 15 h à 20 h,

(sauf dimanches et jours fériés),

Exposition d'oeuvres picturales de Sylvia Matthes sur le thème "L'Abstrait Symbolique".

*Esplanade et Hall d'Entrée du Grimaldi Forum*

du 15 mars au 21 avril,

Exposition de photographies "Des Volcans et des Hommes".

**Congrès***Hôtel Méridien Beach Plaza*

jusqu'au 16 mars,

Hoffmann La Roche.

jusqu'au 20 mars,

Ed Jones.

du 20 au 23 mars,

Kodak.

*Monte-Carlo Grand Hôtel*

jusqu'au 15 mars,

5th International Symposium on Ocular Pharmacology and Therapeutics (I.S.O.P.T.).

du 17 au 20 mars,

Bayer UK.

*Hôtel Columbus*

jusqu'au 16 mars,

2ème Rencontres Internationales "Monaco et la Méditerranée".

jusqu'au 20 mars,

TOYOTA Group.

*Grimaldi Forum*

jusqu'au 17 mars,

Xenical own event 2003.

*Centre de Rencontres Internationales*

jusqu'au 15 mars,

Session annuelle de l'Académie de la Paix.

**Sports***Stade Louis II-Salle Omnisports Gaston Médecin*

le 22 mars, à 20 h,

Championnat de France de Basketball, Nationale 2, Monaco-Toulouges.

*Plage du Larvotto*

le 16 mars,

27e Cross du Larvotto organisé par l'A.S. Monaco Athlétisme.

*Monte-Carlo Golf Club*

le 16 mars,

Coupe Camoletto - Medal.




---



---

## INSERTIONS LEGALES ET ANNONCES

---

Etude de M<sup>e</sup> Paul-Louis AUREGLIA

Notaire

4, boulevard des Moulins - Monaco

---

### CESSION DE DROIT AU BAIL

---

#### Deuxième Insertion

---

Aux termes d'un acte établi sous seing privé, le 30 octobre 2002, modifié le 11 décembre 2002 et réitéré par acte reçu par le notaire soussigné, le 28 février 2003 Mme Marhyane BONCOMPAGNI, épouse REVELLI, commerçante, demeurant à Monaco, 26, rue de Millo, a cédé à la société en commandite simple ayant pour raison sociale "POUVRASSEAU & Cie",



et dénomination commerciale "ALPHABET", dont le siège est à Monaco, 25, rue de Millo, le droit au bail portant sur des locaux sis à Monaco, 25, rue de Millo.

Oppositions, s'il y a lieu, en l'Etude du notaire, dans les dix jours de la présente insertion.

Monaco, le 14 mars 2003.

Signé : P.- L. AUREGLIA.

Etude de M<sup>e</sup> Henry REY

Notaire

2, rue Colonel Bellando de Castro - Monaco

**CESSION DE DROIT AU BAIL**

*Deuxième Insertion*

Aux termes d'un acte reçu par le notaire soussigné, le 27 février 2003, Mme Elise DANINO, commerçante, demeurant 51, boulevard du Jardin Exotique, à Monaco, a cédé à la société "VEILLAS & SPAMPINATO S.N.C.", au capital de 30.400 € et siège 17, avenue des Spélugues, à Monaco, le droit au bail portant sur un local n° 127, dépendant du "Centre Commercial le METROPOLE", sis 17, avenue des Spélugues, à Monaco.

Oppositions, s'il y a lieu, en l'Etude du notaire soussigné, dans les dix jours de la présente insertion.

Monaco, le 14 mars 2003.

Signé : H. REY.

Etude de M<sup>e</sup> Henry REY

Notaire

2, rue Colonel Bellando de Castro - Monaco

**CESSION DE FONDS DE COMMERCE**

*Première Insertion*

Aux termes d'un acte reçu par le notaire soussigné, le 17 octobre 2002, réitéré aux termes d'un acte reçu par

ledit notaire, le 4 mars 2003, Mme Liliane LAFON, épouse de M. François LAVAGNA, demeurant 6, boulevard Rainier III, à Monaco a cédé, à M. Lorenzo CAVALLERA, demeurant 9, boulevard de Belgique, à Monaco, un fonds de commerce d'entreprise générale de maçonnerie, tous corps de bâtiments, exploité 1, rue des Géraniums, à Monte-Carlo, connu sous le nom de "BATISTYL".

Oppositions, s'il y a lieu, en l'Etude du notaire soussigné, dans les dix jours de la deuxième insertion.

Monaco, le 14 mars 2003.

Signé : H. REY.

Etude de M<sup>e</sup> Henry REY

Notaire

2, rue Colonel Bellando de Castro - Monaco

**"S.A.M. LA GENERALE DE CONSTRUCTION"**

en abrégé "**S.A.M. L.G.C.**"

(Société Anonyme Monégasque)

*Publication prescrite par l'ordonnance-loi n° 340 du 11 mars 1942 et par l'article 3 de l'Arrêté de S.E.M. le Ministre d'Etat de la Principauté de Monaco, en date du 2 janvier 2003.*

I. - Aux termes d'un acte reçu, en brevet, le 7 février 2003 par M<sup>e</sup> H. REY, notaire à Monaco, il a été établi, ainsi qu'il suit, les statuts d'une société anonyme monégasque.

**STATUTS**

**TITRE I**

**FORMATION - DENOMINATION**

**SIEGE - OBJET - DUREE**

**ARTICLE PREMIER.**

*Forme - Dénomination*

Il est formé, entre les propriétaires des actions ci-après créées et de celles qui pourront l'être par la suite, une société anonyme monégasque qui sera régie par les lois de la Principauté de Monaco et les présents statuts.

Cette société prend la dénomination de "S.A.M. LA GENERALE DE CONSTRUCTION" en abrégé "S.A.M. L.G.C."

ART. 2.  
*Siège*

Le siège de la société est fixé à Monaco.

Il pourra être transféré en tout endroit de la Principauté sur simple décision du Conseil d'Administration, après agrément du nouveau siège par le Gouvernement Princier.

ART. 3.  
*Objet*

La société a pour objet :

Entreprise générale tous corps d'Etat, entreprise générale de peinture, entreprise générale de nettoyage, entretien et désinfection de tous locaux.

Et plus généralement, toutes opérations mobilières, financières ou immobilières permettant de développer directement ou indirectement l'activité de la société.

ART. 4.  
*Durée*

La durée de la société est fixée à quatre-vingt-dix-neuf années.

TITRE II

*APPORTS – CAPITAL – ACTIONS*

ART. 5.  
*Apports*

I. - APPORT EN NUMÉRAIRE

Il sera apporté à la société la somme de SOIXANTE DIX MILLE EUROS (70.000 €) en numéraire.

Les actions représentatives de cet apport devront être intégralement souscrites et libérées lors de la constitution définitive de la société.

II. - APPORT EN NATURE

M. CHAVANIS fait apport, par les présentes à la société, sous les garanties ordinaires et de droit en pareille matière, des éléments de fonds de commerce dont la désignation suit :

A. Description de l'apport en nature

Les éléments ci-après précisés des fonds de commerce ci-après visés qu'il exploite numéro 9, rue Plati, à Monaco, pour lesquels il est immatriculé au Répertoire du Commerce et de l'Industrie de la Principauté de Monaco sous le n° 82 P 04219, savoir :

a) Les éléments suivants du fonds de commerce d'entreprise générale tous corps d'état :

– les noms commerciaux ou enseignes "MC BAT" et "MONACO CLOISONS" ;

– la clientèle et l'achalandage y attachés ;

– les objets mobiliers et le matériel servant à son exploitation.

b) les éléments suivants du fonds de commerce d'entreprise générale de peinture :

– le nom commercial ou enseigne "MONACO PEINTURE" ;

– la clientèle et l'achalandage y attachés ;

– les objets mobiliers et le matériel servant à son exploitation.

c) les éléments suivants du fonds de commerce de désinfection, dératization et désinsectisation, nettoyage et entretien de tous locaux :

– les noms commerciaux ou enseignes "MONACO 3 D" et "MONTE-CARLO NETTOYAGE" en abrégé "MC NET" ;

– la clientèle et l'achalandage y attachés ;

– les objets mobiliers et le matériel servant à son exploitation.

B. Enonciation du bail

L'apporteur déclare être bénéficiaire d'un contrat d'occupation à titre précaire et révocable portant sur des locaux situés dans l'immeuble dénommé "LES MELEZES", sis 9, rue Plati, à Monaco et dont la désignation suit :

– un local en rez-de-chaussée, donnant sur la rue Plati, à usage de magasin, d'une superficie approximative de trente cinq mètres carrés pour le magasin et de vingt cinq mètres carrés pour la mezzanine, ledit local étant équipé d'une installation sanitaire composée d'un w.c. ;

– un entrepôt situé en sous-sol du magasin d'une superficie approximative de cinquante six mètres carrés ;

– un local en étage composé d'une pièce, cuisine, salle de bains, d'une superficie approximative de trente cinq mètres carrés.

Ledit contrat consenti par le Domaine Privé de l'Etat au profit de M. CHAVANIS suivant acte sous signatures privées en date à Monaco du 24 janvier

2000, enregistré à Monaco le 10 février 2000, Folio 25, case 13, à usage d'activités :

- d'Entreprise Générale de Peinture, sous la dénomination "MONACO PEINTURE",

- d'Entreprise Générale Tous Corps d'Etat sous la dénomination "MC BAT" ;

- de dératisation, désinsectisation et désinfection sous la dénomination "MONACO 3 D" ;

- et de nettoyage et d'entretien, sous la dénomination "MONTE-CARLO NETTOYAGE" en abrégé "MC NET",

consenti pour une durée de cinq années ayant commencé à courir le premier janvier deux mille pour se terminer le trente et un décembre deux mille quatre.

Aux termes de l'article 6 dudit contrat, il a été indiqué que M. CHAVANIS, pouvait céder le bénéfice de ce contrat après agrément préalable et exprès par l'Administration des Domaines du cessionnaire et de l'activité qu'il se propose d'exercer, le cessionnaire devant, en outre, obtenir l'avis favorable de toutes autorités et services administratifs pour son installation dans lesdits locaux.

Par lettre en date du vingt-huit janvier deux mille deux, l'Administrateur des Domaines a donné son accord pour transférer au profit de la "S.A.M. LA GENERALE DE CONSTRUCTION" la jouissance des locaux susvisés selon les conditions ci-après rappelées :

- M. CHAVANIS devra rester détenteur d'au moins soixante pour cent des actions, ce qui devra être attesté lors de chaque Assemblée Annuelle par le Commissaire aux Comptes ;

- en cas d'inexécution de cette condition, pour quelque cause que ce soit, il sera mis fin de plein droit et sans indemnité, à ce contrat, trois mois après une sommation de l'Administration des Domaines par lettre recommandée avec accusé de réception, de justifier cette détention de soixante pour cent des actions, restée sans effet ;

- toute cession d'action entre vifs n'ayant pas obtenu l'agrément préalable de l'Administration des Domaines entraînera la résiliation immédiate du contrat et ce sans indemnité ;

- en cas de décès de M. CHAVANIS, ses héritiers devront faire une demande d'agrément auprès de l'Administration des Domaines ;

- la redevance annuelle sera portée à TREIZE MILLE SEPT CENT VINGT EUROS (13.720 €) T.T.C. "valeur au 1<sup>er</sup> janvier 2002".

L'apporteur déclare en tant que de besoin transférer à la société anonyme monégasque, objet des présentes, le bénéfice de tous les droits qu'il peut tenir du contrat d'occupation susvisé.

### C. Origine de propriété

Les fonds de commerce, dont les éléments sont présentement apportés, appartiennent à M. CHAVANIS, apporteur, pour les avoir créés :

- le fonds de commerce d'entreprise générale tous corps d'état en l'année mille neuf cent quatre vingt douze, en suite de la délivrance d'un accusé de réception gouvernemental du premier avril mille neuf cent quatre vingt douze ;

- le fonds de commerce d'entreprise générale de peinture en l'année mille neuf cent quatre vingt quinze en suite de délivrance d'un accusé de réception gouvernemental du deux août mille neuf cent quatre vingt quinze ;

- le fonds de commerce de désinfection, dératisation et désinsectisation en l'année mille neuf cent quatre vingt seize, en suite de délivrance d'un accusé de réception gouvernemental du vingt-cinq juin mille neuf cent quatre vingt seize avec extension à l'activité de nettoyage et entretien de tous locaux en vertu d'un accusé de réception gouvernemental du quatre août mille neuf cent quatre vingt dix sept.

Etant ici précisé que M. CHAVANIS s'était marié avec Mme Catherine MULLER, à la Mairie de Paris (8<sup>ème</sup>), le quatorze février mille neuf cent quatre vingt douze, sous le régime de la séparation des biens, aux termes de leur contrat de mariage reçu par M<sup>e</sup> ALBUCHET, notaire à Paris, le trente janvier mille neuf cent quatre vingt douze, et que le Tribunal de Grande Instance de Nice, a, par jugement du quatre mars mille neuf cent quatre vingt seize, rectifié le vingt huit juin suivant, prononcé la séparation de corps entre lesdits époux.

### D. Charges et conditions de l'apport en nature.

Cet apport est effectué par M. CHAVANIS, sous les garanties ordinaires de fait et de droit en pareille matière, net de tout passif et, en outre, sous les conditions suivantes :

1<sup>o</sup>) La société aura la propriété et la jouissance des éléments du fonds de commerce sus-désignés et apportés, à compter du jour de sa constitution définitive.

2°) Elle prendra lesdits éléments de fonds de commerce apportés dans l'état où ils se trouveront lors de l'entrée en jouissance, sans pouvoir exercer aucun recours contre l'apporteur pour quelque cause ou motif que ce soit et, notamment, mauvais état ou usure de matériel.

3°) Elle exécutera toutes les charges et conditions qui résulteront des baux ou conventions relatifs à l'occupation des locaux dans lesquels est exploité le fonds, paiera exactement les loyers ou redevances et leurs augmentations éventuelles à leurs échéances et fera son affaire personnelle de la remise des locaux au propriétaire dans l'état où celui-ci sera en droit de l'exiger en fin de la convention d'occupation précaire ou de bail.

4°) Elle acquittera, à compter du jour de sa constitution définitive, tous impôts, taxes, et, généralement, toutes les charges quelconques ordinaires ou extraordinaires qui peuvent ou pourront grever ledit fonds.

Elle continuera les polices d'assurances contre l'incendie, le bris des glaces et autres risques, les abonnements à l'eau, au gaz, au téléphone, à l'électricité, les abonnements relatifs aux extincteurs contre l'incendie, acquittera toutes les primes et cotisations qui pourraient être dues de ce fait, le tout à ses risques et périls, de telle sorte que l'apporteur ne soit jamais inquiété ni recherché à ce sujet.

5°) Elle devra, à compter de la même époque, exécuter tous traités ou conventions relatifs à l'exploitation du fonds de commerce et sera subrogée dans tous les droits et obligations en résultant, à ses risques et périls, sans recours contre l'apporteur.

6°) Elle devra continuer les contrats de travail actuellement en cours et n'ayant pas fait l'objet d'une résiliation par l'apporteur.

Elle acquittera, à compter de l'entrée en jouissance, tous les salaires, défraiements, indemnités, cotisations à la Sécurité Sociale, afférents à ces contrats de travail.

7°) Elle devra également se conformer à toutes les lois et à tous décrets, règlements, arrêtés et usages concernant l'activité sociale et fera son affaire personnelle de toutes les autorisations qui pourraient être ou devenir nécessaires, le tout à ses risques et périls.

8°) Enfin, M. CHAVANIS, pour le cas où il existerait sur le fonds de commerce dont divers éléments sont présentement apportés des inscriptions de créancier nanti, devra justifier de la mainlevée desdites inscriptions et du paiement des créanciers éventuels dans un délai d'un mois à partir de la notification qui lui en serait faite à son domicile.

9°) Il déclare qu'il n'existe aucun obstacle d'ordre légal ou contractuel à la libre disposition des biens apportés.

#### E. Récapitulation et rémunération des apports

Les apports effectués à la société consistent en :

a) un apport en numéraire de SOIXANTE DIX MILLE EUROS (70.000 €) qui sera intégralement libéré en souscription.

Cet apport sera rémunéré par la création de SOIXANTE DIX actions de MILLE EUROS chacune, de valeur nominale, numérotée de UN à SOIXANTE DIX ;

b) un apport en nature des biens sus-désignés, effectué par M. CHAVANIS, évalué à DEUX CENT QUATRE VINGT MILLE EUROS (280.000 €) et qui sera rémunéré par la création et l'attribution à M. CHAVANIS de DEUX CENT QUATRE VINGTS actions de MILLE EUROS chacune de valeur nominale, numérotées de SOIXANTE ET ONZE à TROIS CENT CINQUANTE.

Ces actions représentatives d'apport en nature ne seront négociables que deux ans après la constitution définitive de la société.

#### ART. 6.

##### *Capital*

Le capital social est fixé à la somme de TROIS CENT CINQUANTE MILLE EUROS (350.000 €) divisé en TROIS CENT CINQUANTE actions de MILLE EUROS chacune de valeur nominale, numérotées de UN à TROIS CENT CINQUANTE.

##### Modifications du capital social

###### *a) Augmentation du capital social*

L'Assemblée Générale Extraordinaire est seule compétente pour décider une augmentation de capital.

Le capital existant doit être intégralement libéré avant toute augmentation de capital en numéraire. Il peut être procédé à une augmentation de capital en nature alors même que le capital existant n'est pas intégralement libéré.

Les actionnaires ont, proportionnellement au montant de leurs actions, un droit de préférence irréductible à la souscription des actions de numéraire émises pour réaliser une augmentation de capital. Ce droit est négociable pendant la période de souscription, dans les conditions et sous les réserves prévues dans les statuts, s'il provient d'une action elle-même négociable.

L'Assemblée Générale Extraordinaire qui décide de l'augmentation de capital peut supprimer ce droit préférentiel de souscription.

Les attributaires éventuels du droit de souscrire des actions nouvelles ne peuvent prendre part au vote supprimant en leur faveur le droit préférentiel de souscription. La majorité requise par cette décision est calculée après déduction des actions possédées par lesdits attributaires.

Les actionnaires peuvent également renoncer individuellement à leur droit préférentiel de souscription.

L'Assemblée Générale Extraordinaire qui décide l'augmentation peut aussi décider que les actions non souscrites à titre irréductible seront attribuées à ceux des souscripteurs à titre irréductible qui auront également souscrit, à titre réductible, un nombre d'actions supérieur à celui auquel ils pouvaient prétendre.

L'attribution sera faite à proportion des droits de souscription irréductibles dont ils disposent et dans la limite de leur demande.

#### *b) Réduction du capital social*

L'Assemblée Générale Extraordinaire des actionnaires peut aussi décider la réduction du capital social notamment pour cause de pertes, le tout dans les limites et sous les réserves prévues par la loi. En aucun cas, la réduction de capital ne peut porter atteinte à l'égalité entre actionnaires.

### ART. 7.

#### *Forme des actions*

Les actions sont obligatoirement nominatives.

Elles doivent être créées matériellement dans les trois mois de la constitution définitive de la société.

Les titres provisoires ou définitifs d'actions sont extraits d'un registre à souches, numérotés, frappés du timbre de la société et munis de la signature de deux administrateurs, l'une de ces deux signatures pouvant être imprimée ou apposée au moyen d'une griffe. Outre l'immatricule, ils mentionnent le nombre d'actions qu'ils représentent.

La propriété des actions nominatives est établie par une inscription sur les registres de la société.

Leur transmission s'opère en vertu d'un transfert inscrit sur lesdits registres. Ce transfert est signé par le cédant et le cessionnaire ou leur fondé de pouvoir respectif.

#### *Restriction au transfert des actions*

a) Les actions sont librement transmissibles ou cessibles entre actionnaires.

b) Sauf en cas de transmission par voie de succession, de liquidation de communauté de biens entre époux ou de cession à titre onéreux ou gratuit, soit à un conjoint, soit à toute personne liée au cédant par un lien de parenté jusqu'au deuxième degré inclus, soit à une personne nommée Administrateur dans la limite du nombre des actions nécessaires à l'exercice de sa fonction, les actions ne peuvent être cédées ou transmises à des personnes physiques ou morales n'ayant pas la qualité d'actionnaire et ne remplissant pas les conditions ci-dessus énoncées, qu'autant que ces personnes auront été préalablement agréées par le Conseil d'Administration qui n'a, en aucun cas, à faire connaître les motifs de son agrément ou de son refus.

A cet effet, une demande d'agrément indiquant les nom, prénoms, adresse (ou dénomination, forme juridique et siège s'il s'agit d'une personne morale) du cessionnaire, le nombre d'actions dont la cession est envisagée, le prix et les modalités de paiement, les nom, prénom et adresse de l'expert choisi en cas de recours à la procédure de détermination du prix ci-après visée et un domicile élu en Principauté de Monaco, est notifiée par lettre recommandée par l'actionnaire cédant au Président du Conseil d'Administration de la Société, au siège social.

A cette demande doivent être joints le certificat d'inscription des actions à transmettre et un bordereau de transfert pour permettre, le cas échéant, au Conseil d'Administration de régulariser la cession, en cas de non agrément et de désignation du cessionnaire par le Conseil d'Administration ainsi qu'il sera dit ci-après.

Le Conseil d'Administration doit faire connaître, au cédant, au domicile élu dans sa demande, dans le délai d'un mois à compter de la réception de celle-ci, s'il agrée ou non le cessionnaire proposé.

A défaut d'agrément, le Conseil d'Administration doit également indiquer s'il accepte le prix proposé.

Si le Conseil d'Administration n'a pas notifié sa décision au cédant dans le mois du jour de la réception de sa demande, l'agrément est réputé acquis et la cession peut intervenir.

Si le cessionnaire proposé n'est pas agréé, l'actionnaire ayant fait part de son intention de céder pourra revenir sur cette décision et conserver ses actions, en notifiant par lettre recommandée avec accusé de réception sa décision au Président du Conseil d'Administration dans les dix jours de la notification à lui faite du refus d'agrément.

Dans le cas où l'actionnaire persisterait dans son intention de céder les actions indiquées dans la demande d'agrément, le Conseil d'Administration sera tenu, dans le mois de l'expiration de ce délai de dix jours ou de la réception de la réponse de l'actionnaire confir-

mant son intention de céder les actions concernées, de faire acquérir lesdites actions par les personnes physiques ou morales qu'il désignera et ce, moyennant un prix qui, sauf entente entre les intéressés, sera déterminé par deux experts nommés, l'un par le cédant, et l'autre par le Conseil d'Administration, étant entendu que ces experts, s'il y a lieu, s'en adjoindront un troisième qui statuera en dernier ressort et qu'en cas de refus par l'une des parties de désigner son expert ou si les experts désignés ne peuvent s'entendre pour la désignation d'un troisième expert, il sera procédé à cette ou ces désignations par M. le Président du Tribunal de Première Instance de Monaco, à la requête de la partie la plus diligente.

Si à l'expiration du délai d'un mois à lui accordé ci-dessus, l'achat de l'intégralité des actions à céder n'était pas effectivement réalisé par le (ou les) cessionnaire(s) proposé(s) par le Conseil d'Administration, l'agrément à la cession souhaitée par le cédant serait alors considéré comme donné.

c) Les dispositions qui précèdent sont applicables à tous les cas de cession, même aux adjudications publiques en vertu d'ordonnance de justice ou autrement, ainsi qu'aux transmissions par voie de donation et aux mutations par décès.

Les adjudicataires, ainsi que les héritiers et les légataires, doivent, dans les trois mois de l'adjudication ou du décès, informer le Président du Conseil d'Administration, par lettre recommandée de la transmission opérée à leur profit. De même, en cas de donation, le donateur doit notifier son intention au Président du Conseil d'Administration par lettre recommandée, avec indication des nom, prénoms, qualité et domicile du donataire éventuel, ainsi que le nombre d'actions sur lequel porterait la donation.

Le Conseil d'Administration est alors tenu, dans le délai d'un mois de la réception de la lettre recommandée prévue au paragraphe précédent, de statuer sur l'agrément du bénéficiaire de la transmission d'actions.

A défaut d'agrément, les adjudicataires, héritiers et légataires, ainsi que le donataire, si le donateur ne renonce pas à son projet de donation, sont soumis au droit de préemption des personnes physiques ou morales désignées par le Conseil d'Administration, de la manière, dans les conditions de délais et moyennant un prix fixé ainsi qu'il est dit au paragraphe b) ci-dessus, ce prix étant toutefois, en cas d'adjudication, celui auquel cette adjudication aura été prononcée.

S'il n'a pas été usé du droit de préemption par le Conseil d'Administration, ou si l'exercice de ce droit n'a pas absorbé la totalité des actions faisant l'objet de la mutation, les adjudicataires, donataires, héritiers et légataires, bien que non agréés, demeureront définitivement propriétaires des actions à eux transmises.

d) Dans les divers cas ci-dessus prévus, le transfert des actions au nom du ou des cessionnaires pourra être régularisé d'office par le Conseil d'Administration, sans qu'il soit besoin de la signature du cédant.

#### ART. 8.

##### *Droits et obligations attachés aux actions*

La possession d'une action emporte, de plein droit, adhésion aux statuts de la société et soumission aux décisions régulières du Conseil d'Administration et des Assemblées Générales. Les droits et obligations attachés à l'action suivent le titre dans quelque main qu'il passe.

Chaque action donne droit à une part proportionnelle dans la propriété de l'actif social et elle participe aux bénéfices sociaux dans la proportion indiquée ci-après.

Les actions sont indivisibles et la société ne reconnaît qu'un seul propriétaire pour chaque action.

Tous les copropriétaires indivis d'une action, ou tous les ayants droit à n'importe quel titre, même usufruitiers et nus-propriétaires, sont tenus de se faire représenter auprès de la société par une seule et même personne.

Les représentants ou créanciers d'un actionnaire ne peuvent, sous aucun prétexte, provoquer l'apposition des scellés sur les biens et valeurs de la société, ni en demander le partage ou la licitation. Ils sont tenus de s'en rapporter aux inventaires sociaux et aux délibérations de l'Assemblée Générale.

### TITRE III

#### ADMINISTRATION DE LA SOCIETE

#### ART. 9.

##### *Composition*

La société est administrée par un Conseil composé de deux membres au moins et cinq au plus, pris parmi les actionnaires et nommés par l'Assemblée Générale Ordinaire.

#### ART. 10.

##### *Action de garantie*

Les administrateurs doivent être propriétaires chacun de cinq actions.

#### ART. 11.

##### *Durée des fonctions*

La durée des fonctions des administrateurs est fixée par l'Assemblée Générale qui procède à leur nomination; cette durée est au maximum de six années, chaque année s'entendant de la période courue entre

deux Assemblées Générales Ordinaires annuelles consécutives. Les fonctions des Administrateurs prenant automatiquement fin, au plus tard à l'expiration d'un délai de six mois de la clôture du dernier exercice si l'Assemblée Générale Ordinaire annuelle n'a pas été tenue à cette date.

Tout membre sortant est rééligible.

Si un ou plusieurs sièges d'administrateurs deviennent vacants entre deux Assemblées Générales, par suite de décès ou de démission, le Conseil d'Administration peut procéder à une ou à des nominations à titre provisoire.

Les nominations d'administrateurs faites par le Conseil d'Administration sont soumises à la ratification de la plus prochaine Assemblée Générale Ordinaire.

A défaut de ratification, les délibérations prises et les actes accomplis antérieurement n'en demeurent pas moins valables.

#### ART. 12.

##### *Pouvoirs*

Le Conseil d'Administration aura les pouvoirs les plus étendus, sans limitation ni réserve, pour agir au nom de la société et faire toutes les opérations relatives à son objet.

Le Conseil peut déléguer les pouvoirs qu'il jugera convenables à un ou plusieurs de ses membres ou à un ou plusieurs directeurs, associés ou non, pour l'administration courante de la société et pour l'exécution des décisions du Conseil d'Administration.

Tous les actes engageant la société, autorisés par le Conseil, ainsi que le retrait des fonds et valeurs, les mandats sur les banquiers, débiteurs et dépositaires, et les souscriptions, avals, acceptations, endos ou acquits d'effets de commerce, doivent porter la signature de deux administrateurs, dont celle du Président du Conseil d'Administration, à moins d'une délégation de pouvoirs par le Conseil d'Administration à un administrateur, un directeur ou tout autre mandataire.

#### ART. 13.

##### *Délibérations du Conseil*

Le Conseil se réunit au siège social sur convocation de son Président ou de deux administrateurs aussi souvent que l'intérêt de la société l'exige.

Les convocations sont faites au moyen d'une lettre remise contre émargement ou adressée sous forme recommandée à chacun des administrateurs, huit jours avant la réunion et mentionnant l'ordre du jour de celle-ci.

Toutefois, le Conseil peut se réunir sur convocation verbale et l'ordre du jour peut n'être fixé que lors de

la réunion, si tous les administrateurs en exercice sont présents à cette réunion.

La validité des délibérations est subordonnée :

a) sur convocation verbale à la présence effective de la totalité des administrateurs.

b) sur convocation écrite à la présence ou représentation de plus de la moitié des administrateurs sans que le nombre des administrateurs présents puisse jamais être inférieur à deux.

Tout administrateur peut donner pouvoir à l'un de ses collègues de le représenter à une séance du Conseil mais chaque administrateur ne peut représenter qu'un seul de ses collègues.

Les délibérations sont prises à la majorité des voix des membres présents ou représentés, chaque administrateur présent disposant d'une voix et au plus de celle d'un seul de ses collègues.

Les délibérations sont constatées par des procès-verbaux, inscrits sur un registre spécial et signés par les administrateurs.

Les copies ou extraits de ces procès-verbaux sont certifiés par deux administrateurs ou un administrateur-délégué.

#### TITRE IV

##### *COMMISSAIRES AUX COMPTES*

#### ART. 14.

L'Assemblée Générale nomme deux Commissaires aux Comptes, conformément à la loi n° 408 du 20 janvier 1945.

#### TITRE V

##### *ASSEMBLEES GENERALES*

#### ART. 15.

##### *Convocation*

Les Assemblées Générales sont convoquées par le Conseil d'Administration ou à défaut, par les Commissaires aux Comptes.

Le Conseil d'Administration est tenu de convoquer extraordinairement l'Assemblée Générale dans le mois de la demande qui lui en est faite par des actionnaires représentant au moins un dixième du capital social.

Les convocations sont faites par insertion dans le "Journal de Monaco" ou par lettre recommandée avec avis de réception, quinze jours au moins avant la tenue de l'Assemblée.

Toutefois, dans le cas où toutes les actions sont représentées, et sauf dispositions impératives de la loi, toutes Assemblées Générales peuvent avoir lieu sans convocation préalable.



## ART. 16.

*Procès-verbaux  
Registre des délibérations*

Les décisions des Assemblées sont constatées par des procès-verbaux inscrits sur un registre spécial et signés par les membres du bureau.

Une feuille de présence mentionnant les nom et domicile de chacun des actionnaires et le nombre d'actions dont il est titulaire, émargée par l'actionnaire ou son représentant et certifiée par le bureau de l'Assemblée est annexée au procès-verbal.

Elle doit être communiquée à tout actionnaire requérant.

Les copies ou extraits de ces procès-verbaux sont certifiés par deux administrateurs, ou un administrateur-délégué.

## ART. 17.

*Assemblée Générale Ordinaire et Extraordinaire*

L'Assemblée Générale Ordinaire est réunie au moins une fois l'an, dans les six mois de la clôture de l'exercice social, pour statuer sur les comptes de l'exercice. Elle entend et examine les rapports du Conseil d'Administration sur les affaires sociales et des Commissaires aux Comptes sur la situation de la société, sur le bilan et sur les comptes présentés par les administrateurs. Elle discute, approuve, rejette ou modifie les comptes ; elle statue sur la répartition et l'affectation du résultat en se conformant aux dispositions statutaires et légales.

Elle nomme ou révoque les Administrateurs et les Commissaires aux Comptes. Elle confère au Conseil d'Administration les autorisations nécessaires et délibère sur toutes les propositions portées à l'ordre du jour qui ne sont pas de la compétence de l'Assemblée Générale Extraordinaire.

L'Assemblée Générale Extraordinaire se prononce sur toutes modifications statutaires.

Dans toutes les Assemblées Ordinaires ou Extraordinaires et sauf dispositions impératives de la loi imposant des majorités supérieures, les décisions sont prises à la majorité des voix des actionnaires présents ou représentés.

Les décisions de l'Assemblée Générale prises conformément à la loi et aux statuts obligent tous les actionnaires même absents, dissidents ou incapables.

## ART. 18.

*Composition, tenue et pouvoirs des Assemblées*

Il n'est pas dérogé au droit commun pour toutes autres questions touchant la composition, la tenue et les pouvoirs des Assemblées, non déterminées par les dispositions ci-dessus.

## TITRE VI

*ANNEE SOCIALE - REPARTITION  
DES BENEFICES*

## ART. 19.

*Année sociale*

L'année sociale commence le 1<sup>er</sup> janvier et finit le 31 décembre.

Par exception, le premier exercice comprendra la période écoulée du jour de la constitution définitive de la société jusqu'au 31 décembre 2002.

## ART. 20.

*Affectation des résultats*

Les produits nets de chaque exercice, déduction faite des frais généraux et autres charges de la société, y compris tous amortissements et provisions, constituent les bénéfices nets ou les pertes nettes de l'exercice.

Sur les bénéfices nets de chaque exercice, diminués, le cas échéant, des pertes antérieures, il est tout d'abord prélevé cinq pour cent (5 %) au moins pour constituer le fonds de réserve ordinaire ; ce prélèvement cesse d'être obligatoire lorsque le fonds de réserve atteint le dixième du capital social ; il reprend son cours lorsque, pour une cause quelconque, la réserve ordinaire est descendue au-dessous de ce dixième.

Le solde est à la disposition de l'Assemblée Générale, laquelle, sur la proposition du Conseil d'Administration, pourra l'affecter, soit à l'attribution d'un tantième aux administrateurs, d'un dividende aux actions, soit à la constitution d'un ou de plusieurs fonds de réserves extraordinaires, généraux ou spéciaux, dont elle règle l'affectation ou l'emploi, soit le reporter à nouveau en totalité ou en partie.

L'Assemblée Générale Ordinaire a pouvoir, à tout moment, de procéder à une distribution de dividendes par prélèvement sur les réserves ou sur le report à nouveau à condition que le fonds social soit au moins égal au capital social.

Hors le cas de réduction du capital, aucune distribution ne peut être faite aux actionnaires lorsque le fonds social est ou deviendrait, à la suite de celle-ci, inférieur au montant du capital augmenté de la réserve statutaire.

La perte, s'il en existe, est après l'approbation des comptes par l'Assemblée Générale, inscrite à un compte spécial pour être imputée sur les bénéfices des exercices ultérieurs jusqu'à extinction.

## TITRE VII

## DISSOLUTION - LIQUIDATION

## ART. 21.

*Perte des trois/quarts du capital social*

En cas de perte des trois/quarts du capital social, les administrateurs ou, à défaut, les Commissaires aux Comptes, sont tenus de provoquer la réunion d'une Assemblée Générale Extraordinaire à l'effet de se prononcer sur la question de savoir s'il y a lieu de dissoudre la société.

## ART. 22.

*Dissolution – Liquidation*

A l'expiration de la société ou en cas de dissolution anticipée, l'Assemblée Générale règle, sur la proposition du Conseil d'Administration, le mode de liquidation et nomme un ou plusieurs liquidateurs dont elle détermine les pouvoirs.

La nomination des liquidateurs met fin aux fonctions des administrateurs, mais la société conserve sa personnalité durant tout le cours de sa liquidation.

Spécialement, l'Assemblée Générale régulièrement constituée conserve, pendant la liquidation, les mêmes attributions que durant le cours de la société et elle confère notamment aux liquidateurs tous pouvoirs spéciaux, approuve les comptes de la liquidation et donne quitus aux liquidateurs. Elle est présidée par les liquidateurs ; en cas d'absence du ou des liquidateurs, elle élit elle-même son Président.

Les liquidateurs ont pour mission de réaliser, même à l'amiable, tout l'actif de la société et d'éteindre son passif.

## TITRE VIII

## CONTESTATION

## ART. 23.

Toutes contestations qui peuvent s'élever pendant le cours de la société, ou de sa liquidation, soit entre les actionnaires et la société, soit entre les actionnaires eux-mêmes, au sujet des affaires sociales, sont jugées conformément à la loi et soumises à la juridiction des Tribunaux compétents de la Principauté de Monaco.

A cet effet, en cas de contestation, tout actionnaire doit faire élection de domicile à Monaco dans le ressort du siège social et toutes assignations et significations sont régulièrement délivrées à ce domicile.

Pour le cas, toutefois, où l'actionnaire aurait omis de faire élection de domicile en Principauté, les assignations et significations seront valablement faites au Parquet de M. le Procureur Général près la Cour d'Appel de Monaco.

## TITRE IX

CONDITIONS DE LA CONSTITUTION  
DE LA PRESENTE SOCIETE

## ART. 24.

La présente société ne sera définitivement constituée qu'après :

que les présents statuts auront été approuvés et la société autorisée par Arrêté de S.E.M. le Ministre d'Etat de la Principauté de Monaco et le tout publié dans le "Journal de Monaco" ;

et que toutes les formalités légales et administratives auront été remplies.

## ART. 25.

Pour faire publier les présents statuts et tous actes et procès-verbaux relatifs à la constitution de la présente société, tous pouvoirs sont donnés au porteur d'une expédition ou d'un extrait de ce document.

II. – Ladite société a été autorisée et ses statuts ont été approuvés par Arrêté de S.E.M. le Ministre d'Etat de la Principauté de Monaco, en date du 2 janvier 2003.

III. – Le brevet original desdits statuts portant mention de leur approbation ainsi qu'une Ampliation dudit arrêté ministériel d'autorisation, ont été déposés, au rang des minutes de M<sup>e</sup> H. REY, notaire susnommé, par acte du 31 janvier 2003.

Monaco, le 14 mars 2003.

*Le Fondateur.*

Etude de M<sup>e</sup> Henry REY

Notaire

2, rue Colonel Bellando de Castro – Monaco

**“S.A.M. LA GENERALE DE  
CONSTRUCTION”**

**en abrégé “S.A.M. L.G.C.”**

(Société Anonyme Monégasque)

Conformément aux dispositions de l'ordonnance-loi n° 340 sur les sociétés par actions, il est donné avis que les expéditions des actes ci-après :

1°) Statuts de la société anonyme monégasque dénommée “S.A.M. LA GENERALE DE CONSTRUCTION” en abrégé “S.A.M. L.G.C.”, au capital de 350.000 € et avec siège social 9, rue Plati, à

Monaco, reçus, en brevet, par le notaire soussigné, le 7 février 2003, et déposés au rang de ses minutes par acte en date du 31 janvier 2003 ;

2°) Déclaration de souscription et de versement de capital faite par le fondateur, suivant acte reçu, en minute, par le notaire soussigné, le 31 janvier 2003 ;

3°) Délibération de la Première Assemblée Générale Constitutive tenue le 31 janvier 2003 et déposée avec les pièces annexes au rang des minutes du notaire soussigné, par acte du même jour ;

4°) Délibération de la Deuxième Assemblée Générale Constitutive tenue le 5 mars 2003 et déposée avec les pièces annexes au rang des minutes du notaire soussigné, par acte du même jour,

ont été déposées le 14 mars 2003 au Greffe Général de la Cour d'Appel et des Tribunaux de la Principauté de Monaco.

Monaco, le 14 mars 2003.

Signé : H. REY.

Etude de M<sup>e</sup> Henry REY  
Notaire

2, rue Colonel Bellando de Castro - Monaco

**“S.A.M. LA GENERALE  
DE CONSTRUCTION”**  
en abrégé **“S.A.M. L.G.C.”**  
(Société Anonyme Monégasque)

**APPORT D'ELEMENTS DE FONDS  
DE COMMERCE**

*Première Insertion*

Aux termes de l'article 5 des statuts de la société anonyme monégasque dénommée “S.A.M. LA GENERALE DE CONSTRUCTION” en abrégé “S.A.M. L.G.C.”, au capital de 350.000 € et avec siège social 9, rue Plati, à Monaco,

M. Stéphane CHAVANIS, entrepreneur en bâtiment, domicilié 9, rue Plati, à Monaco, a fait apport à ladite société d'éléments des fonds de commerce :

- d'entreprise générale tous corps d'état connu sous les noms de “MC BAT” et “MONACO CLOISONS” ;

- d'entreprise générale de peinture connu sous le nom de “MONACO PEINTURE” ;

- de désinfection, dératisation et désinsectisation, nettoyage et entretien de tous locaux connu sous le nom de “MONACO 3 D” et “MONTE-CARLO NETTOYAGE” en abrégé “MC NET” ;

qu'il exploite 9, rue Plati, à Monaco.

Oppositions, s'il y a lieu, au siège du fonds dans les dix jours de la deuxième insertion.

Monaco, le 14 mars 2002.

Signé : H. REY.

Etude de M<sup>e</sup> Henry REY  
Notaire

2, rue Colonel Bellando de Castro - Monaco

**“S.A.M. TELENOTE”**  
(Nouvelle dénomination :  
**“DYLOG S.A.M.”**)

**MODIFICATION AUX STATUTS**

I. - Aux termes d'une Assemblée Générale Extraordinaire du 17 octobre 2002, les actionnaires de la société anonyme monégasque “S.A.M. TELENOTE” (dont la nouvelle dénomination doit devenir “DYLOG S.A.M.”) ayant son siège 7, rue du Gabian, à Monaco ont décidé de modifier l'article 1<sup>er</sup> (dénomination sociale) in fine des statuts qui devient :

“Article 1<sup>er</sup>”

.....  
“Cette société prend la dénomination de “DYLOG S.A.M.”.

II. - Les résolutions prises par l'Assemblée susvisée, ont été approuvées par Arrêté Ministériel du 30 janvier 2003.

III. - Le procès-verbal de ladite Assemblée et une Ampliation de l'arrêté ministériel, précité, ont été

déposés, au rang des minutes de M<sup>e</sup> REY, le 6 mars 2003.

IV. – Une expédition de l'acte précité, a été déposée au Greffe Général de la Cour d'Appel et des Tribunaux de Monaco, le 14 mars 2003.

Monaco, le 14 mars 2003.

Signé : H. REY.

Etude de M<sup>e</sup> Henry REY  
Notaire

2, rue Colonel Bellando de Castro - Monaco

**“BREZZO FRERES”**

(Société Anonyme Monégasque)

**AUGMENTATION ET REDUCTION  
DE CAPITAL  
MODIFICATIONS AUX STATUTS**

I. - Aux termes de deux Assemblées Générales Extraordinaires des 22 novembre et 21 décembre 2001, les actionnaires de la société anonyme monégasque “BREZZO FRERES”, ayant son siège 22, boulevard d'Italie, à Monte-Carlo, ont décidé d'augmenter le capital social à la somme de 3.750.000 F puis de le réduire à celle de 150.000 € et de modifier l'article 5 des statuts.

II. - Les résolutions prises par les Assemblées susvisées, ont été approuvées par arrêté ministériel du 14 mars 2002.

III. - Les procès-verbaux desdites Assemblées et une Ampliation de l'arrêté ministériel, précité, ont été déposés, au rang des minutes de M<sup>e</sup> REY, le 4 mars 2003.

IV. - La déclaration de souscription et de versement d'augmentation et de réduction de capital a été effectuée par le Conseil d'Administration suivant acte reçu par M<sup>e</sup> REY, le 4 mars 2003.

V. - L'Assemblée Générale Extraordinaire du 4 mars 2003 dont le procès-verbal a été déposé au rang des minutes de M<sup>e</sup> REY, le même jour, a constaté la réalisation définitive de l'augmentation, de la réduction de capital et la modification de l'article 5 des statuts qui devient :

“Article 5”

“Le capital social est fixé à la somme de CENT CINQUANTE MILLE EUROS (150.000 Euros), divisé en 5.000 actions de TRENTE EUROS (30 €) chacune, entièrement libérées.”

VI. - Une expédition de chacun des actes précités a été déposée au Greffe Général de la Cour d'Appel et des Tribunaux de Monaco, le 14 mars 2003.

Monaco, le 14 mars 2003.

Signé : H. REY.

Etude de M<sup>e</sup> Henry REY  
Notaire

2, rue Colonel Bellando de Castro - Monaco

SOCIETE EN COMMANDITE SIMPLE  
**“S.C.S. Christophe SAGUATO  
ET CIE”**

Extrait publié en conformité des articles 49 et suivants du Code de Commerce

Suivant acte reçu par le notaire soussigné, le 26 novembre 2002, M. Christophe SAGUATO domicilié 1, rue de la Colle, à Monaco, célibataire, en qualité d'associé commandité,

Et deux associés commanditaires,

ont constitué entre eux, une société en commandite simple ayant pour objet :

- la vente au détail de meubles de cuisine et de décoration ;
- l'agencement de cuisines ;
- l'installation de placards, d'ameublement et d'aménagement intérieur sur mesure ;
- la décoration d'appartements.

Et plus généralement, toutes les opérations financières, commerciales, industrielles, civiles, mobilières et immobilières pouvant se rapporter directement à l'objet social ci-dessus ou de nature à favoriser le développement du patrimoine social.

La raison sociale est "S.C.S. Christophe SAGUATO ET CIE" et la dénomination commerciale est "CUISINE 2000".

La durée de la société est de 50 années, à compter du 14 février 2003.

Le siège social est fixé 1, avenue de la Madone, à Monaco.

Le capital social, fixé à la somme de 455.000 euros, est divisé en 4.550 parts sociales de 100 euros chacune, attribuées à concurrence de :

- 50 parts numérotées de 1 à 50 à M. Christophe SAGUATO ;

- 4.499 parts numérotées de 51 à 4.549 au premier associé commanditaire ;

- et 1 part numérotée 4.550 au deuxième associé commanditaire.

La société sera gérée et administrée par M. Christophe SAGUATO avec les pouvoirs tels que prévus aux statuts sociaux.

En cas de décès d'un associé, la société ne sera pas dissoute.

Une expédition dudit acte a été déposée au Greffe Général des Tribunaux de Monaco pour y être affichée conformément à la loi, le 12 mars 2003.

Monaco, le 14 mars 2003.

Signé : H. REY.

Etude de M<sup>e</sup> Henry REY

Notaire

2, rue Colonel Bellando de Castro - Monaco

SOCIETE EN COMMANDITE SIMPLE  
**"S.C.S. Christophe SAGUATO  
 ET CIE"**

**APPORT DE FONDS DE COMMERCE**

*Première Insertion*

Aux termes d'un acte reçu par le notaire soussigné, le 26 novembre 2002, contenant établissement des statuts de la société en commandite simple devant exister sous la raison sociale "S.C.S. Christophe SAGUATO ET CIE"

et la dénomination commerciale "CUISINE 2000", M. Yves SAGUATO, domicilié 1, rue de la Colle, à Monaco a apporté à ladite société un fonds de commerce de vente au détail de meubles, avec agencement de cuisines et de décoration, exploité, 1, avenue de la Madone, à Monaco, connu sous le nom de "CUISINE 2000".

Oppositions, s'il y a lieu, au siège du fonds dans les dix jours de la deuxième insertion.

Monaco, le 14 mars 2003.

Signé : H. REY.

## **S.C.S. MOATI et Compagnie**

(Société en Commandite Simple)

### **MODIFICATION AUX STATUTS**

Extrait publié en conformité des articles 49 et suivants du Code de Commerce

Aux termes de deux actes sous seings privés des 17 septembre 2002 et 9 janvier 2003 les associés de la SCS MOATI et Cie ont décidé l'extension de l'objet social, approuvée par arrêté de S.E.M. le Ministre d'Etat en date du 31 janvier 2003.

L'extension dudit article est désormais libellée comme suit :

"les pierres précieuses, la conception, le développement et la distribution de bijoux ; l'expertise diamantaire ; la création, le dépôt, l'acquisition, l'exploitation, la concession et la cession de marques, licences, dessins et modèles, procédés et brevets concernant les activités déployées par la société et accessoirement, l'organisation de salons, foires et expositions se rapportant à l'activité."

Une expédition desdits actes a été déposée au Greffe Général des Tribunaux de Monaco pour y être affichée conformément à la loi, le 10 mars 2003.

Monaco, le 14 mars 2003.

**S.A.M. "SOCIETE  
MEDITERRANEENNE  
D'ETUDES ET DE TRAVAUX"  
S.M.E.T.**

**AVIS D'INFORMATION**

Par ordonnance de M. le Président du Tribunal de Première Instance de Monaco, en date du 31 janvier 2003, M. Christian BOISSON, Expert-Comptable, sis 13, avenue des Castelans à Monaco, a été désigné en qualité d'administrateur ad hoc de la société en liquidation dénommée "SOCIETE MEDITERRANEENNE D'ETUDES ET DE TRAVAUX", S.M.E.T., dont le siège social était situé 27, boulevard Albert 1er à Monaco, pour représenter la société et recevoir notamment tous actes utiles dans le cadre de la procédure ayant donné lieu à un jugement du Tribunal de Grande Instance de Nice, 4ème chambre, en date du 1er juillet 2002. La signification dudit jugement lui a été délivrée en date du 26 février 2003 ; le délai d'appel est de UN MOIS, augmenté de DEUX MOIS pour délai légal de distance, à compter de la date de signification.

La présente publication a notamment pour effet, pour toute personne qui aurait un intérêt à agir, à se faire connaître auprès de l'Administrateur judiciaire dans les quinze jours de la présente.

Monaco, le 14 mars 2003.

**AGENCE EUROPEENNE DE  
DIFFUSION IMMOBILIERE  
"AGEDI"**

Société Anonyme Monégasque

Au capital de 2.250.000 €

Siège social : 9, boulevard des Moulins - Monte-Carlo

**AVIS DE CONVOCATION**

Les actionnaires de la société anonyme monégasque dénommée "Agence Européenne de Diffusion Immobilière", en abrégé "AGEDI", au capital de 2.250.000 euros, dont le siège social est 9, boulevard des Moulins à Monte-Carlo, sont convoqués en Assemblée Générale Ordinaire le 4 avril 2003, à 11 heures, au Cabinet de M. Claude TOMATIS, 7, rue de l'Industrie à Monaco, à l'effet de délibérer sur l'ordre du jour suivant :

– Lecture du bilan et du compte de pertes et profits

de l'exercice clos le 31 décembre 2002 ;

– Lecture des rapports respectifs du Conseil d'Administration et des Commissaires aux Comptes ;

– Approbation des comptes, affectation des résultats, quitus aux Administrateurs ;

– Renouvellement de l'autorisation prévue à l'article 23 de l'ordonnance souveraine du 5 mars 1895 ;

– Questions diverses.

Le Conseil d'Administration.

**SAM "INDUSTRIE  
ELECTROCHIMIQUE ET  
ELECTRONIQUE"  
"IEC ELECTRONIQUE"**

Société Anonyme Monégasque

Au capital de 222.000 €

Siège social : 3, rue de l'Industrie - Monaco

**AVIS DE CONVOCATION**

Les actionnaires de la société anonyme monégasque dénommée "IEC ELECTRONIQUE", sont convoqués en Assemblée Générale Annuelle le vendredi 4 avril 2003, à 10 heures 30, au siège social de la société, afin de statuer sur l'ordre du jour suivant :

– Lecture et approbation du rapport de gestion du Conseil d'Administration sur les résultats de l'exercice social clos le 31 décembre 2002 ;

– Lecture et approbation du rapport des Commissaires aux comptes sur le même exercice ;

– Approbation des comptes et affectation du résultat ;

– Quitus à donner aux Administrateurs ;

– Quitus à donner à un Administrateur démissionnaire ;

– Autorisation à donner aux Administrateurs en conformité de l'article 23 de l'ordonnance souveraine du 5 mars 1895 ;

– Fixation des honoraires des Commissaires aux Comptes ;

– Questions diverses.

Le Conseil d'Administration.

FONDS COMMUNS DE PLACEMENT  
VALEUR LIQUIDATIVE

Ordonnance Souveraine n° 9.867 du 26 juillet 1990.

| Dénomination FCP   | Date d'agrément | Société de gestion                 | Dépositaire à Monaco                        | Valeur liquidative au 7 mars 2003 |
|--|-----------------|------------------------------------|---|-----------------------------------|
| Monaco Patrimoine  | 26.09.1988      | Compagnie Monégasque de Gestion    | C.M.B.                                      | 2.760,90 EUR                      |
| Lion Invest Monaco   | 17.10.1988      | Crédit Lyonnais European Funds     | Crédit Lyonnais                             | 4.320,33 EUR                      |
| Azur Sécurité - Part "C"   | 18.10.1988      | Barclays Gestion S.N.C.            | Barclays Bank PLC                           | 6.653,43 EUR                      |
| Azur Sécurité - Part "D"   | 18.10.1988      | Barclays Gestion S.N.C.            | Barclays Bank PLC                           | 5.375,42 EUR                      |
| Monaco valeurs   | 30.01.1989      | Somoval S.A.M.                     | Société Générale                            | 360,19 EUR                        |
| Americazur   | 06.01.1990      | Barclays Gestion S.N.C.            | Barclays Bank PLC                           | 17.095,84 USD                     |
| Caixa Actions Françaises   | 20.11.1991      | Caixa Investment Management S.A.M. | Sté Monégasque de Banque Privée             | 212,96 EUR                        |
| Monactions   | 15.02.1992      | M.M.S. Gestion S.A.M.              | Banque Privée Fideuram Wargny               | 459,46 EUR                        |
| CFM Court Terme Euro   | 08.04.1992      | B.P.G.M.                           | C.F.M.                                      | 242,18 EUR                        |
| Monaco Plus-Value  | 31.01.1994      | Compagnie Monégasque de Gestion    | C.M.B.                                      | 1.148,91 EUR                      |
| Monaco Expansion Euro  | 31.01.1994      | Compagnie Monégasque de Gestion    | C.M.B.                                      | 4.357,57 EUR                      |
| Monaco Expansion USD   | 30.09.1994      | Compagnie Monégasque de Gestion    | C.M.B.                                      | 4.437,66 USD                      |
| Monaco Court Terme   | 30.09.1994      | Compagnie Monégasque de Gestion    | C.M.B.                                      | 4.148,03 EUR                      |
| Gothard Court Terme  | 27.02.1996      | SAM Gothard Gestion Monaco         | Banque du Gothard                           | 952,96 EUR                        |
| Monaco Recherche sous l'égide de la Fondation Princesse Grace 15     | 27.02.1996      | SAM Gothard Gestion Monaco         | Banque du Gothard                           | 1.909,73 EUR                      |
| Capital Obligations Europe   | 16.01.1997      | M.M.S. Gestion S.A.M.              | Martin Maurel Sella<br>Banque Privée Monaco | 3.401,65 EUR                      |
| Capital Sécurité   | 16.01.1997      | M.M.S. Gestion S.A.M.              | Martin Maurel Sella<br>Banque Privée Monaco | 1.830,44 EUR                      |
| Monaco Recherche sous l'égide de la Fondation Princesse Grace 30     | 30.10.1997      | SAM Gothard Gestion Monaco         | Banque du Gothard                           | 2.680,06 EUR                      |
| Monaco Recherche sous l'égide de la Fondation Princesse Grace - USD  | 09.03.1998      | SAM Gothard Gestion Monaco         | Banque du Gothard                           | 4.726,58 USD                      |
| Monaco Patrimoine Sécurité Euro                                      | 19.06.1998      | Compagnie Monégasque de Gestion    | C.M.B.                                      | 1.122,99 EUR                      |
| Monaco Patrimoine Sécurité USD                                       | 19.06.1998      | Compagnie Monégasque de Gestion    | C.M.B.                                      | 1.028,26 USD                      |
| Monaction Europe   | 19.06.1998      | Compagnie Monégasque de Gestion    | C.M.B.                                      | 786,10 EUR                        |
| Monaction International  | 19.06.1998      | Compagnie Monégasque de Gestion    | C.M.B.                                      | 564,88 USD                        |
| Monaco Recherche sous l'égide de la Fondation Princesse Grace 30 BIS | 06.08.1998      | SAM Gothard Gestion Monaco         | Banque du Gothard                           | 2.436,60 EUR                      |
| Gothard Actions  | 25.09.1998      | SAM Gothard Gestion Monaco         | Banque du Gothard                           | 2.243,56 EUR                      |
| CFM Court Terme Dollar   | 31.05.1999      | B.P.G.M.                           | C.F.M.                                      | 1.140,94 USD                      |
| Monaco Recherche sous l'égide de la Fondation Princesse Grace 50     | 29.06.1999      | SAM Gothard Gestion Monaco         | Banque du Gothard                           | 2.199,44 EUR                      |
| Monaco Recherche sous l'égide de la Fondation Princesse Grace 15 BIS | 09.07.1999      | SAM Gothard Gestion Monaco         | Banque du Gothard                           | 2.872,99 EUR                      |
| Gothard Trésorerie Plus  | 15.12.1999      | SAM Gothard Gestion Monaco         | Banque du Gothard                           | 1.102,24 EUR                      |
| HSBC Republic Monaco Patrimoine                                      | 05.07.2000      | E.F.A.E.                           | HSBC Republic Bank (Monaco) S.A.            | 139,30 EUR                        |
| CFM Equilibre  | 19.01.2001      | Monaco Gestion FCP                 | C.F.M.                                      | 822,43 EUR                        |
| CFM Prudence   | 19.01.2001      | Monaco Gestion FCP                 | C.F.M.                                      | 940,87 EUR                        |
| Capital Obligations Internationales                                  | 13.06.2001      | M.M.S. Gestion S.A.M.              | Martin Maurel Sella<br>Banque Privée Monaco | 1.251,17 USD                      |
| Capital Croissance Internationale                                    | 13.06.2001      | M.M.S. Gestion S.A.M.              | Martin Maurel Sella<br>Banque Privée Monaco | 697,09 USD                        |
| Capital Croissance Italie  | 13.06.2001      | M.M.S. Gestion S.A.M.              | Martin Maurel Sella<br>Banque Privée Monaco | 669,75 EUR                        |
| Capital Croissance France  | 13.06.2001      | M.M.S. Gestion S.A.M.              | Martin Maurel Sella<br>Banque Privée Monaco | 560,63 EUR                        |
| Capital Croissance Europe  | 13.06.2001      | M.M.S. Gestion S.A.M.              | Martin Maurel Sella<br>Banque Privée Monaco | 514,30 EUR                        |
| Capital Long terme   | 13.06.2001      | M.M.S. Gestion S.A.M.              | Martin Maurel Sella<br>Banque Privée Monaco | 884,10 EUR                        |
| Monaco Globe Spécialisation  | 28.09.2001      | C.M.G.                             | C.M.B.                                      | 1.466,17 EUR                      |
| Compartiment Monaco Santé  | 28.09.2001      | C.M.G.                             | C.M.B.                                      | 285,10 USD                        |
| Compartiment Sport Equity Fund                                       | 28.09.2001      | C.M.G.                             | C.M.B.                                      | 532,46 USD                        |
| Compartiment Sport Bond Fund   | 28.09.2001      | C.M.G.                             | C.M.B.                                      | 532,46 USD                        |

| Dénomination<br>FCP   | Date<br>d'agrément | Société<br>de gestion | Dépositaire<br>à Monaco | Valeur liquidative<br>au |
|---|--------------------|-----------------------|-------------------------|--------------------------|
| Monaco Environnement  | 06.12.2002         | Monaco Gestion FCP.   | C.F.M.                  | _____                    |
| Développement durable<br>CFM Environnement<br>Développement durable | 14.01.2003         | Monaco Gestion FCP.   | C.F.M.                  | _____                    |

| Fonds Commun<br>de Placement             | Date<br>d'agrément | Société<br>de gestion    | Dépositaire<br>à Monaco | Valeur liquidative<br>au<br>11 mars 2003 |
|--|--------------------|--------------------------|-------------------------|--|
| Natio Fonds Monte-Carlo<br>"Court Terme" | 14.06.1989         | Natio Monte-Carlo S.A.M. | B.N.P.                  | 3.230,68 EUR                             |
| Paribas Monaco Obli Euro                 | 17.12.2001         | Natio Monte-Carlo S.A.M. | B.N.P.                  | 385,22 EUR                               |

Le Gérant du Journal : Gilles Tonelli

455-AD



---

IMPRIMERIE GRAPHIC SERVICE  
GS COMMUNICATION S.A.M. MONACO

---