

JOURNAL DE MONACO

Bulletin Officiel de la Principauté

JOURNAL HEBDOMADAIRE PARAISSANT 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

Voyage de S.A.S. le Prince Héritaire Albert au Cameroun et à Madagascar (p. 535).

ORDONNANCES SOUVERAINES

Ordonnance Souveraine n° 15.633 du 20 janvier 2003 portant nomination d'une Surveillante à la Maison d'Arrêt (p. 541).

Ordonnance Souveraine n° 15.643 du 24 janvier 2003 portant nomination d'un Conseiller d'orientation dans les établissements d'enseignement (p. 541).

Ordonnance Souveraine n° 15.680 du 14 février 2003 portant nomination d'un Professeur des écoles dans les établissements d'enseignement (p. 542).

Ordonnance Souveraine n° 15.705 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 médicaments vétérinaires, signé à Paris le 3 mai 2002 (p. 542).

Ordonnance Souveraine n° 15.713 du 3 mars 2003 relative à la mise sur le marché des médicaments vétérinaires (p. 544).

Ordonnance Souveraine n° 15.720 du 11 mars 2003 fixant les taux de majoration de certaines rentes viagères constituées entre particuliers (p. 544).

Ordonnance Souveraine n° 15.721 du 11 mars 2003 portant nomination d'un membre du Conseil d'Administration de l'Association pour la Gestion de l'Orchestre Philharmonique et de l'Opéra de Monte-Carlo (p. 546).

Ordonnance Souveraine n° 15.722 du 11 mars 2003 portant nomination d'un membre du Conseil d'Administration de l'Association pour la Gestion de la Compagnie des Ballets de Monte-Carlo (p. 546).

Ordonnance Souveraine n° 15.723 du 11 mars 2003 portant nomination du Conseiller Technique chargé des Recours (p. 547).

Ordonnance Souveraine n° 15.724 du 11 mars 2003 portant nomination d'un Chef de division au Musée des Timbres et des Monnaies (p. 547).

Ordonnance Souveraine n° 15.725 du 11 mars 2003 portant nomination d'un Chargé de Mission au Département des Travaux Publics et des Affaires Sociales (p. 548).

Ordonnances Souveraines n° 15.726 à n° 15.728 du 11 mars 2003 portant nomination de trois Professeurs des écoles dans les établissements d'enseignement (p. 548).

Ordonnances Souveraines n° 15.729 à n° 15.731 du 11 mars 2003 portant naturalisations monégasques (p. 549).

Ordonnances Souveraines n° 15.733 à n° 15.736 du 14 mars 2003 portant naturalisations monégasques (p. 551).

ARRÊTÉS MINISTÉRIELS

Arrêté Ministériel n° 2003-169 du 3 mars 2003 relatif au temps d'attente et aux limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale (p. 553).

Arrêté Ministériel n° 2003-170 du 3 mars 2003 fixant les conditions de mise sur le marché des médicaments vétérinaires (p. 554).

Arrêté Ministériel n° 2003-171 du 3 mars 2003 relatif à la présentation et à la dénomination des médicaments vétérinaires (p. 562).

Arrêté Ministériel n° 2003-172 du 3 mars 2003 fixant les conditions particulières de prescription et de délivrance applicables à certains médicaments vétérinaires (p. 565).

Arrêté Ministériel n° 2003-173 du 3 mars 2003 relatif à la pharmacovigilance vétérinaire (p. 567).

Arrêté Ministériel n° 2003-174 du 3 mars 2003 fixant les conditions d'expérimentation des médicaments vétérinaires (p. 573).

Arrêté Ministériel n° 2003-175 du 3 mars 2003 relatif aux conditions d'ouverture, de modification et de fonctionnement des établissements de fabrication, de vente et de distribution en gros de médicaments vétérinaires (p. 615).

Arrêté Ministériel n° 2003-176 du 3 mars 2003 relatif à l'inspection des établissements pharmaceutiques vétérinaires (p. 625).

Arrêté Ministériel n° 2003-177 du 3 mars 2003 relatif à la publicité des médicaments vétérinaires, des entreprises et établissements pharmaceutiques vétérinaires (p. 628).

Arrêté Ministériel n° 2003-178 du 3 mars 2003 fixant les conditions d'importation et d'exportation des médicaments vétérinaires (p. 629).

Arrêté Ministériel n° 2003-179 du 3 mars 2003 fixant les conditions de préparation extemporanée des aliments médicamenteux (p. 631).

Arrêté Ministériel n° 2003-180 du 3 mars 2003 portant interdiction de la fabrication, de l'exécution, de la prescription, de la délivrance et de l'administration à des animaux des préparations extemporanées vétérinaires et des autovaccins à usage vétérinaire contenant certains éthers de glycol ou à base de produits d'origine bovine, ovine ou caprine (p. 632).

Arrêté Ministériel n° 2003-181 du 3 mars 2003 fixant les conditions de formation des personnes qui font de l'information par démarchage ou de la prospection pour les médicaments (p. 632).

Arrêté Ministériel n° 2003-199 du 13 mars 2003 portant autorisation et approbation des statuts de la société anonyme monégasque dénommée : "OCEANCO S.A.M." (p. 633).

Arrêté Ministériel n° 2003-200 du 13 mars 2003 autorisant la modification des statuts de la société anonyme monégasque dénommée : "S.A. ANTONI ET CIE" (p. 634).

Arrêté Ministériel n° 2003-201 du 13 mars 2003 autorisant la modification des statuts de la société anonyme monégasque dénommée : "S.A.M. PLASCOPAR" (p. 634).

Arrêté Ministériel n° 2003-202 du 13 mars 2003 portant approbation des statuts du syndicat dénommé "Syndicat des Personnels du Contrôle et de la Sécurité de la Société des Bains de Mer" (p. 635).

Arrêté Ministériel n° 2003-203 du 13 mars 2003 maintenant une fonctionnaire en position de détachement (p. 635).

Arrêté Ministériel n° 2003-204 du 14 mars 2003 réglementant la circulation et le stationnement des véhicules à l'occasion de la rencontre organisée par le Monaco Prestige Tuning Club les 19 et 20 avril 2003 (p. 635).

Arrêté Ministériel n° 2003-205 du 14 mars 2003 portant ouverture d'un concours en vue du recrutement d'un Commis comptable à la Trésorerie Générale des Finances (p. 636).

Arrêté Ministériel n° 2003-206 du 18 mars 2003 interdisant à l'établissement dénommé "Black Diamond" de se livrer à une activité de restauration (p. 637).

Arrêté Ministériel n° 2003-207 du 19 mars 2003 autorisant la modification des statuts de la société anonyme monégasque dénommée : "SOCIETE ANONYME DES BAINS DE MER ET DU CERCLE DES ETRANGERS A MONACO" (p. 637).

ARRÊTE MUNICIPAL

Arrêté Municipal n° 2003-025 du 19 mars 2003 réglementant la circulation des piétons sur une partie de la voie publique à l'occasion d'une épreuve sportive (Quai Albert 1^{er}) (p. 637).

AVIS ET COMMUNIQUÉS

MINISTÈRE D'ÉTAT

Secrétariat Général.

Modification de l'heure légale - Année 2003 (p. 638).

Direction de la Fonction Publique et des Ressources Humaines.

Avis de recrutement n° 2003-30 d'un Technicien en micro-informatique au Service Informatique (p. 638).

Avis de recrutement n° 2003-31 d'un Chef de section au Service des Travaux Publics (p. 638).

Avis de recrutement n° 2003-33 d'un(e) Infirmier(ère) au poste de secours de la plage du Larvotto (p. 638).

Avis de recrutement n° 2003-34 et n° 2003-35 de deux Agents d'accueil au Service des Parkings Publics (p. 639).

Avis de recrutement n° 2003-36 de treize Manoeuvres saisonniers au Service de l'Aménagement Urbain (p. 639).

DÉPARTEMENT DES FINANCES ET DE L'ECONOMIE

Direction des Services Fiscaux.

Rappel des obligations déclaratives (p. 639).

DÉPARTEMENT DE L'INTÉRIEUR

Direction de l'Action Sanitaire et Sociale.

Tour de garde des médecins généralistes - 2ème Trimestre 2003 (p. 640).

Tour de garde des pharmacies - 2ème Trimestre 2003 (p. 640).

Centre Hospitalier Princesse Grace.

Avis de vacance d'emploi relatif au recrutement d'un chef de service adjoint dans le Service d'Oto-Rhino-Laryngologie (p. 641).

Avis de vacance d'emploi relatif au recrutement d'un praticien hospitalier dans le Service de Psychiatrie (p. 641).

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

Bourses de perfectionnement et de spécialisation et bourses de stage (p. 641).

MAIRIE

Convocation du Conseil Communal - Cession ordinaire - Séance publique du mardi 25 mars 2003 (p. 642).

Avis de vacance n° 2003-036 d'un poste de Chargé de Mission dans le domaine juridique au Secrétariat Général (p. 642).

INFORMATIONS (p. 642).**INSERTIONS LÉGALES ET ANNONCES (p. 643 à p. 659).****Annexes au "Journal de Monaco"**

Annexes à l'Arrêté Ministériel n° 2003-169 du 3 mars 2003 relatif aux temps d'attente et aux limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale (p. 1 à p. 92).

Annexes à l'Arrêté Ministériel n° 2003-175 du 3 mars 2003 relatif aux conditions d'ouverture, de modification et de fonctionnement des établissements de fabrication, de vente et de distribution en gros de médicaments vétérinaires (p. 1 à 44).

MAISON SOUVERAINE

Voyage de S.A.S. le Prince Héréditaire Albert au Cameroun et à Madagascar.

Lundi 10 mars en début d'après-midi, le Prince Héréditaire Albert arrivait au Cameroun, accompa-

gné de Mme Josiane Lahore, Présidente de l'association "Monaco Aide et Présence", du Commandant Bruno Philipponnat, Aide de Camp, et de M. Armand Déüs, Chef de presse du Palais Princier.

A l'aéroport de Yaoundé-Nsimalen, le Prince Albert était accueilli avec les honneurs militaires par S.E.M. Marafa Hamidou Yaya, Ministre d'Etat chargé de l'Administration territoriale et de la Décentralisation, le gouverneur de la Région Centre, les préfets du Mfoundi, de la Mefou et de Afamba, M. Michel Torielli, Consul de Monaco au Cameroun, le Père Maurizio, responsable du Foyer Princesse Grace et M. Luc Raynaud, représentant de l'association Monaco Aide et Présence au Cameroun.

S.A.S. le Prince Héréditaire Albert était reçu en audience privée par le Président de la République, S.E.M. Paul Biya, au palais présidentiel. Il avait ensuite un entretien avec Mme Chantal Biya, l'épouse du Chef de l'Etat, qui le recevait à la résidence privée du couple présidentiel.

Le Prince Albert visitait ensuite le Foyer Princesse Grace qui accueille les enfants des rues de Yaoundé et les jeunes sortis de prison afin de les aider à se réinsérer socialement et familialement. Inauguré en mai 2002, ce bâtiment sur deux niveaux a été édifié sur un terrain, situé en face de la gare centrale, cédé par l'Etat camerounais à l'archidiocèse de Yaoundé.

Ce centre d'accueil de jour, sans cantine, ni dortoir, permet à ces jeunes désœuvrés de sortir de la rue pour quelques heures et d'y trouver les commodités qui leur permettent de se laver, de faire leur lessive, ou de disposer d'un casier afin de mettre à l'abri des convoitises les quelques objets de faible valeur et le modeste pécule qui leur appartiennent. Une salle de classe pour les cours élémentaires et moyens est ouverte le mercredi et le jeudi. Le foyer dispose également d'une grande cour intérieure pour les activités sportives, d'une infirmerie, d'une bibliothèque et d'un vidéo-club tous les lundis soir.

Les jeunes savent surtout qu'ils trouveront auprès du Père Maurizio, qui dirige ce centre, et de son équipe, un soutien et une écoute attentive. Ce dialogue ayant pour objectif de les convaincre de quitter la rue, ses dérives et ses dangers, pour rentrer dans leur famille.

Après avoir fait le tour des installations et parlé avec un groupe d'adolescents, le Prince Albert déclarait :

"J'ai grand plaisir à me trouver parmi vous aujourd'hui au centre social "Princesse Grace" qui accueille les enfants des rues et les jeunes qui sortent de prison.

Ils savent qu'ils trouveront, dans ce refuge, une écoute attentive et les moyens qui les aideront à se réinsérer familialement et socialement.

Ce foyer fut inauguré l'an dernier, au moment où se tenait au siège des Nations Unies, à New-York, la session consacrée aux enfants, qui a notamment rappelé au monde ses responsabilités face à une enfance démunie, malmenée, trop souvent oubliée.

Ce centre est l'exemple concret de ce qui peut être accompli lorsque des femmes et des hommes de bonne volonté décident de relever le défi du fatalisme face à des jeunes naufragés de la vie.

Dans cette oeuvre collective, je souhaiterais tout d'abord remercier les Autorités camerounaises ainsi que l'archidiocèse de Yaoundé qui par leurs efforts, ont accompagné ce projet jusqu'à son terme et continuent de le soutenir efficacement.

Je voudrais féliciter les généreux donateurs qui ont contribué à son financement, parmi lesquels nos amis organisateurs des World Music Awards, M. et Mme John Martinotti.

J'aimerais enfin rendre un hommage mérité au travail et au dévouement du Père Maurizio, de M. Luc Raynaud, des éducateurs permanents et bénévoles, et de tous ceux qui permettent à ces enfants bien souvent abandonnés à eux-mêmes, à ces "mal aimés" si je puis dire, de retrouver le chemin de l'espérance.

Grâce à vous tous, nous avons là un bel exemple de ce que peut produire l'esprit de coopération et de solidarité. Merci."

Au nom du Président de la République, le Ministre d'Etat S.E.M. Marafa Hamidou Yaya, offrait, un dîner en l'honneur du Prince Héréditaire Albert et de la délégation monégasque. Lors d'un échange de toasts le Prince Albert déclarait :

"En tout premier, lieu je souhaiterais vous remercier pour l'accueil chaleureux qui m'a été réservé, ainsi qu'à l'ensemble de la délégation qui m'accompagne.

Je vous demande, Monsieur le Ministre d'Etat, de renouveler à Son Excellence Monsieur le Président Paul Biya, mes plus sincères remerciements.

La Principauté de Monaco, au travers de ses actions de coopération bilatérale et le travail des ONG monégasques, comme ici l'Association Monaco Aide et Présence, porte une attention particulière à l'Afrique.

Malgré les dimensions modestes de son territoire, comparée à l'immensité de ce continent, notre pays a à coeur de contribuer à des actions concrètes au profit des plus démunis, dans la mesure de ses moyens financiers et humains.

En visitant aujourd'hui le Centre d'accueil "Princesse Grace", nous avons vu un bel exemple de coopération et de solidarité au service d'une cause qui mérite toute notre attention : celle de l'enfance maltraitée, abandonnée.

Une fois encore je félicite tous ceux qui y consacrent leur temps et leur énergie.

Parmi les images que je garderai de mon trop bref séjour dans votre beau pays, restera le sourire de ces enfants qui retrouvent dans ce foyer le chemin de l'espoir.

Je lève mon verre à l'amitié entre nos peuples".

Le lendemain en milieu d'après-midi, dès Son arrivée sur l'île de Madagascar, S.A.S. le Prince Héréditaire Albert était reçu en audience par le Président malgache, S.E.M. Marc Ravalomanana, puis par le Premier Ministre, S.E.M. Jacques Sylla.

A l'issue de ces entretiens, le Prince visitait les locaux du Consulat de Monaco à Tananarive sous la conduite du Consul honoraire, M. Cyril Juge.

Mercredi 12 mars, en tout début de matinée le Prince Héréditaire Albert s'envolait vers la ville de Fianarantsoa située à environ 400 kilomètres au sud de la capitale malgache, accompagné du Père Pedro Opeka, de Mme Yvette Lambin-Berti, directrice de l'Éducation Nationale, de la Jeunesse et des Sports, présidente du Comité de suivi du Preventorium Rainier III, Mme Josyane Lahore, présidente de MAP, M. Cyril Juge, Consul de Monaco à Madagascar, M. Robert Ginocchio, responsable de la division jeunesse à la Direction de l'Éducation Nationale de la Jeunesse et des Sports, Secrétaire du Comité de suivi du Preventorium Rainier III, Mmes Angela Van Wright et Donatella de Filippo.

Sur l'aéroport de Fianarantsoa le Prince Albert était reçu avec les honneurs militaires par les Autorités régionales et locales. Il rejoignait le village d'Ambalamahasao, où les habitants formant une haie d'honneur de part et d'autre de la route, l'accueillaient avec un chant de bienvenue. Le Maire, ceint de son écharpe, remerciait chaleureusement le Prince Albert "d'être venu jusqu'ici pour poser la première pierre de l'école". Le Prince déposait ensuite un gros pavé en pierre sur un carré de ciment, marquant ainsi le début des travaux de construction de ce bâtiment, qui devrait être achevé dans un mois et permettre de scolariser les

enfants de cette commune mais également ceux des hameaux environnants, représentant ainsi plusieurs centaines d'élèves.

Déjà le Prince Albert quittait Ambalamahasao pour se diriger vers Iboaka, à une dizaine de kilomètres. Le même enthousiasme attendait la délégation, avec le long de la route, des dizaines d'hommes, de femmes, et d'enfants chantant, dansant et frappant dans leur main. Après le discours du premier magistrat du village, exprimant toute la fierté et l'émotion de sa commune à recevoir ces hôtes venus de si loin, le Prince Albert coupait un ruban aux couleurs malgaches, rouge, vert et blanc, inaugurant par ce geste l'école qui accueille 397 élèves. Il signait ensuite le cahier de classe, transformé, pour la circonstance, en livre d'or.

L'étape suivante fut la petite bourgade Alakamasy, où la population comme dans les communes précédentes et avec la même ferveur, attendait le Prince Albert. Un protocole semblable entourait l'inauguration de l'école où sont scolarisés cinq cent quarante trois élèves de 6 à 14 ans encadrés par douze enseignants. Le Prince signait le cahier de classe - livre d'or et recevait en cadeau une natte tressée par les artisans, avant que ne soit servi un verre de l'amitié dans une des salles de classe où sur le tableau noir il était écrit : "Bienvenue de Prince de Monaco - Bon appétit - Merci Père Pedro". A l'extérieur, un groupe de musiciens interprétaient des chants traditionnels malgaches et deux femmes se mettaient à danser.

L'association du Père Pedro "Akamasao" est à l'initiative de la construction d'une quinzaine d'écoles dans la région de Fianarantsoa. Les travaux ont été financés par l'association Monaco Aide et Présence. De son côté, l'association monégasque "Aide au Père Pedro Opeka" prenait en charge les frais de scolarité des enfants et les salaires des enseignants dans le cadre de son plan de soutien à "Akamasao" qui porte au total sur 184 professeurs et instituteurs et 8.445 enfants et adolescents, de la primaire à la terminale.

Le convoi s'engageait maintenant sur cette piste que le Père Pedro avait imaginé pour désenclaver le village de Safata et qui est devenu réalité avec le soutien de la MAP et de la Fondation Boris Vlasov. Serpente à flanc de colline, cette route semble taillée au rasoir dans cette terre rouge si caractéristique de cette région des hauts plateaux malgaches, elle a été creusée à la force des bras, pelletée après pelletée, par une centaine d'ouvriers et de volontaires qui ont mis plus d'une année pour ouvrir ces dix-sept kilomètres de piste d'environ six à sept mètres de large. Par endroits des blocs de roche trop dure attendent d'être désagrégés à la dynamite. Des portions un peu trop raides devraient être empierrées, afin de faci-

liter le passage des véhicules, surtout par temps de pluie. Chemin faisant, le Père Pedro détaille tous les besoins qui amélioreraient l'état de cette voie.

En route vers Safata le Prince Héréditaire Albert s'arrêtait à Vohitsoa, premier village traversé par la piste. Le Maire remerciait pour la construction de cette route qui désenclava sa commune, et avec grande joie inaugurait avec le Prince cette école, qui fut la première financée par MAP dans la région. Elle reçoit 155 élèves qui font pour certains, chaque matin, cinq kilomètres à pied pour rejoindre leur classe. Un peu plus loin, à Analamasina, en contrebas de cette route où se sont massés les villageois, le Prince Albert inaugurait l'école pour près de 300 élèves.

Au bout de la piste, le village de Safata apparaissait au cœur de cette vallée autrefois si difficile d'accès. Le Prince Héréditaire Albert et le Père Pedro ainsi que la délégation prenaient place dans la tribune aux côtés des Autorités régionales et locales, pour une cérémonie à la fois emprunte de solennité et de simplicité. Après les hymnes nationaux monégasque et malgache, les drapeaux des deux Etats étaient hissés sur un mat de fortune, puis venaient les discours de remerciements pour le Prince Albert et l'association MAP qui a financé la construction de l'école, du dispensaire et d'une salle d'attente pour les malades, cette dernière ayant été réalisée grâce à une partie de la vente des "Teddies" en décembre 2000.

Le Maire de Safata s'interrogeait, surpris et fier, "comment m'est-il accordé que le Prince vienne jusqu'ici ? Safata n'est même pas une goutte d'eau contenue dans la mer", tandis que le Père Pedro soulignait "le Prince aime les enfants et il est prêt à aller jusqu'au bout du monde pour les soutenir". Puis cinq cents enfants rassemblés sur le champ en face de la tribune, donnaient un spectacle dansant en l'honneur de tous les invités. Le Prince Albert inaugurait ensuite leur école, avant qu'un déjeuner ne soit servi dans le bâtiment utilisé habituellement comme salle d'attente du dispensaire.

En début d'après-midi le Prince Héréditaire Albert quittait cette vallée pour rejoindre Ampahidrano, près de Fianarantsoa, afin d'inaugurer le Préventorium Rainier III. Il était accueilli par S. Exc. Mgr Fulgence Rabemahafaly, Archevêque de Fianarantsoa, le Révérend Père Zocco, et les personnalités civiles et militaires de la région et de la ville.

Avant de dévoiler la plaque commémorative le Prince Albert déclarait :

"En 1997, pour le 700ème anniversaire de la Dynastie des Grimaldi, les jeunes de la Principauté, au

sein de leurs établissements scolaires, avaient décidé de marquer cet évènement en développant une action humanitaire. Ainsi est née, avec le soutien d'associations caritatives et des pouvoirs publics monégasques, l'idée de construire ce préventorium.

Six ans plus tard, j'ai grand plaisir à me trouver ici, parmi vous, pour inaugurer ce centre nutritionnel et de soins "Rainier III" qui accueille les enfants rachitiques.

Le complexe est constitué d'un dortoir de 70 lits, d'une école, d'une cantine, d'une infirmerie, d'une chapelle et des locaux d'habitation de la Congrégation des Soeurs Carmélites Missionnaires Thérésiennes, qui assurent la mise en oeuvre des programmes sanitaires et pédagogiques.

Je souhaite tout d'abord féliciter toutes les entités qui ont contribué à cette belle réalisation : la Croix-Rouge Monégasque, l'Association des Amis de l'Enfance de Monaco, Mission Enfance, Monaco Aide et Présence, les services de l'Etat monégasque, la Conférence de Saint-Vincent de Paul, le Zonta Club, l'Ordre de Malte et la Fondation Princesse Grace de Monaco.

Mes très vifs remerciements vont aussi aux Autorités malgaches ainsi qu'à l'église apostolique et romaine de Madagascar qui a donné le terrain sur lequel les bâtiments ont pu être édifiés, ainsi qu'à tous les généreux donateurs et tous les bénévoles sans lesquels rien n'aurait été possible.

J'aimerais encore souligner le travail exemplaire que le Père Zocco, les soeurs carmélites et chacun d'entre vous, accomplissez ici au service d'une noble et juste cause : celle de l'enfance meurtrie. Grâce à vous, depuis trois ans plusieurs dizaines de petits malgaches atteints de rachitisme sont soignés dans ce préventorium, et cette année dix jeunes atteints de cécité y apprennent à lire par la méthode braille.

Au moment de dévoiler cette plaque j'aimerais y associer tous les enfants de la Principauté qui ont imaginé ce centre et qui continuent, par leurs actions régulières dans les écoles, à le soutenir concrètement : récemment, par exemple, par l'envoi d'un container de vêtements.

Enfin je vous invite à avoir une pensée reconnaissante pour tous ceux qui ont tout simplement transformé un rêve en réalité. Merci à tous."

Le Prince Albert visitait ensuite ce centre qui accueille actuellement soixante-quatre jeunes patients atteints de rachitisme, en phase de rééducation ou dans l'attente d'être opérés. Depuis la création de ce centre, une quarantaine d'enfants ont pu rentrer chez eux au terme d'une convalescence d'une durée comprise entre un et trois ans selon les déformations osseuses, dues au rachitisme et traitées.

Afin de veiller au bon fonctionnement du centre et de son financement, un comité de suivi du Foyer Rainier III, a été créé. Il regroupe les associations monégasques réunies qui ont contribué à la création du foyer et a pour objet de veiller à la gestion des fonds, d'assurer la liaison avec les responsables malgaches, d'organiser les manifestations destinées à recueillir des dons pour soutenir les activités du centre.

Au terme de cette journée particulièrement intense en émotion, dans l'avion qui ramenait la délégation sur Tananarive, chacun se rappelait de l'archevêque de Fianarantsoa qui donnait la traduction littérale du nom de celle-ci : "la ville où l'on apprend le bien".

Jeudi 13 mars en début de matinée, le Prince Héritaire Albert se rendait sur le site d'Akamasao à Andralanitra, dans la banlieue de Tananarive, afin d'inaugurer le lycée Grimaldi. Il était accompagné de Mme Nadia Jahlan, Présidente de l'association "Aide au Père Pedro Opeka" (A.P.P.O.) et M. Cherif Jahlan, de Mme Josyane Lahore, Présidente de "Monaco Aide et Présence", de MM. Daniel Serdet et Georges Blot, Vice-présidents de l'A.P.P.O., Mmes Nadia Mirza et Dorothee Liévois de l'A.P.P.O., Mmes Marie-Alice Leclercq, Michèle Bogaardt, Angela Van Wright, Donatella de Filippo, Daniela Rizzardo.

L'association "Monaco Aide et Présence" participe depuis 1995 au financement des infrastructures du site d'Akamasao qui comprend notamment aujourd'hui un complexe scolaire, un dispensaire, une cantine... Cette année-là, S.A.S. le Prince Souverain avait souhaité qu'une somme de 50.000 FF provenant de la Collection des Voitures Anciennes soit reversée au Père Pedro Opeka et à son association "Akamasao", créée en 1989, signifiant "les bons amis" en malgache, qui venait en aide aux familles vivants dans la décharge publique de Tananarive.

L'association monégasque a ensuite participé au financement des travaux de l'école primaire Rainier III d'une capacité de 1 200 élèves. Vinrent ensuite l'édification du collège Prince Albert pour 1 700 élèves, avec l'aide de la Fondation Boris Vlasov, et le dispensaire Princesse Grace, financé par M. et Mme John Martinotti avec les recettes des World Music Awards. Enfin un dispensaire pour la population des 80 villages alentours, qui assure notamment le suivi médical et la vaccination de milliers d'enfants.

En été 1997, le Prince Héritaire Albert, qui participait à Madagascar aux Jeux de la Francophonie, avait inauguré ces bâtiments et rendu visite aux familles qui vivent dans la décharge publique du tri des ordures. C'est là qu'est né le projet de la réalisation d'un village d'une centaine de maisons, entouré d'un mur de protection.

Pour coût unitaire de 20 000 FF les douze premières maisons seront édifiées. Six suivront très vite. Le COMITES fera un don pour quinze maisons. La construction du village se poursuit avec quinze nouvelles maisons élevées grâce aux donateurs fidèles de la MAP, qui participent également à la construction d'un poulailler pour l'élevage de deux cents poules et poussins.

En octobre 1999, le village de cent maisons fut inauguré. Chacun s'était donné cinq ans pour réaliser ce projet, deux années auront suffi. Cette année-là fut également achevée la construction du lycée Grimaldi, surnommé par les gens d'Akamasoa "lycée de l'an 2000".

Une cantine scolaire est également financée par un don de la "Fondation Sancta Devota" et le produit de la vente d'une exposition organisée par Mme Terrarèse. La "cantine du Rocher" profite ainsi chaque jour à deux mille huit cents enfants. Le repas est composé de riz-haricots blancs. La viande est servie si possible une fois par semaine.

Créée en mars 1997, l'Association Aide au Père Pedro Opeka (l'A.P.P.O.), qui assume les frais de scolarité des enfants et les salaires des enseignants, a participé également à l'achat de terrains, à la réalisation de travaux d'aménagement du sol, d'infrastructure, d'urbanisation, et la construction de cent-cinquante maisons.

Accueilli par le Père Pedro, le Prince Héréditaire Albert et la délégation monégasque rejoignaient la tribune officielle édifiée pour l'occasion sur le stade Saint-Pierre d'Andralanitra, où avait également pris place le Président du Sénat S.E.M. Rajemison Rakotomaharo, représentant le Président de la République malgache, ainsi que de nombreuses personnalités civiles et militaires malgaches et les ambassadeurs de France, d'Allemagne et de Grande-Bretagne.

Après que les drapeaux monégasque et malgache aient été hissés au son des hymnes nationaux, les discours se succédèrent, commençant par celui de cette jeune fille qui fut à l'origine de l'initiative du Père Pedro de créer son association, lorsqu'il y a une quinzaine d'années il l'aperçut pour la première fois jouant avec une autre enfant de son âge au milieu de ces tonnes d'immondices, dans une odeur pestilentielle. Celle qui fût l'an dernier l'une des premières bacheliers issue de cette décharge souligna "sans cette aide nous ne serions jamais allé à l'école"... "votre présence nous encourage à faire encore mieux", avant de souhaiter "avec 24 heures d'avance un bon anniversaire au Prince Albert", alors qu'une banderole était déployée sur le mur du lycée Grimaldi avec ces mots :

"S.A.S. Prince Albert tous les enfants d'Akamasoa vous souhaitent bon anniversaire".

"C'est presque un petit Monaco, ici" lançait le Père Pedro, avant de remercier chaleureusement le Prince Albert de Sa présence, ainsi que les associations monégasques pour tous leurs efforts et l'Union Européenne pour les 10 tonnes de riz fournies par semaine. Il mettait ensuite l'accent sur l'importance de la scolarité pour tous ces enfants et se réjouissait de la bonne nouvelle apportée par le Maire de Tananarive qui annonçait avoir reçu des instructions du Président de la République afin de libérer d'autres terrains pour la construction de nouvelles maisons.

S.A.S. le Prince Héréditaire Albert prenait ensuite la parole :

"Quelle joie de me retrouver parmi vous aujourd'hui. Que de chemin parcouru depuis ma dernière visite en 1997. Ainsi, après l'école primaire Rainier III, le collège Prince Albert, le dispensaire Princesse Grace, la cantine du Rocher, nous inaugurons aujourd'hui le lycée Grimaldi.

Je suis particulièrement fier que le nom de ma famille soit attaché à un lieu d'apprentissage et de connaissance pour des jeunes adolescents qui, je le souhaite, arriveront au terme de ce cursus pour intégrer ensuite les universités.

Ainsi, ces jeunes issus des terrains vagues, et dont la destinée semblait écrite, prouveront que rien n'est inéluctable et qu'une vie se construit avant tout à force de volonté et de travail.

Dans cette oeuvre collective, je souhaiterais tout d'abord remercier les autorités malgaches qui soutiennent l'action entreprise ici, depuis maintenant près de quinze ans, par le Père Pedro et son association "Akamasoa".

Je voudrais féliciter les généreux donateurs qui ont contribué au financement de ce lycée : la Fondation Whyte, et Mmes Donatella de Filippo et Angela Van Wright, qui sont parmi nous aujourd'hui, et l'Association Monaco Aide et Présence, qui est au coeur de cette grande chaîne de solidarité.

Je soulignerais également l'action toute particulière de nos amis de l'Association d'Aide au Père Pedro Opeka, de sa présidente Mme Nadia Jahlan, et de tous ceux qui l'entourent, et qui nous font l'amitié d'être parmi nous aujourd'hui.

Je voudrais saluer le travail et le dévouement de tous ceux, enseignants, éducateurs permanents et bénévoles, qui chaque jour, dans ces établissements scolaires, aident ces enfants à faire un pas de plus vers le savoir.

J'aimerais enfin rendre un hommage appuyé et

mérité à celui qui, par la force de ses convictions et par sa détermination, nous a tous rapproché autour de ces projets : notre ami le Père Pedro Opeka.

En 1997, lors de ma dernière visite sur la décharge, près d'ici, avec lui, nous avons rêvé un village avec des petites maisons individuelles pour chaque famille qui vivait sur ce tas d'ordures.

Six ans plus tard, ce village de 106 maisons est devenu une réalité pour les familles qui y vivent désormais.

Chers amis, grâce à vous tous, nous voyons autour de nous les fruits de ce que peuvent produire la générosité, la solidarité et l'amitié : ensemble, continuons à les cultiver. Merci".

En conclusion, le Président du Sénat rappela ce proverbe malgache : "celui qui rend souvent visite à la famille l'aime" avant de remercier le Prince Albert au nom des Autorités et du peuple malgache.

Au terme de ces interventions, près de quatre mille enfants venus de trois centres gérés par "Akamasao" offrirent un spectacle musical sur fond de rythmes folkloriques provenant des différentes régions malgaches, avant que le Prince Héréditaire Albert et le Président du Sénat ne donnent le coup d'envoi d'un match de football d'une durée de deux fois cinq minutes qui s'acheva sur le score de un à un. Deux courses en sacs conclurent cette grande fête. Le Prince Héréditaire Albert et le Président du Sénat coupèrent ensuite le ruban inaugural du lycée Grimaldi avant de visiter les locaux, qui accueillent cent douze élèves.

L'an dernier sept élèves, sur les dix-sept présentés aux examens, ont obtenu le baccalauréat. Ceux-ci, les premiers sortis de la décharge, n'étaient pas scolarisés avant la création d'Akamasoa. L'an dernier, également, sur l'ensemble des établissements scolaires 78 % des élèves sont passés en classe supérieure ; 96 % étaient reçus au Certificat d'Etude Primaire et Elémentaire (CEPE) et 46 % au BEPC.

Par la route qui traverse la décharge, le Prince Héréditaire Albert, accompagné du Père Pedro rejoignait, ensuite, le village d'Ambaniala, où les habitants l'accueillaient avec ferveur et amitié. Parcourant à pied les étroites ruelles pavées, Il put apprécier l'ampleur du travail accompli ici, grâce à tous les donateurs, bien souvent anonymes, qui ont financé la construction des maisons.

Le Père Pedro entraîna ensuite le Prince Albert et la délégation monégasque vers un autre village, tout proche, où tout reste à faire : les familles vivant dans des taudis fabriqués avec des matériaux de récupération. A ses amis venus de la Principauté et qui soutien-

nent son action, le Père exprimait le souhait de pouvoir construire ici une centaine de maisons. Déjà chacun réfléchissait à la manière dont il pourrait l'aider à réaliser ce vœu.

Au terme de cette matinée le Père Pedro offrait un déjeuner ponctué par une surprise : un gâteau d'anniversaire.

En début d'après-midi le Prince Héréditaire Albert arrivait à Itaosy, dans les environs de Tananarive où l'attendaient soeur Jeannette et soeur Gabriella, dont la congrégation des Carmélites a créé, avec l'aide de la MAP, un atelier de couture et d'artisanat qui accueille des femmes battues et abandonnées. Celui-ci en reçoit actuellement une cinquantaine qui sont formées notamment à la broderie, afin qu'elles puissent, à terme, à la fois tirer profit de leur formation, et devenir financièrement autonome, mais également aider à leur tour d'autres femmes. Le Prince Héréditaire Albert visitait également l'atelier de menuiserie pour les adolescents qui apprennent à travailler le bois et fabriquent des meubles simples, comme des tables et des chaises, qui seront ensuite vendues au public.

En conclusion de ce voyage le Prince Héréditaire Albert confiait : "ces quelques jours ont permis d'apprécier l'efficacité, souvent discrète, des associations humanitaires monégasques qui mènent une action concrète pour le bénéfice direct de milliers d'hommes, de femmes et d'enfants. Je félicite tous ceux qui participent à cette grande chaîne de générosité et de solidarité".

Les autres actions menées par la Principauté à Madagascar.

A Madagascar, la branche monégasque de l'Association Mondiale des Amis de l'Enfance (AMADE) a développé des liens privilégiés avec ce pays : elle a financé la construction d'un préventorium pour enfants à Tuléar et d'un dispensaire de brousse à Miary, non loin de Tuléar, tous deux inaugurés en 1999. Avec l'Ordre de Malte, l'AMADE a construit un ensemble polyvalent comprenant un dispensaire, une école, et une salle de fête à Ambodirafia, dans le Nord-Est du pays. A travers son " Passeport école", l'Amade-Monaco apporte également un soutien important à sa consœur malgache pour la prise en charge de la scolarisation, fournitures scolaires... de centaines d'enfants. Elle a également contribué financièrement à l'édification d'un complexe scolaire à Talata-Volonondry, située à 30 kilomètres de Antananarivo, où sont accueilli plus de six cents enfants et des orphelins qui y demeurent en permanence. A l'été 2000, un jeune garçon de cette école,

Ranto Rafalimana a séjourné deux mois en Principauté pour y subir une lourde intervention chirurgicale pratiquée au Centre Cardio Thoracique prise en charge conjointement par l'Amade et l'Ordre de Malte.

Pour sa part, la Croix-Rouge Monégasque a aidé à la réhabilitation d'un collège à Tuléar. Elle a également apporté son aide financière à l'association "foyer de vie" pour la construction d'une maison dans le village d'Ambohimananbola. Enfin, comme l'Amade, la Croix-Rouge Monégasque participe au financement du Préventorium Rainier III.

Le Gouvernement Princier s'est aussi directement engagé dans des actions de coopération pour Madagascar : dans le cadre du programme spécial de Sécurité Alimentaire piloté par la FAO, Monaco participe à un projet de coopération Sud-Sud, qui consiste à prendre en charge les frais de mise à disposition de techniciens originaires d'un pays moyennement avancé auprès d'un Etat en développement, en vue de réaliser des programmes agricoles. Actuellement, ce sont des techniciens vietnamiens qui bénéficient de ce programme ; le concours de la Principauté s'élève à 170.000 \$US sur quatre ans, de 2001 à 2004.

Dans le cadre plus général de la Francophonie, de 1998 à 2000, un programme triennal financé par Monaco a permis la mise en place d'un réseau de dix Centres de Lecture et d'Animation Culturelle. Ceux-ci sont essentiellement implantés dans la région centrale des hauts plateaux, avec Antananarivo comme siège de la Coordination. Le financement de cette opération sur fonds publics s'est élevé à près de 332.000 Euros.

ORDONNANCES SOUVERAINES

Ordonnance Souveraine n° 15.633 du 20 janvier 2003 portant nomination d'une Surveillante à la Maison d'Arrêt.

**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, notamment son article 74 ;

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° 9.749 du 9 mars 1990 portant règlement de la Maison d'Arrêt ;

Vu Notre ordonnance n° 13.146 du 24 juillet 1997 portant nomination d'un Agent de service dans les établissements d'enseignement ;

Sur le rapport de Notre Directeur des Services Judiciaires ;

Avons Ordonné et Ordonnons :

Mme Annie CERESA, Agent de service dans les établissements d'enseignement, est nommée Surveillante à la Maison d'Arrêt.

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 janvier deux mille trois.

RAINIER.

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

Ordonnance Souveraine n° 15.643 du 24 janvier 2003 portant nomination d'un Conseiller d'orientation 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 12 décembre 2002 qui Nous a été communiquée par Notre Ministre d'Etat ;

Avons Ordonné et Ordonnons :

Mme Isabelle CORNILLE, épouse ENRICI, Conseiller d'orientation, placée en position de détachement des Cadres de l'Education Nationale par le Gouvernement de la République Française, est nommée Conseiller d'orientation dans les établissements d'enseignement, à compter du 1^{er} 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-quatre janvier deux mille trois.

RAINIER.

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

Ordonnance Souveraine n° 15.680 du 14 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 15 janvier 2003 qui Nous a été communiquée par Notre Ministre d'Etat ;

Avons Ordonné et Ordonnons :

Mme Carole ATLAN, épouse SEDIARI, Professeur des écoles, placée en position de détachement des Cadres de l'Education Nationale par le Gouvernement de la République Française, est

nommée Professeur des écoles dans les établissements d'enseignement, à compter du 1^{er} septembre 2001.

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 quatorze février deux mille trois.

RAINIER.

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

Ordonnance Souveraine n° 15.705 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 médicaments vétérinaires, signé à Paris le 3 mai 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 médicaments vétérinaires ayant été signé à Paris le 3 mai 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 char-

gés, 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'État :*
R. NOVELLA.

ANNEXE

à l'ordonnance souveraine n° 15.705 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 médicaments vétérinaires, signé à Paris le 3 mai 2002.

**Arrangement administratif en date du 3 mai 2003
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 médicaments
vétérinaires**

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 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. François PATRIAT, Ministre de l'Agriculture et de la Pêche de la République Française,

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

Arrêtent, d'un commun accord, les modalités de la 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 le domaine des médicaments vétérinaires, pour l'autorisation de 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.

ART. 2.

La Direction de l'Action Sanitaire et Sociale (DASS) et l'Agence Française pour la Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA) conviennent conjointement des modalités de 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 Bulletin Officiel du Ministère de l'emploi et de la solidarité 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 en trois exemplaires originaux, le trois mai deux mille deux.

Le Ministre de l'Agriculture et de la Pêche,
F. PATRIAT.

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

Le Ministre Délégué à la Santé,
B. KOUCHNER

Ordonnance Souveraine n° 15.713 du 3 mars 2003 relative à la mise sur le marché des médicaments vétérinaires.

RAINIER III
PAR LA GRACE DE DIEU
PRINCE SOUVERAIN DE MONACO

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

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 aliments est désignée comme l'autorité compétente au sens de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire.

ART. 2.

En application de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire, toute spécialité pharmaceutique vétérinaire ou tout autre médicament vétérinaire fabriqué industriellement 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 9 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire 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° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire, d'un enregistrement délivré par l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments, 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 12 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire, délivrée par l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments, 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.

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° 15.720 du 11 mars 2003 fixant les taux de majoration de certaines rentes viagères constituées entre particuliers.

RAINIER III
PAR LA GRACE DE DIEU
PRINCE SOUVERAIN DE MONACO

Vu la Constitution ;

Vu la loi n° 614 du 11 avril 1956, modifiée par la loi n° 991 du 23 novembre 1976, portant rajustement de certaines rentes viagères constituées entre particuliers ;

Vu la délibération du Conseil de Gouvernement en date du 19 février 2003 qui Nous a été communiquée par Notre Ministre d'Etat ;

Avons Ordonné et Ordonnons :

ARTICLE PREMIER.

Les taux de majoration des rentes viagères visées à l'article 1^{er} de la loi n° 614 du 11 avril 1956 et constituées avant le 1^{er} janvier 2002 sont fixés comme suit à compter du 1^{er} janvier 2003 :

- 50.794,3 % pour celles qui ont pris naissance entre le 1^{er} août 1914 et le 31 décembre 1918 ;
- 21.333,2 % pour celles qui ont pris naissance entre le 1^{er} janvier 1919 et le 31 décembre 1925 ;
- 13.045,8 % pour celles qui ont pris naissance entre le 1^{er} janvier 1926 et le 31 décembre 1938 ;
- 9.368,7 % pour celles qui ont pris naissance entre le 1^{er} janvier 1939 et le 31 août 1940 ;
- 5.676,9 % pour celles qui ont pris naissance entre le 1^{er} septembre 1940 et le 31 août 1944 ;
- 2.751,8 % pour celles qui ont pris naissance entre le 1^{er} septembre 1944 et le 31 décembre 1945 ;
- 1.276,0 % pour celles qui ont pris naissance entre le 1^{er} janvier 1946 et le 31 décembre 1948 ;
- 686,5 % pour celles qui ont pris naissance entre le 1^{er} janvier 1949 et le 31 décembre 1951 ;
- 495,1 % pour celles qui ont pris naissance entre le 1^{er} janvier 1952 et le 31 décembre 1958 ;
- 396,6 % pour celles qui ont pris naissance entre le 1^{er} janvier 1959 et le 31 décembre 1963 ;
- 369,8 % pour celles qui ont pris naissance entre le 1^{er} janvier 1964 et le 31 décembre 1965 ;
- 348,0 % pour celles qui ont pris naissance entre le 1^{er} janvier 1966 et le 31 décembre 1968 ;
- 323,5 % pour celles qui ont pris naissance entre le 1^{er} janvier 1969 et le 31 décembre 1970 ;
- 278,3 % pour celles qui ont pris naissance entre le 1^{er} janvier 1971 et le 31 décembre 1973 ;
- 189,1 % pour celles qui ont pris naissance entre le 1^{er} janvier 1974 et le 31 décembre 1974 ;
- 173,3 % pour celles qui ont pris naissance entre le 1^{er} janvier 1975 et le 31 décembre 1975 ;
- 149,9 % pour celles qui ont pris naissance entre le 1^{er} janvier 1976 et le 31 décembre 1977 ;

- 132,0 % pour celles qui ont pris naissance entre le 1^{er} janvier 1978 et le 31 décembre 1978 ;
- 111,5 % pour celles qui ont pris naissance entre le 1^{er} janvier 1979 et le 31 décembre 1979 ;
- 87,7 % pour celles qui ont pris naissance entre le 1^{er} janvier 1980 et le 31 décembre 1980 ;
- 66,5 % pour celles qui ont pris naissance entre le 1^{er} janvier 1981 et le 31 décembre 1981 ;
- 54,5 % pour celles qui ont pris naissance entre le 1^{er} janvier 1982 et le 31 décembre 1982 ;
- 47,0 % pour celles qui ont pris naissance entre le 1^{er} janvier 1983 et le 31 décembre 1983 ;
- 40,4 % pour celles qui ont pris naissance entre le 1^{er} janvier 1984 et le 31 décembre 1984 ;
- 36,6 % pour celles qui ont pris naissance entre le 1^{er} janvier 1985 et le 31 décembre 1985 ;
- 34,2 % pour celles qui ont pris naissance entre le 1^{er} janvier 1986 et le 31 décembre 1986 ;
- 31,2 % pour celles qui ont pris naissance entre le 1^{er} janvier 1987 et le 31 décembre 1987 ;
- 28,1 % pour celles qui ont pris naissance entre le 1^{er} janvier 1988 et le 31 décembre 1988 ;
- 25,2 % pour celles qui ont pris naissance entre le 1^{er} janvier 1989 et le 31 décembre 1989 ;
- 21,7 % pour celles qui ont pris naissance entre le 1^{er} janvier 1990 et le 31 décembre 1990 ;
- 18,8 % pour celles qui ont pris naissance entre le 1^{er} janvier 1991 et le 31 décembre 1991 ;
- 15,8 % pour celles qui ont pris naissance entre le 1^{er} janvier 1992 et le 31 décembre 1992 ;
- 13,5 % pour celles qui ont pris naissance entre le 1^{er} janvier 1993 et le 31 décembre 1993 ;
- 11,6 % pour celles qui ont pris naissance entre le 1^{er} janvier 1994 et le 31 décembre 1994 ;
- 9,3 % pour celles qui ont pris naissance entre le 1^{er} janvier 1995 et le 31 décembre 1995 ;
- 7,9 % pour celles qui ont pris naissance entre le 1^{er} janvier 1996 et le 31 décembre 1996 ;

- 6,5 % pour celles qui ont pris naissance entre le 1^{er} janvier 1997 et le 31 décembre 1997 ;
- 5,3 % pour celles qui ont pris naissance entre le 1^{er} janvier 1998 et le 31 décembre 1998 ;
- 4,8 % pour celles qui ont pris naissance entre le 1^{er} janvier 1999 et le 31 décembre 1999 ;
- 3,3 % pour celles qui ont pris naissance entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2000 ;
- 1,7 % pour celles qui ont pris naissance entre le 1^{er} janvier 2001 et le 31 décembre 2001.

ART. 2.

Notre ordonnance n° 15.325 du 10 avril 2002 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 onze mars deux mille trois.

RAINIER.

*Par le Prince,
Le Secrétaire d'État :*

R. NOVELLA.

Ordonnance Souveraine n° 15.721 du 11 mars 2003 portant nomination d'un membre du Conseil d'Administration de l'Association pour la Gestion de l'Orchestre Philharmonique et de l'Opéra de Monte-Carlo.

RAINIER III
PAR LA GRACE DE DIEU
PRINCE SOUVERAIN DE MONACO

Vu la loi n° 1.072 du 27 juin 1984 concernant les associations ;

Vu Notre ordonnance n° 15.415 du 8 juillet 2002 portant nomination des membres du Conseil d'Administration de l'Association pour la Gestion de l'Orchestre Philharmonique et de l'Opéra de Monte-Carlo ;

Vu l'arrêté ministériel n° 70-288 du 30 juillet 1970 autorisant l'association dénommée "Orchestre National de l'Opéra de Monte-Carlo" ;

Vu l'arrêté ministériel n° 91-540 du 4 octobre 1991 approuvant les modifications apportées aux statuts de l'Association pour la Gestion de l'Orchestre Philharmonique et de l'Opéra de Monte-Carlo ;

Vu l'arrêté ministériel n° 99-188 du 15 avril 1999 approuvant les modifications apportées aux statuts de l'Association pour la Gestion de l'Orchestre Philharmonique et de l'Opéra de Monte-Carlo ;

Vu la délibération du Conseil de Gouvernement en date du 19 février 2003 qui Nous a été communiquée par Notre Ministre d'Etat ;

Avons Ordonné et Ordonnons :

Mme Sylvie LAKOMY, épouse BIANCHERI, Directeur Général du Grimaldi Forum, est nommée membre du Conseil d'Administration de l'Association pour la Gestion de l'Orchestre Philharmonique et de l'Opéra de Monte-Carlo jusqu'au 8 juillet 2005, en remplacement de M. Philippe MARTEL.

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 onze mars deux mille trois.

RAINIER.

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

Ordonnance Souveraine n° 15.722 du 11 mars 2003 portant nomination d'un membre du Conseil d'Administration de l'Association pour la Gestion de la Compagnie des Ballets de Monte-Carlo.

RAINIER III
PAR LA GRACE DE DIEU
PRINCE SOUVERAIN DE MONACO

Vu la loi n° 1.072 du 27 juin 1984 concernant les associations ;

Vu Notre ordonnance n° 15.416 du 8 juillet 2002 portant nomination des membres du Conseil

d'Administration de l'Association pour la Gestion de la Compagnie des Ballets de Monte-Carlo ;

Vu l'arrêté ministériel n° 85-116 du 25 février 1985 autorisant et approuvant les statuts de l'Association pour la Gestion de la Compagnie des Ballets de Monte-Carlo ;

Vu l'arrêté ministériel n° 93-354 du 24 janvier 1993 approuvant les modifications des statuts de l'Association pour la Gestion de la Compagnie des Ballets de Monte-Carlo ;

Vu la délibération du Conseil de Gouvernement en date du 19 février 2003 qui Nous a été communiquée par Notre Ministre d'Etat ;

Avons Ordonné et Ordonnons :

Mme Sylvie LAKOMY, épouse BIANCHERI, Directeur Général du Grimaldi Forum, est nommée membre du Conseil d'Administration de l'Association pour la Gestion de la Compagnie des Ballets de Monte-Carlo jusqu'au 8 juillet 2005, en remplacement de M. Philippe MARTEL.

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 onze mars deux mille trois.

RAINIER.

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

Ordonnance Souveraine n° 15.723 du 11 mars 2003 portant nomination du Conseiller Technique chargé des recours.

**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° 6.364 du 17 août 1978, modifiée, déterminant les emplois supérieurs visés par l'article 4 de la loi n° 975 du 12 juillet 1975, susvisée ;

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° 14.719 du 15 septembre 1993 portant nomination d'un Chargé de mission au Département de l'Intérieur ;

Vu la délibération du Conseil de Gouvernement en date du 27 février 2003 qui Nous a été communiquée par Notre Ministre d'Etat ;

Avons Ordonné et Ordonnons :

Mme Marie-Noëlle GRAS, épouse ALBERTINI, Chargé de mission au Département de l'Intérieur, est nommée Conseiller Technique chargé des Recours, à compter du 15 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 onze mars deux mille trois.

RAINIER.

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

Ordonnance Souveraine n° 15.724 du 11 mars 2003 portant nomination d'un Chef de division au Musée des Timbres et des Monnaies.

**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° 13.652 du 12 octobre 1998 portant nomination d'un Chef de section au Ministère d'Etat (Département des Finances et de l'Economie) ;

Vu la délibération du Conseil de Gouvernement en date du 9 octobre 2002 qui Nous a été communiquée par Notre Ministre d'Etat ;

Avons Ordonné et Ordonnons :

Mme Gisèle HUGUES, Chef de section au Ministère d'Etat (Département des Finances et de l'Economie), est nommée en qualité de Chef de division au Musée des Timbres et des Monnaies, à compter du 1^{er} novembre 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 onze mars deux mille trois.

RAINIER.

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

Ordonnance Souveraine n° 15.725 du 11 mars 2003 portant nomination d'un Chargé de Mission au Département des Travaux Publics et des Affaires Sociales.

**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° 14.777 du 13 mars 2001 portant nomination du Secrétaire en Chef au Secrétariat Général du Conseil National ;

Vu la délibération du Conseil de Gouvernement en date du 27 février 2003 qui Nous a été communiquée par Notre Ministre d'Etat ;

Avons Ordonné et Ordonnons :

M. Thierry ORSINI, Secrétaire en Chef au Secrétariat Général du Conseil National, est nommé Chargé de Mission au Département des Travaux Publics et des Affaires Sociales.

Cette nomination prend effet au 17 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 onze mars deux mille trois.

RAINIER.

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

Ordonnance Souveraine n° 15.726 du 11 mars 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 Notre ordonnance n° 10.113 du 18 avril 1991 portant nomination d'une Institutrice dans les établissements d'enseignement ;

Vu la délibération du Conseil de Gouvernement en date du 19 février 2003 qui Nous a été communiquée par Notre Ministre d'Etat ;

Avons Ordonné et Ordonnons :

Mme Martine FERRARONE, épouse SICCARDI, Institutrice dans les établissements d'enseignement, est nommée en qualité de Professeur des écoles, à compter du 1^{er} 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 onze mars deux mille trois.

RAINIER.

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

Ordonnance Souveraine n° 15.727 du 11 mars 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 Notre ordonnance n° 11.115 du 23 novembre 1993 portant nomination d'une Institutrice dans les établissements scolaires ;

Vu la délibération du Conseil de Gouvernement en date du 19 février 2003 qui Nous a été communiquée par Notre Ministre d'Etat ;

Avons Ordonné et Ordonnons :

Mme Agnès MARTINETTI, épouse MOULY, Institutrice dans les établissements d'enseignement, est nommée en qualité de Professeur des écoles, à compter du 1^{er} 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 onze mars deux mille trois.

RAINIER.

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

Ordonnance Souveraine n° 15.728 du 11 mars 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 Notre ordonnance n° 8.092 du 18 septembre 1984 portant nomination d'une Institutrice dans les établissements scolaires ;

Vu la délibération du Conseil de Gouvernement en date du 19 février 2003 qui Nous a été communiquée par Notre Ministre d'Etat ;

Avons Ordonné et Ordonnons :

Mme Annick RINAUDO, épouse PORTA, Institutrice dans les établissements scolaires, est nommée en qualité de Professeur des écoles, à compter du 1^{er} 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 onze mars deux mille trois.

RAINIER.

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

Ordonnance Souveraine n° 15.729 du 11 mars 2003 portant naturalisations monégasques.

RAINIER III
PAR LA GRACE DE DIEU
PRINCE SOUVERAIN DE MONACO

Vu les requêtes qui Nous ont été présentées par le Sieur Gérard, Emile, Victor BRIANTI et la Dame Brigitte, Juliette, Joséphine BAYLON, son épouse, tendant à leur admission parmi Nos sujets ;

Vu la Constitution ;

Vu la loi n° 1.155 du 18 décembre 1992, modifiée par la loi n° 1.199 du 26 décembre 1997, et notamment les articles 5, 6 et 13 ;

Vu l'article 25 § 2 de l'ordonnance organique du 9 mars 1918 ;

Vu Notre ordonnance n° 403 du 15 mai 1951, modifiée ;

Sur le rapport de Notre Directeur des Services Judiciaires ;

Notre Conseil de la Couronne entendu lors de sa séance du 16 avril 2002 ;

Avons Ordonné et Ordonnons :

Le Sieur Gérard, Emile, Victor BRIANTI, né le 30 avril 1953 à Monaco et la Dame Brigitte, Juliette, Joséphine BAYLON, son épouse, née le 10 juillet 1956 à Nice, sont naturalisés monégasques.

Ils seront tenus et réputés comme tels et jouiront de tous les droits et prérogatives attachés à cette qualité, dans les conditions prévues par l'article 13 de la loi n° 1.155 du 18 décembre 1992, modifiée.

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 onze mars deux mille trois.

RAINIER.

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

*Ordonnance Souveraine n° 15.730 du 11 mars 2003
portant naturalisation monégasque.*

RAINIER III
PAR LA GRACE DE DIEU
PRINCE SOUVERAIN DE MONACO

Vu la requête qui Nous a été présentée par le Sieur Patrick, Jean, Baptiste RENAULT, tendant à son admission parmi Nos sujets ;

Vu la Constitution ;

Vu la loi n° 1.155 du 18 décembre 1992, modifiée par la loi n° 1.199 du 26 décembre 1997, et notamment les articles 5 et 13 ;

Vu l'article 25 § 2 de l'ordonnance organique du 9 mars 1918 ;

Vu Notre ordonnance n° 403 du 15 mai 1951, modifiée ;

Sur le rapport de Notre Directeur des Services Judiciaires ;

Notre Conseil de la Couronne entendu lors de sa séance du 3 septembre 2002 ;

Avons Ordonné et Ordonnons :

Le Sieur Patrick, Jean, Baptiste RENAULT, né le 7 janvier 1962 à Hussein Dey (Algérie), est naturalisé monégasque.

Il sera tenu et réputé comme tel et jouira de tous les droits et prérogatives attachés à cette qualité, dans les conditions prévues par l'article 13 de la loi n° 1.155 du 18 décembre 1992, modifiée.

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 onze mars deux mille trois.

RAINIER.

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

*Ordonnance Souveraine n° 15.731 du 11 mars 2003
portant naturalisation monégasque.*

RAINIER III
PAR LA GRACE DE DIEU
PRINCE SOUVERAIN DE MONACO

Vu la requête qui Nous a été présentée par le Sieur Laurent, Charles, Patrick SCHILEO, tendant à son admission parmi Nos sujets ;

Vu la Constitution ;

Vu la loi n° 1.155 du 18 décembre 1992, modifiée par la loi n° 1.199 du 26 décembre 1997, et notamment les articles 5 et 13 ;

Vu l'article 25 § 2 de l'ordonnance organique du 9 mars 1918 ;

Vu Notre ordonnance n° 403 du 15 mai 1951, modifiée ;

Sur le rapport de Notre Directeur des Services Judiciaires ;

Notre Conseil de la Couronne entendu lors de sa séance du 22 octobre 2002 ;

Avons Ordonné et Ordonnons :

Le Sieur Laurent, Charles, Patrick SCHILEO, né le 4 mai 1974 à Monaco, est naturalisé monégasque.

Il sera tenu et réputé comme tel et jouira de tous les droits et prérogatives attachés à cette qualité, dans les conditions prévues par les articles 5 et 13 de la loi n° 1.155 du 18 décembre 1992, modifiée.

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 onze mars deux mille trois.

RAINIER.

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

*Ordonnance Souveraine n° 15.733 du 14 mars 2003
portant naturalisation monégasque.*

RAINIER III
PAR LA GRACE DE DIEU
PRINCE SOUVERAIN DE MONACO

Vu la requête qui Nous a été présentée par la Dame Augustine, Sylvia, Josette BETTAGLIO, tendant à son admission parmi Nos sujets ;

Vu la Constitution ;

Vu la loi n° 1.155 du 18 décembre 1992, modifiée par la loi n° 1.199 du 26 décembre 1997, et notamment les articles 5 et 13 ;

Vu l'article 25 § 2 de l'ordonnance organique du 9 mars 1918 ;

Vu Notre ordonnance n° 403 du 15 mai 1951, modifiée ;

Sur le rapport de Notre Directeur des Services Judiciaires ;

Notre Conseil de la Couronne entendu lors de sa séance du 11 juin 2002 ;

Avons Ordonné et Ordonnons :

La Dame Augustine, Sylvia, Josette BETTAGLIO, née le 23 février 1927 à Monaco, est naturalisée monégasque.

Elle sera tenue et réputée comme telle et jouira de tous les droits et prérogatives attachés à cette qualité, dans les conditions prévues par l'article 13 de la loi n° 1.155 du 18 décembre 1992, modifiée.

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 quatorze mars deux mille trois.

RAINIER.

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

*Ordonnance Souveraine n° 15.734 du 14 mars 2003
portant naturalisation monégasque.*

RAINIER III
PAR LA GRACE DE DIEU
PRINCE SOUVERAIN DE MONACO

Vu la requête qui Nous a été présentée par le Sieur Eric, André, Francis LANTERI, tendant à son admission parmi Nos sujets ;

Vu la Constitution ;

Vu la loi n° 1.155 du 18 décembre 1992, modifiée par la loi n° 1.199 du 26 décembre 1997, et notamment les articles 5 et 13 ;

Vu l'article 25 § 2 de l'ordonnance organique du 9 mars 1918 ;

Vu Notre ordonnance n° 403 du 15 mai 1951, modifiée ;

Sur le rapport de Notre Directeur des Services Judiciaires ;

Notre Conseil de la Couronne entendu lors de sa séance du 3 septembre 2002 ;

Avons Ordonné et Ordonnons :

Le Sieur Eric, André, Francis LANTERI, né le 30 octobre 1966 à Menton, est naturalisé monégasque.

Il sera tenu et réputé comme tel et jouira de tous les droits et prérogatives attachés à cette qualité, dans les conditions prévues par l'article 13 de la loi n° 1.155 du 18 décembre 1992, modifiée.

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 quatorze mars deux mille trois.

RAINIER.

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

*Ordonnance Souveraine n° 15.735 du 14 mars 2003
portant naturalisations monégasques.*

RAINIER III
PAR LA GRACE DE DIEU
PRINCE SOUVERAIN DE MONACO

Vu les requêtes qui Nous ont été présentées par le Sieur Norbert, Virgile NUCCIARELLI et la Dame Christine, Françoise, Célestine BERETTA, son épouse, tendant à leur admission parmi Nos sujets ;

Vu la Constitution ;

Vu la loi n° 1.155 du 18 décembre 1992, modifiée par la loi n° 1.199 du 26 décembre 1997, et notamment les articles 5 et 13 ;

Vu l'article 25 § 2 de l'ordonnance organique du 9 mars 1918 ;

Vu Notre ordonnance n° 403 du 15 mai 1951, modifiée ;

Sur le rapport de Notre Directeur des Services Judiciaires ;

Notre Conseil de la Couronne entendu lors de sa séance du 11 juin 2002 ;

Avons Ordonné et Ordonnons :

Le Sieur Norbert, Virgile NUCCIARELLI, né le 9 juillet 1924 à Monaco et la Dame Christine, Françoise, Célestine BERETTA, son épouse, née le 7 septembre 1931 à la Turbie (Alpes-Maritimes), sont naturalisés monégasques.

Ils seront tenus et réputés comme tels et jouiront de tous les droits et prérogatives attachés à cette qualité, dans les conditions prévues par l'article 13 de la loi n° 1.155 du 18 décembre 1992, modifiée.

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 quatorze mars deux mille trois.

RAINIER.

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

*Ordonnance Souveraine n° 15.736 du 14 mars 2003
portant naturalisation monégasque.*

RAINIER III
PAR LA GRACE DE DIEU
PRINCE SOUVERAIN DE MONACO

Vu la requête qui Nous a été présentée par la Dame Patricia, Martine SOBOUL, tendant à son admission parmi Nos sujets ;

Vu la Constitution ;

Vu la loi n° 1.155 du 18 décembre 1992, modifiée par la loi n° 1.199 du 26 décembre 1997, et notamment les articles 5 et 13 ;

Vu l'article 25 § 2 de l'ordonnance organique du 9 mars 1918 ;

Vu Notre ordonnance n° 403 du 15 mai 1951, modifiée ;

Sur le rapport de Notre Directeur des Services Judiciaires ;

Notre Conseil de la Couronne entendu lors de sa séance du 11 juin 2002 ;

Avons Ordonné et Ordonnons :

La Dame Patricia, Martine SOBOUL, née le 24 octobre 1959 à Monaco, est naturalisée monégasque.

Elle sera tenue et réputée comme telle et jouira de tous les droits et prérogatives attachés à cette qualité, dans les conditions prévues par l'article 13 de la loi n° 1.155 du 18 décembre 1992, modifiée.

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 quatorze mars deux mille trois.

RAINIER.

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

ARRÊTÉS MINISTÉRIELS

Arrêté Ministériel n° 2003-169 du 3 mars 2003 relatif au temps d'attente et aux limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale.

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

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

Arrêtons :

ARTICLE PREMIER.

1° Aux fins du présent arrêté, on entend par :

a) temps d'attente : le délai à observer entre l'administration du médicament à l'animal dans les conditions normales d'emploi et l'utilisation de denrées alimentaires provenant de cet animal pour garantir que ces denrées alimentaires ne contiennent pas de résidus pouvant présenter des dangers pour la santé du consommateur ;

b) résidus de médicaments vétérinaires : toutes les substances pharmacologiquement actives, qu'il s'agisse de principes actifs, d'excipients ou de produits de dégradation, ainsi que leurs métabolites restant dans des denrées alimentaires obtenues à partir d'animaux auxquels le médicament vétérinaire en question a été administré ;

c) limite maximale de résidus : la teneur maximale en résidus, résultant de l'utilisation d'un médicament vétérinaire, exprimée en mg/kg ou en mg/kg sur la base du poids frais, et reconnue comme acceptable dans ou sur des denrées alimentaires.

Cette limite se base sur le type et la quantité de résidus considérés comme ne présentant pas de risques d'ordre toxicologique pour la santé humaine, tels qu'exprimés par la dose journalière admissible, ou sur la base d'une dose journalière admissible temporaire utilisant un facteur de sécurité additionnel. Elle tient également compte d'autres risques concernant la santé publique ainsi que des aspects de technologie alimentaire.

Lors de l'établissement d'une limite maximale de résidus entrent également en ligne de compte les résidus qui se trouvent dans les aliments d'origine végétale et/ou qui proviennent de l'environnement. En outre, la limite maximale de résidus peut être réduite pour être compatible avec les bons usages dans l'emploi des médicaments vétérinaires et dans la mesure où des méthodes pratiques d'analyse sont disponibles.

Le présent arrêté ne s'applique pas aux principes actifs d'origine biologique destinés à produire une immunité active ou passive ou à diagnostiquer un état d'immunité utilisés dans des médicaments vétérinaires immunologiques.

ART. 2.

Le temps d'attente minimum mentionné au dernier alinéa de l'Article 31 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire est fixé à :

- 7 jours pour les œufs,
- 7 jours pour le lait,
- 28 jours pour la viande de volailles et de mammifères, y compris les graisses et les abats,
- 500 degrés-jours pour la chair de poisson.

Dans le cas d'un médicament vétérinaire homéopathique, et lorsque le principe actif est présent à une concentration égale ou inférieure à une partie par million, le temps d'attente est porté à zéro.

ART. 3.

La liste des substances pharmacologiquement actives utilisées dans les médicaments vétérinaires, pour lesquelles des limites maximales de résidus sont fixées, figure en annexe I du Règlement CEE n° 2377/90 du Conseil du 26 juin 1990, modifié, établissant une procédure communautaire pour la fixation des limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale et annexée au présent arrêté.

ART. 4.

Si, à la suite de l'évaluation d'une substance pharmacologiquement active utilisée dans des médicaments vétérinaires, il n'apparaît

pas nécessaire, pour la protection de la santé publique, de fixer une limite maximale de résidus, cette substance est incluse dans la liste faisant l'objet de l'annexe II du Règlement CEE n° 2377/90 du Conseil du 26 juin 1990, modifié, établissant une procédure communautaire pour la fixation des limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale et annexée au présent arrêté.

ART. 5.

La liste des substances pharmacologiquement actives utilisées dans les médicaments vétérinaires, pour lesquelles des limites maximales provisoires de résidus sont fixées, fait l'objet de l'annexe III du Règlement CEE n° 2377/90 du Conseil du 26 juin 1990, modifié, établissant une procédure communautaire pour la fixation des limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale et annexée au présent arrêté.

ART. 6.

S'il apparaît qu'une limite maximale de résidus ne peut être fixée pour une substance pharmacologiquement active utilisée dans des médicaments vétérinaires parce que les résidus de ladite substance, quelles que soient ses limites dans les denrées alimentaires d'origine animale, constituent un risque pour la santé du consommateur, cette substance est incluse dans la liste faisant l'objet de l'annexe IV du Règlement CEE n° 2377/90 du Conseil du 26 juin 1990, modifié, établissant une procédure communautaire pour la fixation des limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale et annexée au présent arrêté.

ART. 7.

Est abrogé l'arrêté ministériel n° 82-284 du 14 mai 1982 relatif au "temps d'attente".

ART. 8.

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 2003.

Le Ministre d'État,
P. LECLERCO.

Arrêté Ministériel n° 2003-170 du 3 mars 2003 fixant les conditions de mise sur le marché des médicaments vétérinaires.

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

Vu l'ordonnance souveraine n° 15.713 du 3 mars 2003 relative à la mise sur le marché des médicaments vétérinaires ;

Vu l'arrêté ministériel n° 81-477 du 29 septembre 1981 relatif à la pharmacie vétérinaire, modifié ;

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.
DISPOSITIONS GÉNÉRALES

ARTICLE PREMIER.

Tout médicament vétérinaire doit faire l'objet, avant sa commercialisation ou sa distribution, à titre gratuit, en gros ou en détail, d'une autorisation de mise sur le marché dans les conditions définies par le présent arrêté.

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 9 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire est adressée à l'autorité compétente désignée par l'ordonnance souveraine n° 15.713 du 3 mars 2003 relative à la mise sur le marché des médicaments vétérinaires, ci-après dénommée "l'autorité compétente", accompagnée du versement du droit afférent.

La demande comporte :

- a) la dénomination du médicament ;
- b) les formes pharmaceutiques, dosages et présentations ;
- c) les modes et voies d'administration ;
- d) les animaux de destination ;
- e) le nom ou la dénomination sociale et l'adresse du demandeur et, le cas échéant, ceux de l'entreprise exploitant le médicament ;
- f) le nom ou la dénomination sociale et l'adresse du ou des fabricants, y compris du ou des fabricants des principes actifs et, le cas échéant, ceux de l'importateur ;
- g) la désignation des lieux de fabrication, y compris de conditionnement et de contrôle ;
- h) la copie des décisions d'autorisation administrative des établissements de fabrication ou d'importation délivrées au fabricant ou à l'importateur du médicament concerné, en application soit de l'article 17 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 précitée, soit de la législation nationale de l'établissement, ou la copie des récépissés des demandes d'autorisation si lesdites demandes n'ont pas encore donné lieu à décision ;
- i) le cas échéant, la liste des Etats membres de la Communauté européenne qui ont accordé une autorisation de mise sur le marché à ce médicament ou dans lesquels une demande est en cours d'examen ;
- j) le nombre et le titre des volumes de documentation présentés à l'appui de la demande.

La demande d'autorisation de mise sur le marché est accompagnée d'un résumé des caractéristiques du produit et d'un dossier, respectivement définis aux articles 3 et 4 du présent arrêté.

Le demandeur remet en outre à l'autorité compétente des échantillons des matières premières, des substances de référence et des autres constituants, en quantité suffisante pour procéder aux contrôles prévus à l'article 12 du présent arrêté.

ART. 3.

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

- 1° la dénomination du médicament ;
- 2° la composition qualitative et quantitative en principes actifs et constituants de l'excipient dont la connaissance est nécessaire à une bonne administration du médicament ;
- 3° la forme pharmaceutique ;
- 4° les propriétés pharmacologiques et, dans la mesure où ces renseignements sont utiles pour l'utilisation thérapeutique, des éléments de pharmacocinétique ;
- 5° les informations cliniques :
 - a) les animaux de destination ;
 - b) les indications thérapeutiques selon les animaux de destination ;
 - c) les contre-indications ;
 - d) les effets indésirables en indiquant leur fréquence et leur gravité ;
 - e) les précautions particulières d'emploi ;
 - f) les informations concernant l'utilisation du médicament, en cas de lactation ou de gravidité, y compris la ponte ;
 - g) les interactions médicamenteuses et autres ;
 - h) la posologie, le mode et la voie d'administration et, dans le cas des prémélanges médicamenteux, les taux et procédés de dilution ;
 - i) s'il y a lieu, les symptômes survenant en cas de surdosage, la conduite d'urgence à observer, et les antidotes à administrer ;
 - j) les mises en garde particulières à chaque animal de destination ;
 - k) le temps d'attente ou l'indication qu'aucun temps d'attente n'est nécessaire ;
 - l) les précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament aux animaux ;
- 6° les informations pharmaceutiques :
 - a) les incompatibilités majeures chimiques ou physiques ;
 - b) la durée de stabilité du médicament avant ouverture du conditionnement primaire et, si nécessaire, après reconstitution du médicament ou ouverture du conditionnement primaire ;
 - c) les précautions particulières de conservation ;
 - d) la nature du conditionnement primaire et le contenu exprimé soit en nombre d'unités de prise soit, selon la forme pharmaceutique, en volume ou en poids ;
 - e) les précautions particulières à prendre, le cas échéant, lors de l'élimination des médicaments non utilisés ou des déchets ;
- 7° le nom ou la dénomination sociale et l'adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et, le cas échéant, ceux de l'entreprise exploitant le médicament ;

8° la date d'établissement du résumé des caractéristiques du produit.

Les projets des conditionnements extérieurs et primaires et, s'il y a lieu, le projet de notice, sont joints au résumé des caractéristiques du produit.

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

- 1° la dénomination du médicament ;
- 2° la composition qualitative et quantitative en principes actifs et constituants de l'excipient dont la connaissance est nécessaire à une bonne administration du médicament ;
- 3° la forme pharmaceutique ;
- 4° les propriétés pharmacologiques et, dans la mesure où ces renseignements sont utiles pour l'utilisation thérapeutique, des éléments de pharmacocinétique ;
- 5° les informations cliniques :
 - a) les animaux de destination ;
 - b) les indications thérapeutiques selon les animaux de destination ;
 - c) les contre-indications ;
 - d) les effets indésirables en indiquant leur fréquence et leur gravité ;
 - e) les précautions particulières d'emploi ;
 - f) les informations concernant l'utilisation du médicament, en cas de lactation ou de gravidité, y compris la ponte ;
 - g) les interactions médicamenteuses et autres ;
 - h) la posologie, le mode et la voie d'administration et, dans le cas des prémélanges médicamenteux, les taux et procédés de dilution ;
 - i) s'il y a lieu, les symptômes survenant en cas de surdosage, la conduite d'urgence à observer, et les antidotes à administrer ;
 - j) les mises en garde particulières à chaque animal de destination ;
 - k) le temps d'attente ou l'indication qu'aucun temps d'attente n'est nécessaire ;
 - l) les précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament aux animaux ;
- 6° les informations pharmaceutiques :
 - a) les incompatibilités majeures chimiques ou physiques ;
 - b) la durée de stabilité du médicament avant ouverture du conditionnement primaire et, si nécessaire, après reconstitution du médicament ou ouverture du conditionnement primaire ;
 - c) les précautions particulières de conservation ;
 - d) la nature du conditionnement primaire et le contenu exprimé soit en nombre d'unités de prise soit, selon la forme pharmaceutique, en volume ou en poids ;

e) les précautions particulières à prendre, le cas échéant, lors de l'élimination des médicaments non utilisés ou des déchets ;

7° le nom ou la dénomination sociale et l'adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et, le cas échéant, ceux de l'entreprise exploitant le médicament ;

8° la date d'établissement du résumé des caractéristiques du produit.

Les projets des conditionnements extérieurs et primaires et, s'il y a lieu, le projet de notice, sont joints au résumé des caractéristiques du produit.

ART. 4.

A la demande d'autorisation de mise sur le marché est joint un dossier comprenant :

1° les documentations relatives aux essais non cliniques, à savoir les essais analytiques, les essais d'innocuité, l'étude des résidus et les essais précliniques et celles relatives aux essais cliniques et aux essais d'efficacité mentionnés aux articles 6 à 8, incluant les résultats obtenus au cours des différents essais réalisés ;

2° les rapports d'experts relatifs à ces documentations ;

3° le cas échéant, une copie :

a) des autorisations de mise sur le marché obtenues pour ce médicament, soit dans un Etat membre de la Communauté européenne, soit dans un pays tiers, accompagnées des résumés des caractéristiques du produit ;

b) des décisions de refus d'autorisation de mise sur le marché de ce médicament ainsi que de leurs motifs ;

c) des demandes d'autorisation de mise sur le marché en cours d'examen dans les Etats membres de la Communauté européenne ou les Etats parties à l'accord sur l'Espace économique européen, accompagnées des résumés des caractéristiques du produit et des notices proposés ;

d) de la demande présentée à la Commission des Communautés européennes conformément à l'annexe V du Règlement du Conseil (CEE) n° 2377/90 du 26 juin 1990 établissant une procédure communautaire pour la fixation des limites maximales de résidus des médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale, lorsque le médicament contient un ou plusieurs principes actifs nouveaux qui ne sont pas mentionnés aux annexes I, II ou III dudit règlement, annexées à l'arrêté ministériel n° 2003-169 du 3 mars 2003 relatif au temps d'attente et aux limites maximales de résidus, de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale.

ART. 5.

Les rapports d'experts prévus à l'article 4 ci-dessus consistent en une évaluation critique des documentations fournies et des différents essais pratiqués compte tenu de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier :

1° pour l'analyste, il s'agit de déterminer si le médicament est conforme à la composition déclarée et de justifier les méthodes de contrôle qui seront utilisées par le fabricant ;

2° pour le toxicologue, il s'agit de valider :

- l'innocuité ou l'éventuelle toxicité du médicament ;

- le temps d'attente ;

3° pour le préclinicien, il s'agit de valider les données relatives à l'activité pharmacologique et à la tolérance au produit ;

4° pour le clinicien, il s'agit de valider les données portant sur l'efficacité du médicament sur les animaux traités, à la posologie préconisée, sur la tolérance au médicament et sur les éventuelles contre-indications.

Chaque rapport, daté et signé par l'expert, est accompagné d'un curriculum vitae et d'un résumé détaillé de tous les essais et contrôles effectués avec des références précises aux informations contenues dans la documentation. Le cas échéant, les liens professionnels avec le promoteur sont déclarés.

ART. 6.

La documentation relative aux essais analytiques des médicaments vétérinaires comprend :

1° la composition qualitative et quantitative du médicament ;

2° la description de tous les constituants et du conditionnement primaire ;

3° la description du mode et des conditions de fabrication du médicament, ainsi que la formule de fabrication ;

4° la description des techniques de contrôle des matières premières, des produits intermédiaires de la fabrication et du produit fini, la description des techniques de contrôle en cours de fabrication, l'indication des résultats obtenus par application de ces techniques ainsi que toutes indications utiles sur le conditionnement primaire ;

5° l'indication de la quantité minimale de chaque constituant du médicament et du nombre minimal d'unités de vente qu'il sera nécessaire de prélever pour procéder utilement à des contrôles postérieurs à la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché prescrits par le directeur de l'action sanitaire et sociale ;

6° la description des essais de stabilité ayant permis de déterminer la durée proposée de conservation.

ART. 7.

Les documentations relatives aux essais d'innocuité et à l'étude des résidus comprennent :

1° pour les médicaments non immunologiques :

a) les essais d'innocuité des constituants du médicament, avec la mise en évidence :

- chez l'animal, de l'éventuelle toxicité du médicament, dans les conditions normales d'emploi ;

- chez l'homme, des éventuels effets indésirables associés aux résidus contenus dans les denrées alimentaires provenant des animaux traités ou qui peuvent survenir lors de l'administration du médicament à l'animal ou lors d'une exposition au médicament ;

- pour la transformation industrielle des denrées alimentaires, des inconvénients des résidus présents dans ces denrées ;

- pour l'environnement, des risques éventuels liés à l'emploi du médicament ;

b) l'étude des résidus incluant :

- l'étude du métabolisme et de la cinétique des résidus du médicament chez l'animal de destination, la détermination du temps

d'attente à respecter pour écarter tout risque pour la santé humaine, y compris en cas de transformation industrielle des denrées alimentaires provenant des animaux traités ;

- les méthodes d'analyse pouvant être utilisées par les autorités compétentes pour le dépistage des résidus ;

2° pour les médicaments immunologiques :

a) l'évaluation de l'innocuité du médicament dans les conditions normales d'emploi chez l'animal de destination ;

b) l'examen des fonctions immunologiques chez l'animal de destination ;

c) pour les vaccins vivants, des études des propriétés biologiques, de la capacité de diffusion de la souche, de sa dissémination chez l'animal vacciné et des risques de retour à l'état de virulence et de modification génomique de la souche ;

d) le cas échéant, l'étude des effets des résidus des autres constituants du vaccin ;

e) l'évaluation des risques éventuels de l'emploi du médicament pour l'environnement.

ART. 8.

Les documentations relatives aux essais précliniques et cliniques comprennent :

1° pour les médicaments non immunologiques :

a) s'agissant de la documentation relative aux essais précliniques :

- l'établissement de l'activité pharmacodynamique et des caractéristiques pharmacocinétiques ;

- l'évaluation de la tolérance au médicament chez l'animal de destination et des éventuels effets indésirables ;

- l'étude d'organismes résistants après l'utilisation de médicaments destinés à prévenir ou à traiter des maladies infectieuses ou des infestations parasitaires ;

b) s'agissant de la documentation relative aux essais cliniques :

- la mise en évidence des effets thérapeutiques dans les conditions normales d'emploi, des contre-indications, des interactions constatées avec d'autres médicaments ou additifs alimentaires, des signes cliniques en cas de surdosage ;

- la posologie et la durée de traitement ;

2° pour les médicaments immunologiques, la documentation relative aux essais cliniques comprend :

- les essais d'efficacité mettant en évidence les effets thérapeutiques dans les conditions normales d'emploi ;

- la posologie et la durée du traitement ou, dans le cas d'un vaccin, le schéma vaccinal proposé ;

- les contre-indications et les effets indésirables éventuels.

ART. 9.

I - Par dérogation aux dispositions des articles 2, 3 et 4 du présent arrêté :

1° le demandeur n'est pas tenu de fournir, pour les médicaments vétérinaires non immunologiques, les résultats des essais d'innocuité, de l'étude des résidus, des essais précliniques et cliniques ou, dans le cas des médicaments vétérinaires immunologiques, les résultats des essais d'innocuité et d'efficacité, s'il peut démontrer :

a) soit que le médicament vétérinaire est essentiellement similaire, au sens de l'article 10 ci-après, à un médicament vétérinaire déjà autorisé et que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament vétérinaire original a consenti qu'il soit fait référence, en vue de l'examen de la demande, pour les médicaments vétérinaires non immunologiques, à la documentation relative aux essais d'innocuité, à l'étude des résidus, aux essais précliniques et cliniques ou, pour les médicaments vétérinaires immunologiques, à la documentation relative aux essais d'innocuité et d'efficacité figurant au dossier du médicament original ;

b) soit par référence détaillée à la littérature scientifique publiée que le ou les constituants du médicament vétérinaire sont d'un usage vétérinaire bien établi et présentent une efficacité reconnue et un niveau acceptable de sécurité ;

c) soit que le médicament vétérinaire est essentiellement similaire, au sens de l'article 10 ci-après, à un autre médicament vétérinaire, lorsque ce médicament est autorisé depuis au moins dix ans à Monaco ou dans un Etat membre de la Communauté européenne selon les dispositions communautaires en vigueur et commercialisé à Monaco à la date de la demande ;

2° dans le cas d'un médicament vétérinaire nouveau contenant des constituants connus mais qui n'ont pas encore été associés dans un but thérapeutique, les résultats des essais d'innocuité, de l'étude des résidus, des essais précliniques et cliniques relatifs à l'association nouvelle doivent être fournis sans qu'il soit nécessaire de fournir la documentation relative à chaque constituant individuel ;

3° pour un médicament homéopathique soumis à autorisation de mise sur le marché, 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 vétérinaire pratiquée à Monaco et en France, que l'usage homéopathique du médicament ou des souches homéopathiques le composant est bien établi dans l'indication revendiquée et présente toutes garanties d'innocuité.

II - Lorsqu'il est fait référence à la littérature scientifique publiée, les experts doivent justifier le recours à cette documentation bibliographique et démontrer qu'elle satisfait aux exigences des protocoles applicables à l'expérimentation des médicaments vétérinaires compte tenu notamment de la forme pharmaceutique et des constituants de l'excipient.

Pour l'application du 3° du I, lorsqu'il est fait référence à la littérature publiée et reconnue dans la tradition de la médecine homéopathique vétérinaire pratiquée à Monaco et en France, les experts doivent justifier, sur la base de la documentation fournie :

- le caractère homéopathique des souches utilisées et leur utilisation traditionnelle dans l'indication revendiquée ;

- l'innocuité du médicament homéopathique vétérinaire, notamment au regard du degré de dilution de chacun des constituants.

ART. 10.

Un médicament vétérinaire est considéré comme étant essentiellement similaire à un autre médicament vétérinaire s'il a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et, le cas échéant, si la bioéquivalence entre les deux médicaments a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité.

ART. 11.

L'autorisation de mise sur le marché est accompagnée du résumé des caractéristiques du produit défini à l'article 3 tel qu'il est approuvé par l'autorité compétente.

L'autorisation indique, le cas échéant, si le médicament relève des dispositions de l'article 32 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire.

L'autorisation peut être assortie de l'obligation de mentionner sur le conditionnement primaire ou sur le conditionnement extérieur ainsi que sur la notice des mentions essentielles pour la sécurité ou pour la protection de la santé, notamment des précautions particulières d'emploi. Elle peut aussi être assortie de l'obligation d'introduire une substance de marquage dans le médicament.

ART. 12.

Lorsque le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché est incomplet ou irrégulier, le demandeur est invité à compléter ou à régulariser celui-ci.

L'autorité compétente peut soumettre le médicament et, si nécessaire, ses matières premières, ses produits intermédiaires ou autres constituants, au contrôle d'un laboratoire permettant de s'assurer que les méthodes de contrôles utilisées par le fabricant et décrites dans le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché sont satisfaisantes. Il procède, le cas échéant, au contrôle de la méthode analytique proposée par le demandeur pour le dépistage des résidus. L'instruction peut comporter, en outre, une étude sur place des conditions de fabrication et de contrôle.

L'autorité compétente peut requérir du demandeur toute information complémentaire nécessaire à l'instruction de la demande. Le délai prévu à l'article 13 est alors suspendu jusqu'à la réception des éléments demandés.

ART. 13.

L'autorité compétente se prononce dans un délai de deux cent dix jours à compter de la présentation d'un dossier de demande complet et régulier.

Le silence gardé par l'autorité compétente vaut refus d'autorisation à l'expiration d'un délai de deux cent dix jours à compter de la présentation d'un tel dossier.

L'autorité compétente établit un rapport d'évaluation sur le dossier et le tient à jour.

ART. 14.

Lorsque l'autorité compétente constate que le médicament vétérinaire concerné fait l'objet d'une demande présentée dans un Etat membre de la Communauté européenne, elle peut suspendre l'instruction de la demande dans l'attente du rapport d'évaluation établi par cet Etat membre. Elle en informe ledit Etat membre et le demandeur.

Dans un délai de quatre-vingt-dix jours suivant la réception du rapport d'évaluation :

- soit l'autorité compétente reconnaît la décision dudit Etat membre, y compris le résumé des caractéristiques du produit approuvé par celui-ci et accorde l'autorisation de mise sur le marché ;

- soit, si elle estime que la délivrance de l'autorisation du médicament concerné peut présenter un risque pour la santé humaine ou animale ou pour l'environnement, l'autorité compétente met en œuvre la procédure prévue à l'article 17.

ART. 15.

Lorsque l'autorité compétente constate que le médicament vétérinaire concerné bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché

dans un Etat membre de la Communauté européenne, elle demande à ce dernier de lui communiquer le rapport d'évaluation.

Dans un délai de quatre-vingt-dix jours suivant la réception du rapport d'évaluation :

- soit l'autorité compétente reconnaît la décision dudit Etat membre, y compris le résumé des caractéristiques du produit approuvé par celui-ci et accorde l'autorisation de mise sur le marché ;

- soit, si elle estime que la délivrance de l'autorisation du médicament concerné peut présenter un risque pour la santé humaine ou animale ou pour l'environnement, elle met en œuvre la procédure prévue à l'article 17.

ART. 16.

Lorsqu'une demande est présentée en vue d'obtenir la reconnaissance par la Principauté de Monaco de l'autorisation de mise sur le marché accordée dans un Etat membre de la Communauté européenne, le demandeur soumet sa demande à l'autorité compétente, accompagnée des informations et documents visés aux articles 2 à 9 du présent arrêté.

Le demandeur certifie que les informations et documents fournis sont identiques à ceux approuvés par l'Etat membre et précise, le cas échéant, les compléments ou modifications apportés.

Il notifie sa demande au Comité des médicaments vétérinaires institué par l'article 16 de la Directive 81/851/CEE du Conseil du 28 septembre 1981 concernant le rapprochement des législations des Etats membres relatives aux médicaments vétérinaires et ci-après dénommé "Comité", l'informe de la date du dépôt de sa demande auprès de l'autorité compétente et lui fait parvenir une copie de l'autorisation octroyée par l'Etat membre. Il informe l'autorité compétente de l'Etat membre qui a délivré l'autorisation initiale du dépôt de sa demande d'autorisation de mise sur le marché à Monaco, lui indique, le cas échéant, les compléments apportés et lui demande de transmettre le rapport d'évaluation relatif au médicament concerné à l'autorité compétente désignée par l'ordonnance souveraine n° 15.713 du 3 mars 2003 relative à la mise sur le marché des médicaments vétérinaires.

Dans un délai de quatre-vingt-dix jours suivant la réception du rapport d'évaluation :

- soit l'autorité compétente reconnaît la décision dudit Etat membre, y compris le résumé des caractéristiques du produit approuvé par celui-ci et accorde l'autorisation de mise sur le marché ;

- soit, si elle estime que la délivrance de l'autorisation du médicament concerné peut présenter un risque pour la santé humaine ou animale ou pour l'environnement, elle met en œuvre la procédure prévue à l'article 17.

ART. 17.

Lorsque l'autorité compétente estime ne pas pouvoir accorder l'autorisation de mise sur le marché conformément aux dispositions des articles 14 à 16 du présent arrêté, elle fait immédiatement connaître son opposition motivée au Comité visé à l'article 16 ci-dessus, à l'Etat membre de la Communauté européenne qui a délivré l'autorisation initiale, aux autres Etats membres concernés et au demandeur en l'invitant à présenter ses observations. Elle précise les mesures susceptibles de corriger les insuffisances de la demande.

A défaut d'accord entre tous les Etats membres concernés au terme du délai prévu aux articles 14 à 16, l'autorité compétente en informe le Comité précité et lui fournit un état détaillé des points de désaccord.

Dans un délai de trente jours à compter de la notification de la décision de la Commission des Communautés européennes, l'autorité compétente accorde ou refuse l'autorisation de mise sur le marché, conformément à la décision de la Commission.

ART. 18.

Lorsque le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché obtenue selon les règles applicables en Principauté de Monaco demande la reconnaissance de cette autorisation dans un ou plusieurs Etats membres de la Communauté européenne, il en informe l'autorité compétente et lui transmet, le cas échéant, des éventuels compléments au dossier de la demande qui a donné lieu à l'autorisation de mise sur le marché. L'autorité compétente peut demander au titulaire tous renseignements et documents lui permettant de vérifier que les dossiers déposés sont identiques.

L'autorité compétente dispose d'un délai de quatre-vingt-dix jours pour élaborer, s'il y a lieu, et communiquer à l'Etat membre ou aux Etats membres concernés par la demande de reconnaissance le rapport d'évaluation prévu à l'article 13 pour le médicament concerné. C'est également le cas lorsqu'une autorisation de mise sur le marché est demandée dans un Etat membre pour un médicament ayant fait l'objet à Monaco de l'examen d'une demande d'autorisation de mise sur le marché.

Le titulaire notifie sa demande au Comité précité. Lorsqu'il reçoit une opposition de l'autorité compétente d'un Etat membre de la Communauté européenne, il transmet immédiatement copie du dossier de demande audit Comité.

Dans un délai de trente jours à compter de la notification de la décision de la Commission des Communautés européennes, l'autorité compétente, le cas échéant, modifie ou retire l'autorisation de mise sur le marché, conformément à la décision de la Commission.

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 3° et 4° de l'article 6 en fonction des progrès scientifiques et techniques et soumettre les projets de ces modifications à l'autorité compétente.

A la demande de l'autorité compétente, le responsable de la mise sur le marché examine et, le cas échéant, modifie en fonction des progrès techniques et scientifiques les méthodes d'analyse pour le dépistage des résidus mentionnées au b) du 1° de l'article 7.

Le responsable de la mise sur le marché du médicament vétérinaire informe sans délai l'autorité compétente de tout élément nouveau qui pourrait entraîner une modification des renseignements et documents prévus par le présent arrêté, ainsi que de toute interdiction ou restriction décidée par les autorités compétentes des pays dans lesquels le médicament est commercialisé.

ART. 20.

I - Les modifications concernant les renseignements et documents prévus par le présent arrêté, y compris celles mentionnées à l'article 19, doivent être préalablement autorisées dans les conditions prévues ci-après :

Les modifications sont classées dans les trois catégories suivantes :

- modifications de type I : modifications administratives et modifications techniques mineures figurant sur une liste fixée par arrêté ministériel ;

- modifications de type II : modifications autres que celles de type I et III ;

- modifications de type III : modifications techniques affectant la qualité, l'innocuité ou l'efficacité du médicament vétérinaire et figurant sur une liste fixée par arrêté ministériel.

II - Toute demande de modification de type I ou II est présentée et instruite dans les conditions suivantes :

1° toute demande est adressée à l'autorité compétente, accompagnée du versement du droit progressif afférent, et, en fonction de la modification envisagée, des renseignements ou des éléments du dossier mentionnés aux articles 3, 4 et 5 du présent arrêté ;

2° lorsque le dossier de demande de modification est incomplet ou irrégulier, l'autorité compétente invite le demandeur à compléter ou régulariser celui-ci ;

3° l'autorité compétente peut requérir du demandeur toute information complémentaire qu'elle estime nécessaire, au regard des renseignements ou des éléments du dossier, pour se prononcer sur la demande, en faisant connaître les motifs de sa décision. Les délais prévus au 4° ci-dessous sont alors suspendus jusqu'à la réception des éléments demandés ;

4° l'autorité compétente notifie sa décision dans un délai de trente jours pour les modifications de type I, de quatre-vingt-dix jours pour les modifications de type II, à compter de la présentation d'un dossier de demande de modification complet et régulier ; pour les modifications de type I, le silence gardé par l'autorité compétente vaut autorisation tacite de modification à l'expiration d'un délai de trente jours à compter de la présentation d'un tel dossier ; pour les modifications de type II, le silence gardé par l'autorité compétente vaut refus d'autorisation de modification à l'expiration d'un délai de quatre-vingt-dix jours à compter de la présentation d'un tel dossier ;

5° les autorisations de modification sont refusées pour les mêmes motifs que ceux prévus à l'article 21 ci-après.

III - Les modifications de type III doivent faire l'objet d'une demande présentée dans les conditions prévues par le présent arrêté et instruite conformément aux dispositions des articles 11, 12, 13 et 21.

ART. 21.

L'autorisation de mise sur le marché est refusée lorsqu'il apparaît :

- que le médicament vétérinaire est nocif dans les conditions d'emploi indiquées dans le dossier de demande, ou que l'effet thérapeutique annoncé fait défaut sur l'animal de destination, ou qu'il n'a pas la composition qualitative ou quantitative déclarée ;

- ou, pour les médicaments destinés à être administrés à des animaux dont la chair ou les produits sont destinés à la consommation humaine, que le temps d'attente indiqué dans le dossier est insuffisant pour que les denrées alimentaires provenant de l'animal traité ne contiennent pas de résidus pouvant présenter des dangers pour la santé du consommateur ou est insuffisamment justifié, ou que la ou les substances capables d'action pharmacologique présentes dans le médicament ne figurent pas à l'annexe I, II ou III du Règlement (CEE) n° 90/2377 du Conseil du 26 juin 1990 établissant une procédure communautaire pour la fixation des limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale et figurant en annexe de l'arrêté ministériel n° 2003-169 du 3 mars 2003 relatif au temps d'attente et aux limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale ;

- ou que le médicament vétérinaire est présenté pour une utilisation interdite en vertu d'autres dispositions communautaires ; en l'absence de telles dispositions communautaires, l'autorisation de mise sur le marché peut être refusée si cette mesure est nécessaire pour assurer la protection de la santé humaine ou animale.

L'autorisation de mise sur le marché est également refusée lorsque la demande et le dossier qui l'accompagne ne sont pas conformes au contenu fixé par les articles 2, 3 et 4 du présent arrêté.

ART. 22.

L'autorisation de mise sur le marché est délivrée pour une durée de cinq années. Elle est renouvelable par période quinquennale sur demande du titulaire présentée au plus tard trois mois avant la date d'expiration.

Toutefois, les médicaments contenant des substances actives mentionnées à l'annexe III du Règlement (CEE) n° 90/2377 précité et figurant en annexe de l'arrêté ministériel n° 2003-169 du 3 mars 2003 relatif au temps d'attente et aux limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale, ne sont autorisés que pour la période pour laquelle a été fixée la limite maximale de résidus provisoire. Au cas où cette période est prolongée, l'autorisation peut être reconduite pour une durée équivalente.

La demande de renouvellement est accompagnée d'un récapitulatif des modifications autorisées depuis l'obtention de l'autorisation initiale ou du dernier renouvellement ou d'un document attestant qu'aucune modification n'est intervenue dans les éléments produits à l'appui de la demande d'autorisation initiale ou de la dernière demande de renouvellement.

Si aucune décision n'est notifiée ou si aucune demande de justification complémentaire n'est adressée au demandeur dans un délai de trois mois suivant la réception de sa demande, l'autorisation est considérée comme renouvelée à l'expiration de ce délai.

ART. 23.

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

La demande d'autorisation comporte, outre les mentions prévues aux 5° et 7° de l'article 2 du présent arrêté et les projets de conditionnements extérieurs et primaires et, s'il y a lieu, de notice :

- a) l'accord du titulaire de l'autorisation ;
- b) l'engagement du pharmacien ou du vétérinaire responsable 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.

Dans le cas de fusion ou d'apport partiel d'actif, 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 sa réalisation définitive 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. 24.

L'autorité compétente suspend, pour une durée ne pouvant excéder un an, ou supprime l'autorisation de mise sur le marché, lorsqu'il apparaît :

- que, pour les médicaments destinés à être administrés à des animaux dont la chair ou les produits sont destinés à la consommation humaine, le temps d'attente indiqué s'avère insuffisant pour que les denrées alimentaires provenant de l'animal traité ne contiennent pas de résidus pouvant présenter des dangers pour la santé du consommateur ;

- ou que le médicament vétérinaire est présenté pour une utilisation interdite en vertu d'autres dispositions communautaires ;

- ou que le médicament vétérinaire est nocif dans les conditions d'emploi indiquées dans le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché, ou que l'effet thérapeutique annoncé fait défaut sur l'animal de destination, ou qu'il n'a pas la composition qualitative ou quantitative déclarée ;

- ou que la documentation et les renseignements fournis dans le dossier de demande s'avèrent erronés ;

- ou que les contrôles n'ont pas été effectués ;

- ou que l'obligation faite au moment de l'octroi de la mise sur le marché d'incorporer une substance de marquage n'a pas été respectée.

L'autorité compétente peut également suspendre, pour une durée ne pouvant excéder un an, ou supprimer une autorisation de mise sur le marché lorsqu'il apparaît :

- que le médicament présente un risque pour la santé humaine ou pour la santé animale ;

- ou que la documentation et les renseignements fournis dans le dossier de demande n'ont pas été modifiés conformément à l'article 20 ;

- ou que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché n'a pas informé l'autorité compétente de tout élément nouveau conformément à l'article 19 ;

- ou lorsque l'étiquetage ou la notice ne sont pas conformes aux prescriptions qui leur sont applicables ; dans ce cas, la décision ne peut intervenir que si le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, mis en demeure de régulariser la situation du médicament, n'a pas donné suite à cette mise en demeure dans le délai fixé par l'autorité compétente.

La décision de suspension ou de retrait est motivée et indique les voies et délais de recours. Sauf en cas d'urgence, la décision ne peut intervenir qu'après que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a été invité à présenter ses observations.

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 informe les détenteurs de stocks afin que ceux-ci puissent prendre toutes dispositions utiles pour faire cesser la distribution du médicament vétérinaire concerné. 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 précitées de suspension ou de retrait d'autorisation de mise sur le marché et à titre conservatoire, l'autorité compétente peut interdire la délivrance de certains lots de médicaments vétérinaires autorisés qui font l'objet de contestation et demander au titulaire de l'autorisation de procéder au rappel de ces lots.

ART. 25.

Les décisions d'octroi, de refus, de renouvellement et de retrait d'autorisation de mise sur le marché ne peuvent faire l'objet d'un recours contentieux qu'après l'exercice d'un recours gracieux auprès du Ministre d'Etat ou de l'autorité compétente.

Les décisions d'octroi, de suspension et de retrait d'autorisation de mise sur le marché sont publiées au Journal de Monaco.

**SECTION III.
DE L'ENREGISTREMENT DES MÉDICAMENTS HOMÉOPATHIQUES
VÉTÉRINAIRES**

ART. 26.

La demande d'enregistrement visée à l'article 15 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire d'un médicament homéopathique vétérinaire ou d'une série de médicaments est adressée à l'autorité compétente. On entend par série de médicaments au sens de l'article 15 précité susceptible de donner lieu à un seul enregistrement un ensemble de médicaments, constitués du ou des mêmes composants, se présentant, le cas échéant, sous plusieurs formes pharmaceutiques ou différentes dilutions.

La demande d'enregistrement mentionne :

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 désignation des lieux de fabrication, y compris les lieux de conditionnement et de contrôle ;

c) la dénomination commune usuelle de la ou des souches homéopathiques en se référant à la Pharmacopée européenne, ou française lorsqu'elle y figure, ou, à défaut, à une pharmacopée utilisée de façon officielle dans un autre Etat membre de la Communauté européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen ;

d) la ou les voies d'administration ;

e) la ou les formes pharmaceutiques ;

f) le ou les degrés de dilution ;

g) la liste des présentations ;

h) l'animal de destination ;

i) la durée de conservation.

ART. 27.

La demande d'enregistrement est accompagnée d'un dossier comprenant :

a) les données relatives à la composition qualitative et quantitative du ou des médicaments ;

b) une documentation décrivant le procédé d'obtention de la ou des souches homéopathiques ainsi que les méthodes de contrôle en se référant aux monographies de la Pharmacopée européenne ou, à défaut, de l'une des pharmacopées utilisées de façon officielle dans les Etats membres de la Communauté européenne ou parties à l'accord sur l'Espace économique européen, et mentionnant la dénomination scientifique de ces souches ; pour les médicaments homéopathiques contenant des substances biologiques, la description des mesures prises pour assurer l'absence de tout agent pathogène sera jointe ;

c) une documentation justifiant le caractère homéopathique sur la base d'une bibliographie adéquate et définissant le degré de dilution à partir duquel l'innocuité est garantie ;

d) pour chaque forme pharmaceutique, une documentation relative à la fabrication et au contrôle avec la description des méthodes de dilution et de dynamisation en se référant aux monographies de la Pharmacopée européenne ou, à défaut, de l'une des pharmacopées utilisées de façon officielle dans les Etats membres de la Communauté européenne ou parties à l'accord sur l'Espace économique européen ;

e) les données concernant la stabilité du ou des médicaments ;

f) s'il y a lieu, les données concernant les précautions particulières de conservation ;

g) une copie des décisions d'autorisation administrative des établissements de fabrication ou d'importation délivrées au fabricant ou à l'importateur du médicament concerné ou la copie des récépissés des demandes d'autorisation si lesdites demandes n'ont pas encore donné lieu à décision ;

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

j) un échantillon du médicament sous ses différentes présentations.

ART. 28.

Lorsque l'autorité compétente estime que la demande ou le dossier qui l'accompagne est incomplet ou irrégulier, elle invite le demandeur à compléter ou à régulariser cette demande ou ce dossier.

L'autorité compétente notifie sa décision au demandeur dans un délai de deux cent dix jours à compter de la présentation d'une demande et d'un dossier complets et réguliers. Le silence gardé par l'autorité compétente vaut refus d'enregistrement à l'expiration du délai précité à compter de la date de réception de cette demande et de ce dossier.

L'autorité compétente peut requérir du demandeur toute information complémentaire qu'elle estime nécessaire pour se prononcer sur la demande en faisant connaître les motifs de cette décision. Le délai prévu au deuxième alinéa est alors suspendu jusqu'à la réception des éléments demandés.

ART. 29.

L'enregistrement comporte le numéro d'enregistrement et les données mentionnées à l'article 26 telles qu'elles ont été approuvées par l'autorité compétente.

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. Lors du renouvellement, le demandeur 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 et 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. 30.

Après délivrance de l'enregistrement, les méthodes de fabrication et les techniques de contrôle exposées dans les dossiers prévus aux b) et d) de l'article 27 doivent être modifiées en fonction des progrès scientifiques et techniques.

ART. 31.

Toute modification concernant les données mentionnées aux articles 26 et 27 est soumise pour approbation à l'autorité compétente accompagnée des pièces justificatives correspondantes. Le silence gardé par l'autorité compétente vaut approbation tacite des modifications à l'expiration d'un délai de deux mois à compter de la date de réception de la demande.

ART. 32.

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 26 :

- une copie de l'enregistrement ;
- l'accord du titulaire de l'enregistrement sur ce transfert ;
- la désignation des lieux de fabrication, de contrôle et de conditionnement ;
- l'engagement du futur titulaire de se soumettre à l'ensemble des conditions ayant conduit à l'enregistrement.

Le silence gardé par l'autorité compétente vaut approbation du changement de titulaire à l'expiration d'un délai de deux mois à compter de la date de présentation de la demande.

ART. 33.

L'enregistrement d'un médicament homéopathe vétérinaire peut être refusé, suspendu ou supprimé par l'autorité compétente. Les décisions de refus, de suspension ou de suppression sont notifiées au demandeur. Elles sont motivées et mentionnent les voies et délais de recours applicables. La décision de suspension ne peut être prise pour une période supérieure à un an.

Les décisions de refus ou de suppression ne peuvent intervenir qu'après que le titulaire de l'enregistrement a été invité à présenter ses observations.

Lorsque l'enregistrement est suspendu ou supprimé, le titulaire doit en informer les détenteurs de stock sans délai. Ceux-ci doivent prendre toutes dispositions utiles pour faire cesser la distribution du médicament. A défaut, le directeur de l'action sanitaire et sociale prend toutes mesures appropriées.

Indépendamment des décisions de suspension ou de suppression susmentionnées et à titre conservatoire, l'autorité compétente peut interdire la délivrance de certains lots de médicaments enregistrés qui font l'objet de contestation et faire procéder au rappel de ces lots.

ART. 34.

Les décisions d'enregistrement des médicaments homéopathiques vétérinaires, de suspension ou de suppression de ces enregistrements sont publiées par extrait au Journal officiel de la République française et au Journal de Monaco.

SECTION IV.

DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

ART. 35.

L'autorisation temporaire d'utilisation prévue à l'article 12 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire est déli-

vrée par l'autorité compétente au vu d'un dossier présenté et instruit dans les conditions ci-après.

ART. 36.

La demande tendant à l'obtention de l'autorisation temporaire d'utilisation mentionnée 35 ci-dessus est adressée à l'autorité compétente.

Elle est accompagnée d'un dossier comprenant :

- a) la dénomination du médicament ou, le cas échéant, son nom de code et sa forme pharmaceutique et son dosage ;
- b) la justification de la prescription ;
- c) l'indication thérapeutique pour laquelle le médicament est prescrit ;
- d) lorsque le médicament a fait l'objet d'une autorisation à l'étranger, la copie de cette autorisation.

ART. 37.

Pour l'instruction de la demande d'autorisation temporaire d'utilisation d'un médicament vétérinaire, l'autorité en charge de l'instruction de la demande peut requérir toute information complémentaire relative aux médicaments considérés et à son utilisation projetée.

ART. 38.

L'autorisation temporaire d'utilisation est accordée pour une durée limitée. Elle mentionne notamment la dénomination du médicament ou, le cas échéant, son nom de code, ainsi que sa forme pharmaceutique et son dosage.

ART. 39.

Sont abrogés les articles 16 à 32 de l'arrêté ministériel n° 81-477 du 29 septembre 1981 relatif à la pharmacie vétérinaire.

ART. 40.

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.

Arrêté Ministériel n° 2003-171 du 3 mars 2003 relatif à la présentation et à la dénomination des médicaments vétérinaires.

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

Vu l'ordonnance souveraine n° 15.713 du 3 mars 2003 relative à la mise sur le marché des médicaments vétérinaires ;

Vu l'arrêté ministériel n° 81-477 du 29 septembre 1981 relatif à la pharmacie vétérinaire, 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° 2003-170 du 3 mars 2003 fixant les conditions de mise sur le marché des médicaments vétérinaires ;

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

Arrêtons :

ARTICLE PREMIER.

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.

Sans préjudice des mentions exigées par les dispositions législatives et réglementaires relatives aux substances vénéneuses, l'étiquetage du conditionnement primaire et du conditionnement extérieur d'un médicament vétérinaire faisant l'objet d'une autorisation de mise sur le marché doit porter les mentions suivantes, conformes à l'autorisation de mise sur le marché, lisibles, compréhensibles et indélébiles :

a) la dénomination du médicament qui peut être soit un nom de fantaisie, soit une dénomination commune ou scientifique assortie d'une marque ou du nom du fabricant.

Lorsque la dénomination particulière d'un médicament ne contenant qu'une substance active est un nom de fantaisie, ce nom doit être assorti, en caractères lisibles, de la dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé ou, à défaut, de la formule de la pharmacopée française ou européenne ou de la dénomination commune usuelle.

Sans préjudice de l'application des dispositions législatives ou réglementaires relatives aux marques de fabrique, de commerce et de service, le nom de fantaisie doit être choisi de façon à éviter toute confusion avec d'autres médicaments et ne pas induire en erreur sur la qualité ou les propriétés du médicament vétérinaire ;

b) la forme pharmaceutique et le contenu en poids, en volume ou en unités de prises ; ces mentions pouvant n'être indiquées que sur le conditionnement extérieur ;

c) la composition qualitative et quantitative en principes actifs et constituants de l'excipient dont la connaissance est nécessaire à une bonne administration du médicament ;

d) le numéro du lot de fabrication ;

e) le numéro de l'autorisation de mise sur le marché ;

f) le nom ou la dénomination sociale et l'adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et, le cas échéant, ceux de l'entreprise exploitant le médicament, ainsi que, s'ils sont distincts, ceux du ou des fabricants ;

g) les animaux de destination, le mode et la voie d'administration ;

h) le cas échéant, le temps d'attente, même s'il est égal à zéro ;

i) la date de péremption ;

j) les précautions de conservation, s'il y a lieu ;

k) les précautions particulières d'élimination des médicaments non utilisés ou des déchets ;

l) toute autre mention prescrite par la décision d'autorisation de mise sur le marché ;

m) la mention "usage vétérinaire", le cas échéant, complétée par la mention "à ne délivrer que sur ordonnance", ou par la mention "à ne délivrer que sur ordonnance devant être conservée pendant le temps d'attente du médicament", ou encore par toute mention découlant des dispositions de l'autorisation de mise sur le marché ; ces trois dernières mentions pouvant ne figurer que sur le conditionnement extérieur.

Les indications prévues ci-dessus doivent être rédigées en français. Elles peuvent également être rédigées dans d'autres langues, à condition que les mêmes indications figurent dans toutes les langues utilisées.

ART. 2.

Les ampoules et autres petits conditionnements primaires sur lesquels il est impossible de mentionner l'ensemble des indications prévues à l'article premier ci-dessus, peuvent ne comporter que les mentions suivantes :

a) la dénomination du médicament ;

b) la quantité des principes actifs ;

c) la voie d'administration ;

d) le numéro du lot de fabrication ;

e) la date de péremption ;

f) la mention "usage vétérinaire".

Dans ce cas, le conditionnement extérieur doit comporter l'ensemble des mentions prévues à l'article premier du présent arrêté.

ART. 3.

Dans le cas des petits conditionnements primaires autres que les ampoules ne contenant qu'une dose d'utilisation et sur lesquels il est impossible de mentionner l'ensemble des indications prévues à l'article 2 ci-dessus, les mentions prévues à l'article premier du présent arrêté ne figurent que sur le conditionnement extérieur.

ART. 4.

L'inclusion d'une notice d'information pour l'utilisateur dans le conditionnement de tout médicament est obligatoire, sauf si les indications mentionnées à l'article 5 du présent arrêté figurent directement sur le conditionnement extérieur ou sur le conditionnement primaire.

Lorsqu'une notice est jointe au conditionnement du médicament vétérinaire, elle doit concerner uniquement ce médicament, sauf dérogation accordée par l'autorité compétente pour la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché désignée par l'ordonnance souveraine n° 15.713 du 3 mars 2003 relative à la mise sur le marché des médicaments vétérinaires.

Pour les vaccins, la mention d'autres vaccins peut être autorisée lorsque la description du schéma vaccinal complet l'impose et quand la compatibilité des vaccins a été démontrée.

Cette notice doit être rédigée en français, en termes aisément compréhensibles pour l'utilisateur et lisibles. Elle peut en outre être rédigée dans d'autres langues, à condition que les mêmes informations figurent dans toutes les langues utilisées.

ART. 5.

La notice doit être établie en conformité avec le résumé des caractéristiques du produit défini à l'article 3 de l'arrêté ministériel n° 2003-170 du 3 mars 2003 fixant les conditions de mise sur le marché des médicaments vétérinaires.

Elle doit comporter :

a) le nom ou la dénomination sociale et l'adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et, le cas échéant, ceux de l'entreprise exploitant le médicament, ainsi que, s'ils sont distincts, ceux du ou des fabricants ;

b) la dénomination du médicament ;

c) la composition qualitative et quantitative en principes actifs et constituants de l'excipient dont la connaissance est nécessaire à une bonne administration du médicament ;

d) les indications thérapeutiques, contre-indications et effets indésirables dans la mesure où ces informations sont nécessaires à l'utilisation du médicament ;

e) les animaux de destination, la posologie, le mode et la voie d'administration et toute autre information pour une administration correcte du médicament, s'il y a lieu ;

f) le cas échéant, le temps d'attente, même s'il est égal à zéro ;

g) les précautions particulières de conservation, s'il y a lieu ;

h) les précautions d'emploi et toute autre mention prescrite par la décision d'autorisation de mise sur le marché ;

i) les précautions particulières pour l'élimination de médicaments non utilisés ou des déchets, s'il y a lieu.

ART. 6.

L'étiquetage et, le cas échéant, la notice des médicaments homéopathiques vétérinaires mentionnés à l'article 15 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire portent obligatoirement et exclusivement les mentions suivantes :

a) "médicament homéopathique vétérinaire enregistré sans indication thérapeutique" en caractères très apparents ;

b) la dénomination commune usuelle de la ou des souches homéopathiques en se référant à la pharmacopée européenne ou française lorsqu'elle y figure, suivie du degré de dilution ;

c) le nom et l'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 ;

f) la forme pharmaceutique ;

g) la quantité de médicament contenue dans chacune des présentations ;

h) s'il y a lieu, les précautions particulières de conservation ;

i) une mise en garde spéciale si elle s'impose pour ces médicaments ;

j) le numéro de lot de fabrication ;

k) le numéro d'enregistrement ;

l) un avertissement conseillant de consulter un vétérinaire si les symptômes persistent ;

m) l'animal de destination.

ART. 7.

Les aliments médicamenteux, qu'ils soient préparés à l'avance ou, extemporanément, par un pharmacien ou un vétérinaire, sont présentés dans des sacs de couleur bleue portant, imprimée sur les deux faces en lettres très apparentes de quatre centimètres de hauteur au moins, la mention " aliment médicamenteux ".

L'étiquetage des aliments médicamenteux doit être de couleur bleue et comporter les mentions prévues par la réglementation applicable à l'étiquetage des aliments ainsi que les mentions suivantes :

a) la dénomination de l'aliment médicamenteux ;

b) le poids net ou le volume net ;

c) la composition qualitative et la quantité de prémélange médicamenteux incorporée dans l'aliment médicamenteux ;

d) le numéro du lot de fabrication ;

e) la dénomination du prémélange médicamenteux et son numéro d'autorisation de mise sur le marché ;

f) le nom ou la dénomination sociale et l'adresse du fabricant de l'aliment médicamenteux ;

g) les animaux de destination ;

h) le cas échéant, le temps d'attente, même s'il est égal à zéro ;

- i) la date de péremption ;
- j) les précautions de conservation, s'il y a lieu ;
- k) les précautions particulières d'élimination des aliments médicamenteux non utilisés ou des déchets ;
- l) toute autre mention prescrite par la décision d'autorisation de mise sur le marché du prémélange médicamenteux ;

Les indications imposées à ce titre peuvent figurer sur une étiquette cousue au sac.

Lorsque l'aliment médicamenteux est commercialisé en citernes ou autres contenants analogues, les mentions précitées peuvent figurer sur un document d'accompagnement à condition qu'un même signe distinctif figure sur le document d'accompagnement et le contenant afin de permettre l'identification de la livraison.

Lorsque l'aliment médicamenteux est livré en vrac pour être entreposé dans des silos, une étiquette de couleur bleue, portant les mentions prévues à l'article premier du présent arrêté et aux deux premiers alinéas du présent article, est apposée sur chaque cellule du véhicule transporteur, une cellule ne pouvant contenir qu'un seul aliment médicamenteux destiné à un même lot d'animaux. Une étiquette identique, destinée à être apposée sur le silo, accompagne le bon de livraison ou la facture.

ART. 8.

Sont abrogés les articles 41 et 42 de l'arrêté ministériel n° 81-477 du 29 septembre 1981 relatif à la pharmacie vétérinaire.

ART. 9.

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.

Arrêté Ministériel n° 2003-172 du 3 mars 2003 fixant les conditions particulières de prescription et de délivrance applicables à certains médicaments vétérinaires.

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

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 MÉDICAMENTS COMPORTANT DANS LEUR COMPOSITION CERTAINES SUBSTANCES PARTICULIÈRES

ARTICLE PREMIER.

Sans préjudice des dispositions de l'article 32 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire, il est interdit de délivrer sans présentation d'une ordonnance, les médicaments vétérinaires

qui comportent dans leur composition des substances mentionnées ci-après lorsque la décision d'autorisation de mise sur le marché comporte cette interdiction :

- oestrogènes ;
- produits susceptibles de demeurer à l'état de résidus toxiques ou dangereux dans les denrées alimentaires d'origine animale ;
- produits dont les effets sont susceptibles d'être à l'origine d'une contravention à la législation sur les fraudes ;
- produits susceptibles d'entraver le contrôle sanitaire des denrées provenant des animaux auxquels ils ont été administrés.

ART. 2.

L'ordonnance visée à l'article précédent comporte obligatoirement :

- les nom et adresse du prescripteur ;
- la date de prescription ;
- les nom, prénoms et adresse du détenteur du ou des animaux ;
- les moyens d'identification des animaux : espèce, âge, sexe, signalement et numéro matricule ;
- le nom ou la formule du médicament : pour les aliments médicamenteux, le détail des composants du support alimentaire n'est pas exigé ;
- la voie d'administration, le point d'inoculation ou d'implantation, le temps d'attente ;
- la mention "renouvellement interdit".

En cas de cession du ou des animaux par des détenteurs successifs pendant le temps d'attente du médicament, l'ordonnance doit être transmise à chaque nouvel acquéreur et conservée par lui durant cette période.

En cas de pluralité de détenteurs d'animaux ayant fait l'objet d'une même ordonnance, une copie de celle-ci doit être remise à chaque nouvel acquéreur et conservée par lui durant la même période.

Les dispositions du présent article s'appliquent au cas où la délivrance par le docteur vétérinaire s'effectue sous forme d'administration directe du médicament à l'animal.

SECTION II.

DES ALIMENTS MÉDICAMENTEUX

ART. 3.

La prescription des aliments médicamenteux en vue de leur délivrance dans les conditions prévues à l'article 25 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire est établie en trois exemplaires.

Deux exemplaires sont remis à l'éleveur afin d'être présentés à l'établissement fabricant ou distributeur. L'un de ces exemplaires est conservé au siège de l'établissement pendant une durée de trois ans ; l'autre est restitué à l'éleveur lors de la livraison de l'aliment médicamenteux.

Un exemplaire est conservé par le vétérinaire prescripteur.

ART. 4.

Lors de la délivrance des médicaments vétérinaires prescrits conformément aux dispositions des articles premier et 2 du présent arrêté, le pharmacien ou le vétérinaire mentionne cette délivrance sur un registre, coté et paraphé par le Directeur de l'Action Sanitaire et Sociale et tenu sans blanc, ni rature ou surcharge. Pour les pharmaciens, ce registre peut être le livre-registre de préparation ou de prescription.

Ce registre est conservé pendant dix ans.

Les mentions doivent comporter un numéro d'ordre, les nom, prénoms et adresse du client, le nom ou la formule du médicament vétérinaire, la quantité délivrée, le nom du prescripteur, la date à laquelle les substances ont été remises ; le pharmacien ou le vétérinaire reporte immédiatement sur l'ordonnance le numéro d'ordre sous lequel la délivrance a été enregistrée et il accompagne cette mention de ses nom et adresse.

Le vétérinaire est dispensé de la transcription de ses propres ordonnances si elles sont rédigées sur des feuillets provenant de carnets à souches numérotées comportant des duplicata qu'il conserve dans les mêmes conditions que le registre mentionné au premier alinéa. Les mêmes dispositions sont applicables aux prescriptions de médicaments vétérinaires contenant des substances classées comme vénéneuses.

SECTION III.

DES MÉDICAMENTS CONTENANT DES SUBSTANCES VÉNÉNEUSES

ART. 5.

Les substances vénéneuses prévues au d) de l'article 28 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire et les médicaments qui en contiennent sont soumis aux dispositions de l'arrêté ministériel n° 91-368 du 2 juillet 1991 fixant le régime des substances et préparations vénéneuses, modifié.

SECTION IV.

DES SUBSTANCES PRÉSENTANT DES PROPRIÉTÉS ANTI-INFECTIEUSES, ANTIPARASITAIRES, ANTI-INFLAMMATOIRES, ANALGÉSQUES, NEUROLEPTIQUES, ANESTHÉSQUES, HORMONALES OU ANABOLISANTES

ART. 6.

Les substances présentant des propriétés anti-infectieuses, antiparasitaires (externes et internes), anti-inflammatoires, analgésiques, neuroleptiques, anesthésiques, hormonales ou anabolisantes sont soumises aux conditions particulières de délivrance définies ci-après.

Sans préjudice des dispositions concernant les substances vénéneuses, la délivrance des substances mentionnées à l'alinéa précédent doit respecter les règles suivantes :

1° toute cession de ces produits ne peut être consentie qu'à des personnes habilitées à les détenir en raison de leur profession ;

2° les cessions doivent faire l'objet d'un enregistrement par tout moyen comportant l'indication du nom, de l'adresse et de la profession de l'acquéreur ainsi que du nom et de la quantité de la substance vendue ou cédée ;

3° lorsque la profession de l'acquéreur n'implique pas l'utilisation de ces produits, mention est faite de l'usage auquel ils sont destinés selon la déclaration faite par l'intéressé.

Ces substances ne peuvent être délivrées en l'état aux éleveurs sauf si elles sont destinées à être employées pour des usages agricoles et phytosanitaires autorisés.

ART. 7.

Les entreprises qui produisent des substances à action thyrostatique, oestrogène, androgène, gestagène ou bêta-agoniste et celles qui font commerce desdites substances ainsi que les établissements mentionnés à l'article 17 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire doivent consigner par ordre chronologique sur un registre ou par tout système d'enregistrement approprié :

1° le nom et les quantités des substances précitées qui sont produites, acquises, cédées ou utilisées pour la fabrication de médicaments vétérinaires ;

2° la date de réalisation des opérations et, dans le cas d'acquisition ou de cession, les nom, profession et adresse du fournisseur ou de l'acquéreur desdites substances.

Un relevé trimestriel, récapitulatif par substance les quantités produites, acquises, cédées ou utilisées pour la fabrication de médicaments vétérinaires, doit être adressé au directeur de l'action sanitaire et sociale, au plus tard à la fin du mois qui suit le trimestre concerné.

ART. 8.

Les établissements mentionnés à l'article 7 ci-dessus qui cèdent des médicaments vétérinaires contenant des substances à action oestrogène, androgène, gestagène ou bêta-agoniste doivent consigner par ordre chronologique sur un registre ou par tout système d'enregistrement approprié :

1° le nom et la quantité des médicaments cédés ;

2° la date de la cession ainsi que les nom, profession et adresse de l'acquéreur.

Un relevé trimestriel, récapitulatif par médicament les quantités cédées, doit être adressé au directeur de l'action sanitaire et sociale, au plus tard à la fin du mois qui suit le trimestre concerné.

ART. 9.

Le vétérinaire qui prescrit à des animaux d'exploitation des médicaments contenant des substances à action oestrogène, androgène ou gestagène ou à activité anabolisante, anticatabolisante ou bêta-agoniste doit consigner par ordre chronologique sur un registre, ou par tout système d'enregistrement approprié, les renseignements suivants :

1° numéro de l'ordonnance prescrivant le médicament considéré ;

2° nature du traitement ;

3° nature du médicament ;

4° date du traitement ;

5° identité des animaux traités ;

6° identité du détenteur du ou des animaux traités.

ART. 10.

Les registres ou les enregistrements mentionnés aux articles 7, 8 et 9 du présent arrêté doivent être conservés pendant cinq ans pour être présentés à toute réquisition des autorités compétentes.

Les établissements mentionnés à l'article 17 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire ayant obtenu l'autorisation de mise sur le marché pour la fabrication ou l'importation de

médicaments vétérinaires définis en a) et c) de l'article 28 de la même loi font l'objet, au moins une fois tous les deux ans, d'une visite concertée de la part d'un pharmacien inspecteur et d'un vétérinaire inspecteur. Le compte rendu de cette inspection, signé des deux agents, est transmis au Directeur de l'Action Sanitaire et Sociale.

ART. 11.

Est abrogé l'arrêté ministériel n° 82-291 du 14 mai 1982 relatif à la délivrance de certains médicaments pour les animaux.

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. LECLERCO.

Arrêté Ministériel n° 2003-173 du 3 mars 2003 relatif à la pharmacovigilance vétérinaire.

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

Vu l'ordonnance souveraine n° 15.713 du 3 mars 2003 relative à la mise sur le marché des médicaments vétérinaires ;

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 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire, un système de pharmacovigilance vétérinaire répondant aux conditions ci-après.

La pharmacovigilance vétérinaire a pour objet la surveillance du risque d'effets indésirables imputables aux médicaments vétérinaires tels que définis par la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire et survenant chez l'animal.

La pharmacovigilance vétérinaire a, en outre, pour objet la surveillance des effets indésirables survenant chez les personnes qui administrent des médicaments vétérinaires à des animaux ou qui sont en contact avec les animaux traités et susceptibles d'être imputés à l'utilisation de ces médicaments.

ART. 2.

La pharmacovigilance vétérinaire consiste dans le recueil des informations utiles pour la surveillance des médicaments vétérinaires et notamment de leurs effets indésirables sur les animaux et les êtres humains et l'évaluation scientifique de ces informations. Ces informations sont mises en rapport avec les données disponibles concernant la vente et la prescription des médicaments vétérinaires.

L'exercice de la pharmacovigilance vétérinaire peut impliquer la recherche et l'analyse des données contenues dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché ou d'enregistrement du médicament vétérinaire ainsi que des informations relatives aux fabrica-

tion, conservation et administration aux animaux de ce médicament.

Le système de pharmacovigilance vétérinaire prend en compte toutes les informations disponibles sur l'efficacité insuffisante des médicaments vétérinaires par rapport à l'efficacité prévue, sur leur utilisation non conforme au résumé des caractéristiques du produit, sur les études menées pour déterminer la validité du temps d'attente et les risques éventuels pour l'environnement du fait de l'utilisation du médicament dans la mesure où elles peuvent avoir une incidence sur l'évaluation de leurs risques et bénéfices.

ART. 3.

La pharmacovigilance vétérinaire comporte, dans un but de prévention :

- le signalement des effets indésirables mentionnés à l'article 5 du présent arrêté et le recueil des informations les concernant ;
- l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations ;
- la réalisation de toutes études et de tous travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments vétérinaires.

ART. 4.

La pharmacovigilance vétérinaire s'exerce :

- pour les médicaments 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. 5.

Au sens du présent arrêté, constitue :

- un effet indésirable : une réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'animal pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique, ou résultant d'une utilisation non conforme au résumé des caractéristiques du produit ;
- un effet indésirable grave : un effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant des lésions ou des troubles fonctionnels majeurs chez l'animal traité ;
- un effet indésirable inattendu : un effet indésirable qui n'est pas mentionné dans le résumé des caractéristiques du produit ;
- un effet indésirable survenant chez une personne qui administre un médicament vétérinaire à un animal ou qui est en contact avec l'animal traité : toute manifestation immédiate ou différée qui peut porter atteinte à la santé de la personne qui administre un médicament vétérinaire ou qui est en contact avec l'animal traité.

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° 15.713 du 3 mars 2003 relative à la mise sur le marché des médicaments vétérinaires pour la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché, les centres étrangers de pharmacovigilance avec lesquels des accords particuliers sont conclus, les pharmaciens et vétérinaires

naires, les établissements pharmaceutiques vétérinaires, sont les acteurs du système de pharmacovigilance vétérinaire.

La Direction de l'Action Sanitaire et Sociale prend toutes les mesures appropriées pour l'information des professionnels de santé, les encourageant à notifier les effets indésirables des médicaments vétérinaires. Elle s'assure du respect des mesures de sécurité sanitaires applicables en matière de pharmacovigilance vétérinaire.

ART. 7.

Les personnes chargées de la pharmacovigilance vétérinaire dans les entreprises exploitant des médicaments vétérinaires sont soumises aux Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance vétérinaire dont les principes sont définis par arrêté ministériel.

ART. 8.

Toute entreprise exploitant un médicament vétérinaire doit s'assurer, de façon permanente, les services d'une personne, pharmacien ou vétérinaire, responsable de la pharmacovigilance vétérinaire. Le nom de cette personne est communiqué à la Direction de l'Action Sanitaire et Sociale par le pharmacien ou le vétérinaire responsable de l'établissement pharmaceutique vétérinaire.

Cette personne qualifiée est chargée de :

- l'établissement et de la gestion d'un système qui garantit que les informations relatives à tous les effets indésirables présumés signalés à l'établissement et aux visiteurs médicaux sont rassemblées et centralisées de manière à être accessibles. Les informations sont consignées sur un registre ou document équivalent qui doit être tenu à jour et mis à la disposition des autorités de contrôle pendant une période d'au moins cinq ans à compter de la date de réception des informations ;
- la préparation des déclarations et rapports exigés conformément aux dispositions des articles 11 et 12 du présent arrêté ;
- garantir que toute demande provenant d'autorités compétentes et visant à obtenir les informations complémentaires nécessaires pour l'évaluation des risques et bénéfices que présente un médicament vétérinaire, trouve une réponse complète et rapide, y compris en ce qui concerne le volume de vente ou de prescription pour le médicament vétérinaire concerné ;
- fournir aux autorités compétentes toute autre information présentant un intérêt pour l'évaluation des risques et des bénéfices que présente un médicament vétérinaire, 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 ou le vétérinaire responsable de l'établissement pharmaceutique commercialisant un médicament vétérinaire, fournit les informations relatives aux effets indésirables des médicaments vétérinaires.

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

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 vétérinaires, 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 vétérinaires que pour faire cesser les incidents et accidents qui se sont révélés liés à leur emploi.

SECTION III.

OBLIGATIONS DE SIGNALEMENT

ART. 11.

Tout vétérinaire ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament vétérinaire, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au centre compétent de pharmacovigilance désigné par le Directeur de l'Action Sanitaire et Sociale.

Tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament vétérinaire doit également en faire la déclaration immédiate au centre compétent de pharmacovigilance.

Il en est de même pour tout membre d'une profession de santé en ce qui concerne les effets indésirables survenant chez les personnes qui administrent des médicaments vétérinaires à des animaux ou qui sont en contact avec les animaux traités et susceptibles d'être imputés à l'utilisation de ces médicaments.

ART. 12.

La personne qualifiée responsable de la pharmacovigilance, visée à l'article 8, le pharmacien ou le vétérinaire responsable de l'entreprise exploitant un médicament vétérinaire déclare immédiatement à la Direction de l'Action Sanitaire et Sociale tout effet indésirable grave susceptible d'être dû à ce médicament qui lui a été signalé, notamment par les personnes qui font de l'information par démarchage ou de la prospection pour des médicaments.

Le pharmacien ou le vétérinaire responsable précité 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 et de toutes les informations utiles à l'évaluation des risques et des bénéfices liés à l'emploi des médicaments ou produits qu'il exploite :

- immédiatement sur demande ;

- semestriellement durant les deux ans suivant l'autorisation de mise sur le marché du médicament, ou sa modification lorsqu'elle est consécutive à un changement de constituants, à l'ajout de nouvelles indications thérapeutiques, de nouveaux modes d'administration ou de nouveaux animaux de destination ;

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

ART. 13.

Les déclarations visées aux articles 11 et 12 ci-dessus sont effectuées sur des formulaires à retirer auprès de la Direction de l'Action Sanitaire et Sociale, établis selon les modèles figurant en annexe du présent arrêté.

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 vétérinaires 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. LECLERCQ.

ANNEXE I

MINISTERE D'ETAT

Département de l'Intérieur

Direction de l'Action
Sanitaire et SocialePHARMACOVIGILANCE
VETERINAIREFormulaire de déclaration
d'effet indésirable chez l'animal
susceptible d'être dû à un médicament
vétérinaire

REFERENCES

N° de dossier :

Date :

Rapport :

DECLARATION A ADRESSER AU

CENTRE DE PHARMACOVIGILANCE
VETERINAIRE DE LYONECOLE NATIONALE VETERINAIRE
BP 83
69280 MARCY L'ETOILE

NOM DE LA PERSONNE EXPOSEE

Nom (3 premières lettres) _____

Prénom (première lettre) _____

Département de résidence _____

CACHET DU DECLARANT

COORDONNEES DU DECLARANT

Nom _____ Prénom _____

Adresse _____

N° de téléphone : _____

Vétérinaire Pharmacien Médecin Autre

ANIMAL(AUX) TRAITE(S)	Nb d'animaux traités :	Nb d'animaux avec signes :	Nb d'animaux morts :
Espèce :	Race/ type d'élevage :	Identification/ Tatouage :	
Sexe/ physiologie : Mâle <input type="checkbox"/> Femelle <input type="checkbox"/> Gestation <input type="checkbox"/> Castration <input type="checkbox"/> Allaitement <input type="checkbox"/> Autre :			
Poids (kilos) :		Age :	
Etat de santé au moment du traitement : Bon <input type="checkbox"/> Correct <input type="checkbox"/> Mauvais <input type="checkbox"/> Critique <input type="checkbox"/> Non connu <input type="checkbox"/>			
Traitement : Curatif <input type="checkbox"/> Préventif <input type="checkbox"/> Autres <input type="checkbox"/>			
Diagnostic / Symptômes traités :			

MEDICAMENT(S) ADMINISTRE(S)	1	2	3	4
Nom de spécialité				
Forme pharmaceutique				
Principe(s) actif(s)				
Dosage				
Société (titulaire et/ou exploitant)				
Voie d'administration				
Posologie /schéma vaccinal				
Début du traitement (date et heure)				
Fin du traitement (date et heure)				
N° d'AMM				
N° de lot				
Date de préemption				

AUTRES RENSEIGNEMENTS				
Médicament administré par	Vétérinaire <input type="checkbox"/>	Propriétaire <input type="checkbox"/>	Autre <input type="checkbox"/>	
Arrêt du (des) médicament(s)	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Le(s)quel(s) : n°	Ne sait pas <input type="checkbox"/>
Disparition de la réaction après arrêt d'un(des) médicament(s)	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Le(s)quel(s) : n°	Ne sait pas <input type="checkbox"/>
Un ou des médicaments ont-ils été ré-administrés ?	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Le(s)quel(s) : n°	Ne sait pas <input type="checkbox"/>
Réapparition de la réaction après réintroduction	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Le(s)quel(s) : n°	Ne sait pas <input type="checkbox"/>
Traitement antérieur avec un(des) médicament(s) concerné(s)	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Le(s)quel(s) : n°	Ne sait pas <input type="checkbox"/>

EFFET INDESIRABLE	EVOLUTION	Nombre d'animaux	Date
Département de survenue	Mort		
Date de survenue	Euthanasie		
Durée de l'effet	Guérison sans séquelles		
Description de l'effet : utiliser le cadre ci-dessous	Guérison avec séquelles		
	Inconnue		

DESCRIPTION DE L'EFFET INDESIRABLE

Description de la séquence des événements y compris l'administration de médicaments, des signes cliniques, de leur sévérité, des examens complémentaires (laboratoire, nécropsie,...) et toute autre information utile :

TRAITEMENT ENTREPRIS A L'APPARITION DE L'EFFET INDESIRABLE :**INVESTIGATIONS D'AUTRES HYPOTHESES :****AVIS SUR LE CAS :****NOM DU DECLARANT, DATE ET SIGNATURE :**

MINISTERE D'ETAT
Département de l'Intérieur

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

**PHARMACOVIGILANCE
VETERINAIRE**

ANNEXE II

**Formulaire de déclaration
d'effet indésirable chez l'homme
susceptible d'être dû à un médicament
vétérinaire**

REFERENCES

N° de dossier :
Date :
Rapport :

DECLARATION A ADRESSER AU

**CENTRE DE PHARMACOVIGILANCE
VETERINAIRE DE LYON**

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE
BP 83
69280 MARCY L'ETOILE

NOM DE LA PERSONNE EXPOSEE

Nom (3 premières lettres) _____
Prénom (première lettre) _____
Département de résidence _____

CACHET DU DECLARANT

COORDONNEES DU DECLARANT

Nom _____ Prénom _____
Adresse _____
N° de téléphone : _____
Vétérinaire Pharmacien Médecin Autre

DONNEES SUR LA PERSONNE EXPOSEE

Sexe :	Age :	Profession (si liée à l'exposition) :
Date de l'exposition :	Date de l'effet indésirable :	Durée de l'effet :
Nature de l'exposition (accidentelle, dopage, tentative de suicide, toxicomanie,):		
Voie d'exposition [si injection accidentelle préciser le site (doigt, main, avant-bras, cuisse,)] :		
Nature et description de l'effet : utiliser le cadre au verso		
Prise en charge médicale : utiliser le cadre au verso		
Evolution :		

MEDICAMENT(S) ADMINISTRE(S) A L'ANIMAL

	1	2	3	4
Nom				
Forme pharmaceutique				
Principe(s) actif(s)				
Dosage				
Société (titulaire et/ou exploitant)				
Voie d'administration				
Posologie /schéma vaccinal *				
Début du traitement (date et heure) *				
Fin du traitement (date et heure) *				
N° d'AMM				
N° de lot				
Date de préemption				

AUTRES RENSEIGNEMENTS				
Médicament administré par	Vétérinaire <input type="checkbox"/>	Propriétaire <input type="checkbox"/>	Autre <input type="checkbox"/>	
Médicament arrêté	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Le(s)quel(s) : n°	Ne sait pas <input type="checkbox"/>
Disparition de la réaction après arrêt d'un(des) médicament(s)	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Le(s)quel(s) : n°	Ne sait pas <input type="checkbox"/>
Un ou des médicaments ont-ils été ré-administrés ?	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Le(s)quel(s) : n°	Ne sait pas <input type="checkbox"/>
Réapparition de la réaction après réintroduction	Non <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Le(s)quel(s) : n°	Ne sait pas <input type="checkbox"/>

** Ne pas remplir en cas d'administration accidentelle à l'homme*

EFFET INDESIRABLE	EVOLUTION	Nombre d'animaux	Date
Département de survenue	Guérison sans séquelles		
Date de survenue	Guérison avec séquelles		
Durée de l'effet	Mort		
Description de l'effet : utiliser le cadre ci-dessous	Inconnue		

DESCRIPTION DE L'EFFET INDESIRABLE

Description de la séquence des événements y compris l'administration de médicaments à l'animal, des signes cliniques, de leur sévérité, des examens complémentaires (laboratoire, nécropsie,...) et toute autre information utile :

TRAITEMENT ENTREPRIS A L'APPARITION DE L'EFFET INDESIRABLE :

INVESTIGATIONS D'AUTRES HYPOTHESES :

AVIS SUR LE CAS :

NOM DU DECLARANT, DATE ET SIGNATURE :

Arrêté Ministériel n° 2003-174 du 3 mars 2003 fixant les conditions d'expérimentation des médicaments vétérinaires.

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

Vu l'ordonnance souveraine n° 15.713 du 3 mars 2003 relative à la mise sur le marché des médicaments vétérinaires ;

Vu l'arrêté ministériel n° 2003-169 du 3 mars 2003 relatif au temps d'attente et aux limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale ;

Vu l'arrêté ministériel n° 2003-170 du 3 mars 2003 fixant les conditions de mise sur le marché des médicaments vétérinaires ;

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

Arrêtons :

ARTICLE PREMIER.

On entend par expérimentation des médicaments vétérinaires tous essais, recherches ou expérimentations, ci-après dénommés essais, auxquels il est procédé en vue d'obtenir une autorisation de mise sur le marché ou une modification de celle-ci.

Les essais doivent respecter, selon le cas, les Bonnes Pratiques de Laboratoire dont les principes sont définis en annexe I du présent arrêté ou les Bonnes Pratiques Cliniques dont les principes sont définis par arrêté ministériel. Les essais menés sur les animaux de laboratoires doivent être réalisés en conformité avec les dispositions applicables aux expérimentations pratiquées sur les animaux.

Les normes et protocoles applicables aux essais analytiques, toxicologiques, pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de médicaments vétérinaires, sont définis en annexe II du présent arrêté.

Le Directeur de l'Action Sanitaire et Sociale peut, sur demande, attester de la conformité, d'une part, des essais non cliniques aux Bonnes Pratiques de Laboratoire et des établissements qui les réalisent et, d'autre part, des essais cliniques aux Bonnes Pratiques Cliniques.

ART. 2.

La personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une expérimentation de médicament vétérinaire définie à l'article Premier est dénommée promoteur.

Les personnes qui dirigent et surveillent la réalisation des essais non cliniques, à savoir des essais analytiques, des essais d'innocuité, de l'étude des résidus et des essais précliniques, sont dénommées expérimentateurs.

Celles qui dirigent et surveillent la réalisation des essais cliniques et, dans le cas des médicaments vétérinaires immunologiques, des essais d'efficacité, sont dénommées investigateurs.

Les expérimentateurs et les investigateurs doivent, selon leur activité, disposer des qualifications et de l'expérience mentionnées à l'article 3 ci-après.

Les personnes se prononçant sur la documentation relative aux essais fournis à l'appui d'un dossier d'autorisation de mise sur le marché sont dénommées experts.

ART. 3.

Les experts mentionnés ci-dessus doivent posséder les qualifications et l'expérience suivantes :

1° Pour l'expert se prononçant sur la documentation relative aux essais analytiques : selon le cas, un diplôme permettant l'exercice de la pharmacie ou de la médecine vétérinaire, ou un diplôme dans le domaine de la chimie, de la biologie, de la microbiologie ou de la biotechnologie et une expérience pratique suffisante, soit dans la recherche et le développement, soit dans la production, soit dans le contrôle des médicaments ;

2° Pour l'expert se prononçant sur la documentation relative aux essais d'innocuité : un diplôme permettant l'exercice de la pharmacie ou de la médecine vétérinaire ou un diplôme en toxicologie générale ou spécialisée et une expérience pratique suffisante dans cette discipline ;

3° Pour l'expert se prononçant sur la documentation relative à l'étude des résidus : un diplôme attestant d'une qualification générale ou spécialisée dans le domaine de la pharmacologie, de la toxicologie, de la biologie, de la chimie ou de la biochimie et une expérience pratique suffisante ;

4° Pour l'expert se prononçant sur la documentation relative aux essais précliniques : un diplôme attestant d'une qualification en pharmacologie, en toxicologie ou en biologie et une expérience pratique suffisante ;

5° Pour l'expert se prononçant sur la documentation relative aux essais cliniques : un diplôme permettant l'exercice de la médecine vétérinaire et une expérience pratique suffisante.

Les experts doivent présenter les garanties d'honorabilité nécessaires et disposer des moyens propres à l'accomplissement des travaux d'expertises.

ART. 4.

Les expérimentateurs, les investigateurs, les experts et toutes les personnes appelées à collaborer aux essais sont tenus au secret professionnel dans les conditions et sous les peines prévues à l'article 308 du code pénal en ce qui concerne la nature des produits étudiés, les protocoles et les résultats obtenus.

Ils ne peuvent, sans l'accord du promoteur, donner d'informations relatives aux essais qu'au Directeur de l'Action Sanitaire et Sociale et à l'autorité compétente désignée à l'article premier de l'ordonnance souveraine n° 15.713 du 3 mars 2003 relative à la mise sur le marché des médicaments vétérinaires et aux pharmaciens et vétérinaires inspecteurs et autres agents mentionnés à l'article 40 de la Loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire.

Les essais ne peuvent faire l'objet d'aucun commentaire écrit ou oral sans l'accord conjoint de l'investigateur ou de l'expérimentateur et du promoteur.

ART. 5.

Le promoteur doit communiquer aux expérimentateurs au sens de l'article 2 les renseignements suivants :

1° Le titre et l'objectif de l'essai demandé ;

2° L'identification du médicament soumis à l'essai :

a) sa dénomination ou son nom de code ;

b) sa forme pharmaceutique ;

c) sa composition qualitative et quantitative en utilisant les dénominations communes internationales ou, à défaut, les dénominations de la pharmacopée européenne ou française ; pour les médicaments immunologiques, la composition est exprimée en unités d'activité biologique ou en unité de masse pour les constituants protéiques ;

d) son ou ses numéros de lot ;

e) une synthèse des éléments d'information scientifique dont la connaissance est requise pour la mise en œuvre de l'essai, selon sa nature, dans les domaines chimique, technologique, pharmaceutique, biologique, pharmacologique et toxicologique, dénommés prérequis, accompagnée des références des principaux travaux exploités pour cette synthèse ;

3° Le protocole de l'essai demandé.

ART. 6.

Le promoteur communique aux investigateurs qui réalisent les essais cliniques les renseignements suivants :

1° Le titre et l'objectif de l'essai demandé ;

2° Pour le médicament soumis à l'essai :

a) sa dénomination ou son nom de code ;

b) sa forme pharmaceutique ;

c) sa composition qualitative et quantitative en principes actifs exprimée par unité de prise ou, selon la forme pharmaceutique, pour un volume ou un poids déterminé, en utilisant les dénominations communes ; pour les médicaments immunologiques, la composition est exprimée en unité d'activité biologique ou en unité de masse pour les constituants protéiques ;

d) son ou ses numéros de lot ;

e) sa date de péremption ;

3° Pour le médicament de référence :

a) sa dénomination ;

b) sa forme pharmaceutique ;

c) sa composition qualitative et quantitative en principes actifs ;

d) son ou ses numéros de lots ;

e) sa date de péremption ;

4° Pour le placebo :

a) sa forme pharmaceutique ;

b) sa composition ;

c) son ou ses numéros de lot ;

d) sa date de péremption ;

5° Une synthèse des éléments d'information scientifique dont la connaissance est requise pour la mise en œuvre de l'essai, selon sa nature, dans les domaines chimique, technologique, pharmaceutique, biologique, pharmacologique, toxicologique et clinique, dénommés prérequis, accompagnée des références des principaux travaux exploités pour cette synthèse ;

6° Le protocole de l'essai clinique ;

7° Les références des autorisations de mise sur le marché éventuellement obtenues dans un Etat membre de la Communauté européenne ou dans un pays tiers ainsi que celles des éventuelles décisions de refus, de suspension, ou de retrait de telles autorisations ;

8° L'identité des autres investigateurs qui participent au même essai et les lieux où ils conduisent leurs travaux.

Les investigateurs peuvent demander au promoteur tout document ou essai complémentaire s'ils s'estiment insuffisamment éclairés par les informations fournies.

ART. 7.

Les médicaments soumis aux essais cliniques, d'une part, et les éventuels médicaments de référence et les placebos, d'autre part, doivent être préparés selon les Bonnes Pratiques de Fabrication dont les principes sont définis par arrêté ministériel.

L'étiquetage de ces médicaments comporte :

1° Le nom du promoteur et son adresse ;

2° La référence de l'essai en cours ;

3° La référence permettant de connaître leur formule intégrale, leur numéro de lot de fabrication, leur date de péremption ;

4° Les indications nécessaires à leur bonne conservation ;

5° La mention suivante : "réservé aux essais cliniques de médicaments vétérinaires".

ART. 8.

Dans un délai de deux mois précédant tout essai clinique d'un médicament vétérinaire, le promoteur fait connaître son intention au Directeur de l'Action Sanitaire et Sociale en lui adressant par envoi recommandé avec demande d'avis de réception un dossier comportant les informations suivantes :

1° L'identité du promoteur ;

2° Le cadre de l'essai :

a) le titre et l'objectif de l'essai ;

b) le ou les lieux de l'essai ;

c) l'identité du ou des investigateurs, leur titres, expériences et fonctions ;

d) si celui-ci est distinct du promoteur, l'identité du fabricant du médicament soumis à essai et du placebo ;

e) s'il y a lieu, l'identité de l'importateur ;

f) les références des autorisations de mise sur le marché obtenues dans un Etat membre de la Communauté européenne ou dans un pays tiers pour le médicament soumis à essai ainsi que celles des éventuelles décisions de refus, de suspension ou de retrait de ces autorisations ;

g) la date à laquelle il est envisagé de commencer l'essai et la durée probable de celui-ci ;

3° Le protocole de l'essai précisant en particulier :

a) le type d'essai

b) l'indication thérapeutique faisant l'objet de l'essai ;

c) la posologie du médicament étudié et, s'il y a lieu, celle du médicament de référence ;

d) la durée du traitement ;

e) le nombre d'animaux qu'il est prévu d'inclure dans l'essai et les principaux critères d'inclusion ;

4° Pour le médicament vétérinaire soumis à l'essai :

a) sa dénomination ou son nom de code ;

b) sa forme pharmaceutique ;

c) sa composition qualitative et quantitative en utilisant, s'il y a lieu, les dénominations internationales lorsqu'elles existent ou à défaut les dénominations de la pharmacopée européenne ou française ;

d) la présence éventuelle d'un principe actif nouveau ;

e) l'indication, si elle est connue, des classes chimique, pharmacologique et clinique auxquelles appartient le principe actif ;

f) le lieu de fabrication ;

g) la voie d'administration ;

h) les animaux de destination ;

i) la situation du ou des principes actifs au regard des limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale fixées en annexe de l'arrêté ministériel n° 2003-169 du 3 mars 2003 relatif au temps d'attente et aux limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale ;

j) le temps d'attente proposé, s'il y a lieu ;

5° Pour un médicament de référence :

a) sa dénomination ;

b) sa forme pharmaceutique ;

c) sa composition qualitative et quantitative en principe actif ;

d) la situation du ou des principes actifs au regard des limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale fixées en annexe de l'arrêté ministériel n° 2003-169 du 3 mars 2003 relatif au temps d'attente et aux limites maximales de résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments d'origine animale ;

e) le temps d'attente, s'il y a lieu ;

6° Pour un placebo :

a) sa forme pharmaceutique ;

b) son lieu de fabrication ;

c) sa composition qualitative et quantitative ;

7° La synthèse des prérequis mentionnée à l'article 6, accompagnée des références des principaux travaux exploités pour cette synthèse ;

8° Le cas échéant, une copie des autorisations accordées en application des dispositions relatives aux substances ou préparations classées comme stupéfiants ou psychotropes.

Le Directeur de l'Action Sanitaire et Sociale peut, dans un délai de deux mois après réception des informations visées ci-dessus, s'opposer à la mise en œuvre de l'essai par une décision motivée.

ART. 9.

Toute modification substantielle de l'essai doit faire l'objet au préalable, de la part du promoteur, d'une déclaration complémentaire adressée par envoi recommandé avec demande d'avis de réception au Directeur de l'Action Sanitaire et Sociale.

Le Directeur de l'Action Sanitaire et Sociale peut, dans un délai d'un mois après réception de la déclaration visée ci-dessus, s'opposer à cette modification par une décision motivée.

ART. 10.

Tout essai donne lieu à un rapport établi par l'expérimentateur ou l'investigateur qui a réalisé cet essai.

Ce rapport, daté et signé, comporte :

1° L'identité du ou des expérimentateurs ou investigateurs, leurs titres, expériences et fonctions ;

2° Les dates et lieux de réalisation de l'essai ;

3° Pour le médicament soumis à l'essai, les renseignements mentionnés au 4° de l'article 8 ;

4° Pour un médicament de référence, les renseignements mentionnés au 5° de l'article 8 ;

5° Pour un placebo, les renseignements mentionnés au 6° de l'article 8 ;

6° L'exposé des résultats des essais pratiqués, établi conformément aux bonnes pratiques mentionnées à l'article premier et applicables à l'essai concerné.

ART. 11.

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.

ANNEXE I**BONNES PRATIQUES DE LABORATOIRE
POUR LES MEDICAMENTS VETERINAIRES****PREAMBULE**

Les Bonnes Pratiques de Laboratoire mentionnées à l'article 7 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire ont pour but de garantir la qualité et l'intégrité des résultats obtenus lors des essais de sécurité non cliniques effectués sur les médicaments vétérinaires définis dans la même loi ou leurs constituants, en vue de l'autorisation de mise sur le marché.

Les dispositions relatives à la protection des animaux de laboratoires utilisés à des fins expérimentales ont été prises en compte.

Le contrôle de la conformité aux Bonnes Pratiques de Laboratoire des essais ci-dessus mentionnés et des établissements ou organismes où ils sont réalisés est assuré par les pharmaciens et vétérinaires inspecteurs ainsi que par les agents mentionnés à l'article 40 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire.

A la demande des établissements ou organismes précités ou après inspection, un certificat d'évaluation de la conformité aux Bonnes Pratiques de Laboratoire peut être délivré par le directeur de l'action sanitaire et sociale. Ce certificat indique la date de l'inspection ainsi que le statut de conformité de l'installation d'essai au regard des observations effectuées et retenues lors de l'inspection.

Trois appréciations sont utilisées pour rendre compte du statut de conformité :

- A = conformité de l'installation d'essai aux Bonnes Pratiques de Laboratoire ;

- B = conformité partielle de l'installation d'essai aux Bonnes Pratiques de Laboratoire, les déviations mineures relevées ne remettent pas en cause la fiabilité des études effectuées ;

- C = absence de conformité de l'installation d'essai aux Bonnes Pratiques de Laboratoire.

Les Bonnes Pratiques de Laboratoire ne concernent pas l'interprétation et l'évaluation des résultats des études.

SOMMAIRE

- PREAMBULE

- SOMMAIRE

SECTION I : TERMINOLOGIE

1. Bonnes Pratiques de Laboratoire

1.1. Les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL)

1.2. Principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire

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

2.1. Installation d'essai

2.2. Site d'essai

2.3. Direction de l'installation d'essai

2.4. Direction du site d'essai

2.5. Donneur d'ordre

2.6. Directeur de l'étude

2.7. Responsable principal des essais

2.8. L'assurance qualité

2.9. Programme d'assurance qualité

2.10. Modes opératoires normalisés

2.11. Plan chronologique des études

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

3.1. Etude de sécurité non clinique

3.2. Etude à court terme

3.3. Plan de l'étude

3.4. Amendement au plan de l'étude

3.5. Déviation au plan de l'étude

3.6. Lignes directrices pour les essais

3.7. Système d'essai

3.8. Données brutes

3.9. Enregistrement

3.10. Spécimen

3.11. Date du commencement des expériences

3.12. Date de la fin des expériences

3.13. Date du début de l'étude

3.14. Date de la fin de l'étude

4. Termes relatifs à l'élément d'essai

4.1. Élément d'essai

4.2. Élément de référence

4.3. Lot

4.4. Véhicule

5. Termes relatifs à l'activité administrative

5.1. Vérification du respect des BPL

5.2. Programme de respect des BPL

5.3. Autorité de vérification en matière de BPL

5.4. Inspection d'installation d'essai

5.5. Vérification d'étude

5.6. Inspecteur

5.7. Degré de conformité aux BPL

SECTION II : PRINCIPES DE BONNES PRATIQUES DE LABORATOIRE

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

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

1.2. 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 qualité

2.1. Généralités

- 2.2. Responsabilités du personnel chargé de l'assurance 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, matériaux et réactifs
- 5. Systèmes d'essai
 - 5.1. Physiques et chimiques
 - 5.2. Biologiques
- 6. Eléments 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. Etablissement du rapport sur les résultats de l'étude
 - 9.1. Généralités
 - 9.2. Contenu du rapport final
- 10. Stockage et conservation des archives et des matériaux

SECTION III : VERIFICATION DU RESPECT DES BONNES PRATIQUES DE LABORATOIRE

- 1. Composantes des systèmes de vérification du respect des BPL
 - 1.1 Programme de respect des Bonnes Pratiques de Laboratoire
 - 1.2. Suivi des inspections d'installations d'essai et des vérifications d'études
 - 2. Directives pour la conduite d'inspections d'installations d'essai et de vérifications d'études
 - 2.1. Inspections d'installation d'essai
 - 2.2. Procédures d'inspection
 - 2.2.1. Préinspection
 - 2.2.2. Réunion préliminaire
 - 2.2.3. Organisation et personnel
 - 2.2.4. Programme d'assurance qualité
 - 2.2.5. Installations
 - 2.2.6. Soins, logement et confinement des systèmes d'essai biologiques
 - 2.2.7. Appareils, matériaux, réactifs et spécimens
 - 2.2.8. Systèmes d'essai

- 2.2.9. Eléments d'essai et de référence
- 2.2.10. Modes opératoires normalisés
- 2.2.11. Réalisation de l'étude
- 2.2.12. Compte rendu des résultats de l'étude
- 2.2.13. Stockage et conservation des documents
- 2.3. Vérifications d'études
- 2.4. Fin de l'inspection ou de la vérification d'étude

SECTION I : TERMINOLOGIE

1. Bonnes Pratiques de Laboratoire

1.1. Les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL)

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 (cf. 3.1.) et sur les conditions dans lesquelles ces études sont planifiées, réalisées, contrôlées, enregistrées, archivées et diffusées.

1.2. Principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire

Principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire compatibles avec les principes de l'Organisation pour la Coopération et le Développement Economique (OCDE) de Bonnes Pratiques de Laboratoire, tels qu'ils sont adoptés par l'article 1er de la Directive 87/18/CEE du Conseil modifiée.

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

2.1. Installation d'essai

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

2.2. Site d'essai

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

2.3. Direction de l'installation d'essai

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.

2.4. Direction du site d'essai

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

2.5. Donneur d'ordre

Le donneur d'ordre est la personne physique ou morale qui commande, parraine ou soumet une étude.

2.6. Directeur de l'étude

Le directeur de l'étude est la personne responsable de la conduite générale de l'étude de sécurité non clinique.

Le directeur de l'étude est l'expérimentateur au sens de l'article 2 du présent arrêté.

2.7. Responsable principal des essais

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.

2.8. L'assurance qualité

L'assurance 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 œuvre pour permettre le déroulement de l'étude en conformité avec les principes des Bonnes Pratiques de Laboratoire.

2.9. Programme d'assurance qualité

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

2.10. Modes opératoires normalisés

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

2.11. Plan chronologique des études

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.

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

3.1. Etude de sécurité non clinique

Une étude de sécurité non clinique ayant trait à la santé et à l'environnement, appelée simplement "étude" ci-après, consiste en une expérience ou un ensemble d'expériences au cours desquelles un élément d'essai est examiné, en 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.

3.2. Etude à court terme

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

3.3. Plan de l'étude

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.

3.4. Amendement au plan de l'étude

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

3.5. Déviation au plan de l'étude

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

3.6. Lignes directrices pour les essais

Les lignes directrices sont établies par l'autorité compétente désignée par l'ordonnance souveraine n° du en application de l'article 9 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire.

3.7. Système d'essai

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

3.8. Données brutes

Les données brutes représentent l'ensemble des comptes rendus et des documents originaux de l'installation d'essai, ou des copies conformes de ceux-ci, qui résultent des observations et des travaux originaux réalisés dans le cadre d'une étude.

Les données brutes peuvent 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 paragraphe 10. de la section II ci-dessous.

3.9. Enregistrement

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.

3.10. Spécimen

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

3.11. Date du commencement des expériences

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

3.12. Date de la fin des expériences

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

3.13. Date du début de l'étude

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

3.14. Date de la fin de l'étude

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

4. Termes relatifs à l'élément d'essai

4.1. Élément d'essai

Un élément d'essai est une substance qui fait l'objet d'une étude.

4.2. Elément de référence

Un élément de référence ("élément de contrôle") représente toute substance utilisée en vue de fournir une base de comparaison avec l'élément d'essai.

4.3. Lot

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

4.4. Véhicule

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

5. Termes relatifs à l'activité administrative

5.1. Vérification du respect des BPL

La vérification du respect des Bonnes Pratiques de Laboratoire consiste en l'inspection périodique d'installations d'essai et/ou la vérification d'études réalisées afin de s'assurer du respect des principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire.

5.2. Programme de respect des BPL

Le programme de respect des Bonnes Pratiques de Laboratoire est établi par la Direction de l'Action Sanitaire et Sociale pour vérifier le respect des Bonnes Pratiques de Laboratoire par les installations d'essai situées à Monaco et intervenant dans le domaine du médicament vétérinaire.

5.3. Autorité de vérification en matière de BPL

L'autorité de vérification en matière de Bonnes Pratiques de Laboratoire pour le médicament vétérinaire est la Direction de l'Action Sanitaire et Sociale.

5.4. Inspection d'installation d'essai

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

5.5. Vérification d'étude

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

5.6. Inspecteur

Les inspecteurs sont les personnes qui réalisent l'inspection des installations d'essai ou la vérification d'études. Ce sont les personnes mentionnées à l'article 40 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire.

5.7. Degré de conformité aux BPL

Le degré de conformité aux BPL est le degré d'adhésion aux principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire d'une installation d'essai, qui est évalué.

SECTION II : PRINCIPES DE BONNES PRATIQUES DE LABORATOIRE

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 humaine et animale 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

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

c) veiller à la tenue d'un dossier contenant les qualifications, la formation, l'expérience et la description des tâches de l'ensemble du personnel ;

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

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

f) veiller à l'existence d'un programme d'assurance qualité doté d'un personnel spécifiquement affecté et vérifier que la responsabilité de l'assurance qualité soit assumée conformément aux présents principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire ;

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

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

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

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

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

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

m) veiller au maintien d'un schéma directeur ;

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

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

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

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

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

1.2. Responsabilités du directeur de l'étude

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

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 ;

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

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

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

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

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

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

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

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

1.3. Responsabilités du responsable principal des essais

Le responsable principal des essais s'assure que les phases de l'étude qui lui sont déléguées se déroulent conformément aux principes applicables de Bonnes Pratiques de Laboratoire.

1.4. Responsabilités du personnel de l'étude

1.4.1. Tout le personnel participant à la réalisation de l'étude doit être bien informé des parties des principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire applicables à sa participation à l'étude.

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 qualité

2.1. Généralités

2.1.1. L'installation d'essai doit avoir un programme d'assurance qualité faisant appel à tout document utile, qui permet de vérifier que les études sont réalisées conformément aux présents principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire.

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

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

2.2. Responsabilités du personnel chargé de l'assurance qualité

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

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

b) vérifier que le plan de l'étude contient les informations nécessaires au respect des présents principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire ; cette vérification 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 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 consignés reflètent de façon exacte et complète 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 déclaration qui est insérée dans le rapport final et préciser la nature des audits et les dates auxquelles ils ont eu lieu, y compris la ou les phases de l'étude auditées, ainsi que les dates auxquelles les résultats des audits ont été communiqués à la direction et au directeur de l'étude, ainsi qu'au ou aux responsables principaux des essais, le cas échéant. Cette déclaration sert, 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 le confinement des projets 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, de 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 salles ou locaux accueillant les systèmes d'essai et suffisamment protégées contre l'infestation, la contamination ou la détérioration.

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

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

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

3.4. Salles d'archives

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

3.5. Evacuation des déchets

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

4. Appareils, matériaux et réactifs

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

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

4.3. Le matériel défectueux doit être retiré ou au moins clairement étiqueté en tant que tel.

4.4. Les appareils et matériaux utilisés dans une étude 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 d'expiration 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 d'expiration peut être prorogée sur la base d'une évaluation ou d'une analyse étayée par des documents.

5. Systèmes d'essai

5.1. Physiques et chimiques

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

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 leur état sanitaire ait été évalué. Si l'on observe une mortalité ou une morbidité anormale, le lot considéré ne doit pas être utilisé dans les études et être, s'il y a

lieu, détruit dans le respect des règles d'humanité. Au commencement de la phase expérimentale d'une étude, les systèmes d'essai doivent être exempts de toute maladie ou symptôme qui pourrait interférer avec l'objectif ou le déroulement de l'étude. Des sujets d'essai qui tombent malades ou sont blessés au cours d'une étude doivent être isolés et soignés, si besoin est, pour préserver l'intégrité de l'étude. Tout diagnostic et traitement de toute maladie, avant ou pendant une étude, doit être consigné.

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

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 leur logement ou leur récipient. Chaque système d'essai susceptible d'être extrait de son logement ou de son récipient pendant le déroulement de l'étude doit porter dans la mesure du possible des marques d'identification appropriées.

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. *Eléments 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 d'expiration et les quantités reçues et utilisées dans les études.

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.

6.1.3. Les récipients de stockage doivent porter des renseignements d'identification, la date d'expiration (éventuellement avec prorogation) ou de recontrôle et les instructions particulières de stockage.

6.2. Caractérisation

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

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

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

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

7.4.1. Eléments d'essai et de référence

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

7.4.2. Appareils, matériaux et réactifs

a) Appareils :

Utilisation, entretien, nettoyage et étalonnage.

b) Systèmes informatiques :

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

c) Matériaux, réactifs et solutions :

Préparation et étiquetage.

7.4.3. Enregistrement des données, établissement des rapports, stockage et consultation des données

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

7.4.4. Système d'essai (lorsqu'il y a lieu)

a) préparation du local et conditions d'ambiance pour le système d'essai ;

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

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

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

e) collecte, identification et manipulation de spécimens, y compris l'autopsie et l'histopathologie ;

f) méthodes d'élimination des déchets ;

g) installation et disposition de systèmes d'essai sur des parcelles expérimentales.

7.4.5. Mécanismes d'assurance qualité

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

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. Le plan de l'étude doit être approuvé par le directeur de l'étude, qui le date et le signe et sa conformité aux Bonnes Pratiques de Laboratoire doit être vérifiée par le personnel d'assurance qualité comme indiqué au point 2.2. b) ci-dessus. Ce plan doit également être approuvé par la direction de l'installation d'essai et le donneur d'ordre.

8.1.2. Amendements et déviations

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

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

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, de l'élément d'essai et de l'élément de référence :

a) un titre descriptif ;

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

c) l'identification de l'élément d'essai par un code ou par un nom (IUPAC : International Union of Pure and Applied Chemistry Name, numéro du CAS, paramètres biologiques, etc) ;

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.

8.2.3. Dates :

a) la date de l'approbation du plan de l'étude par apposition de la signature du directeur de l'étude, la date de l'approbation du plan de l'étude par apposition de la signature de la direction de l'installation d'essai et du donneur d'ordre ;

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

8.2.4. Méthodes d'essai

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

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, la variété, l'origine, le nombre d'individus, la gamme de poids, le sexe, l'âge et autres informations pertinentes ;

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

d) les 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 du déroulement chronologique de l'étude, de tous les matériaux, méthodes et conditions, de la nature et de la fréquence des analyses, des mesures, des observations et des examens à réaliser, ainsi que des méthodes statistiques à utiliser (le cas échéant).

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

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

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

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

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

mentionnant la date et l'heure. Les raisons des modifications sont mentionnées.

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

9.1. Généralités

9.1.1. Il faut établir un rapport final pour chaque étude. Pour les études à court terme, un rapport final normalisé peut 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 directeur de l'étude doit signer et dater le rapport final afin d'indiquer qu'il assume la responsabilité de la validité des données. Le degré de conformité avec les présents principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire doit être indiqué.

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

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

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 pour le rapport final.

9.2.3. Dates

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

9.2.4. Déclaration :

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

9.2.5. Description des matériaux et des méthodes d'essai :

- a) une description des méthodes et des matériaux 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 la substance d'essai ou de référence ;
- b) l'indication de la ligne directrice de l'OCDE pour les essais, ou d'une autre ligne directrice ou méthode ;
- 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 déterminations d'intérêt statistique ;
- d) une évaluation et un examen 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, les données brutes, ainsi que le rapport final doivent être conservés.

10. Stockage et conservation des archives et des matériaux

10.1. Sont conservés dans les archives pendant au moins dix ans après l'obtention ou le refus de l'autorisation de mise sur le marché :

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

En l'absence d'une période de conservation requise, notamment pour les documents non listés, 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.

SECTION III :

VERIFICATION DU RESPECT DES BONNES PRATIQUES DE LABORATOIRE

1. Composantes des systèmes de vérification du respect des Bonnes Pratiques de Laboratoire

1.1. Programme de respect des Bonnes Pratiques de Laboratoire

La vérification du respect des Bonnes Pratiques de Laboratoire vise à établir si les installations d'essai ont appliqué, pour la conduite de leurs études, les principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire et s'ils sont en mesure de garantir une qualité suffisante pour les données obtenues.

Cette vérification est effectuée conjointement par la Direction de l'Action Sanitaire et Sociale et l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments.

1.2. Suivi des inspections d'installations d'essai et des vérifications d'études

Lorsqu'une inspection d'installation d'essai ou une vérification d'étude a été achevée, l'inspecteur doit établir un rapport écrit sur ses conclusions.

Le directeur de l'action sanitaire et sociale est destinataire de ces rapports en vue d'établir la certification mentionnée à l'article Premier du présent arrêté ou de prendre les mesures nécessaires à la mise en conformité de l'installation :

a) si n'est constaté aucun écart ou seulement un écart mineur, le directeur de l'action sanitaire et sociale délivre un certificat mentionnant que l'installation d'essai a été inspectée et que son fonctionnement a été estimé conforme aux principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire ; la date de l'inspection doit y figurer et, le cas échéant, les catégories d'essais inspectés dans l'installation d'essai à ce moment là ; ces certificats peuvent être utilisés pour fournir des informations aux autorités nationales de vérification en matière de Bonnes Pratiques de Laboratoire dans des Etats membres de l'Union européenne ou de l'Organisation pour la Coopération et le Développement Economique ;

b) si une inspection d'installation d'essai ou une vérification d'étude ne révèle que des écarts mineurs par rapport aux principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire, l'installation est tenue de rectifier de tels écarts mineurs ;

c) quand de graves écarts sont constatés, le directeur de l'action sanitaire et sociale peut :

- refuser la certification, la décision étant motivée par les défaillances ou les anomalies constatées et susceptibles d'altérer la validité des études conduites dans l'installation d'essai.

Lorsque la Direction de l'Action Sanitaire et Sociale estime que les anomalies constatées dans une installation d'essai sont susceptibles de compromettre l'intégrité ou l'authenticité des études que celle-ci effectue, elle refuse la certification et en informe l'autorité compétente désignée par l'ordonnance souveraine n° du relative à la mise sur le marché des médicaments vétérinaires en application de l'article 9 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire et, si ces médicaments ont accès au marché communautaire, la Commission des Communautés européennes ;

- exclure l'installation d'essai du programme annuel de respect des Bonnes Pratiques de Laboratoire et informer, si ces médicaments ont accès au marché communautaire, la Commission des Communautés européennes et les autorités compétentes des Etats membres de l'Union européenne des écarts constatés.

Ces décisions ne peuvent être prononcées qu'après que la direction de l'installation d'essai a été invitée à fournir toute explication.

Le directeur de l'action sanitaire et sociale adresse, à la demande d'un Etat membre de l'Union européenne, des informations sur le degré de conformité aux Bonnes Pratiques de Laboratoire d'une installation d'essai ou d'une étude.

La Direction de l'Action Sanitaire et Sociale tient dûment compte des résultats des inspections d'installations d'essai et des vérifications d'études faites dans un Etat membre de l'Union européenne, afin d'éviter, dans la mesure du possible tout risque de double emploi selon le principe de protection des animaux de laboratoire.

2. Directives pour la conduite d'inspections d'installations d'essai et de vérifications d'études

L'objet de cette partie de l'annexe est d'énoncer des directives mutuellement acceptables par les Etats membres de l'Union européenne et de l'OCDE, pour la conduite d'inspections d'installations d'essai et de vérifications d'études.

Elle traite principalement des inspections d'installations d'essai, auxquelles se consacrent en grande partie les inspecteurs chargés de vérifier la conformité aux Bonnes Pratiques de Laboratoire. Les inspections d'installations d'essai comportent le plus souvent une vérification d'étude ou " examen " ; ces vérifications d'études devront aussi être menées de temps à autre, à la demande, par exemple, d'une autorité réglementaire. Des indications d'ordre général sur la conduite de vérifications d'études détaillées se trouvent à la fin de ce paragraphe.

Les inspections d'installations d'essai visent à déterminer le degré de conformité des installations d'essai et des études aux principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire et à vérifier l'intégrité des données pour s'assurer que les résultats obtenus sont d'une qualité suffisante pour que les autorités nationales réglementaires puissent procéder à une évaluation et prendre des décisions.

Les inspections donnent lieu à l'établissement de rapports qui décrivent le degré de conformité des installations d'essai aux principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire. Les installations d'essai sont inspectées de façon régulière, en principe tous les deux ans, afin que puissent être constitués et tenus à jour par la Direction de l'Action Sanitaire et Sociale et les inspecteurs concernés des dossiers sur le respect des Bonnes Pratiques de Laboratoire par ces installations d'essai.

Des vérifications d'études sont également menées, à la demande de la Direction de l'Action Sanitaire et Sociale, de manière détaillée.

De plus amples précisions sur la plupart des points soulevés dans la présente partie de l'annexe peuvent être obtenues en se référant aux documents consensus sur les Bonnes Pratiques de Laboratoire de l'OCDE (par exemple, sur le rôle et les responsabilités du directeur d'étude).

2.1. Inspections d'installation d'essai

Des inspections visant à vérifier le respect des principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire peuvent être effectuées dans toute installation d'essai où sont obtenues, à des fins de réglementation, des données sur l'innocuité des médicaments vétérinaires

pour la santé et l'environnement. Les inspecteurs peuvent être tenus de vérifier les données relatives aux propriétés physiques, chimiques, toxicologiques ou écotoxicologiques d'une substance ou d'une préparation. Dans certains cas, les inspecteurs peuvent avoir besoin de l'aide de spécialistes de disciplines particulières.

Compte tenu de la grande diversité des installations (s'agissant tant de l'agencement des locaux que de la structure administrative) et des différents types d'études rencontrés lors des inspections, le jugement des inspecteurs chargés d'évaluer le degré et l'ampleur de la conformité aux principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire est essentiel. Il n'en reste pas moins que les inspecteurs doivent s'efforcer d'adopter une démarche uniforme pour évaluer si dans le cas d'une installation d'essai précise ou d'une étude particulière un degré de conformité adéquat est atteint pour chaque principe de Bonnes Pratiques de Laboratoire.

Dans les paragraphes suivants, des recommandations sont données sur les divers aspects de l'installation d'essai, y compris son personnel et les procédures qui sont susceptibles d'être examinées par les inspecteurs. Dans chacun des paragraphes, l'objet visé est indiqué et les points précis qui pourraient faire l'objet d'un examen lors d'une inspection d'installation d'essai sont énumérés à titre d'exemple. Ces listes ne se veulent pas exhaustives et ne doivent pas être considérées comme telles.

Les inspecteurs ne doivent pas se préoccuper du plan scientifique de l'étude, ni de l'interprétation des résultats obtenus dans les études portant sur les risques pour la santé humaine et l'environnement. Ces questions sont du ressort des autorités réglementaires auxquelles les données sont soumises à des fins de réglementation.

Les inspections d'installations d'essai et les vérifications d'études perturbent inévitablement les activités normales des installations d'essai. Les inspecteurs doivent donc effectuer leur travail de façon méthodique et selon un plan soigneusement établi et dans la mesure du possible, tenir compte des souhaits de la direction de l'installation d'essai quant aux heures auxquelles ils peuvent se rendre dans certaines parties de l'installation.

Lors des inspections d'installations d'essai et vérifications d'études, les inspecteurs ont accès à des données confidentielles ayant une valeur commerciale. Il est indispensable qu'ils veillent à ce que ces informations ne soient vues que par le personnel autorisé.

2.2. Procédures d'inspection

2.2.1. Pré-inspection

Objet : faire connaître à l'inspecteur l'installation soumise à inspection, notamment sa structure administrative, l'agencement de ses locaux et l'éventail des études qui y sont effectuées.

Avant d'effectuer une inspection d'installation d'essai ou une vérification d'étude, les inspecteurs doivent se familiariser avec l'installation qu'ils vont visiter. Ils doivent passer en revue toutes les informations existantes sur l'installation. Ces informations peuvent comprendre des rapports d'inspection antérieurs, un plan des locaux, des organigrammes, des rapports d'étude, des protocoles d'essai, ainsi qu'un curriculum vitae (CV) du personnel. Ces documents apporteront des renseignements sur :

- la nature, les dimensions et l'agencement de l'installation ;
- l'éventail des études susceptibles d'être rencontrées au cours de l'inspection ;
- la structure administrative de l'installation.

Ces renseignements sont également donnés dans le dossier "état des lieux" établi par chaque installation d'essai suivant un format communiqué par l'autorité compétente ; il est recommandé de

transmettre aux inspecteurs ce dossier complété au moins deux semaines avant le début de l'inspection.

Les inspecteurs doivent noter en particulier les carences éventuelles des inspections d'installations d'essai précédentes. Lorsque aucune inspection d'installation d'essai n'a été réalisée auparavant, il est possible d'effectuer une visite de pré-inspection afin d'obtenir les renseignements pertinents.

La direction des installations d'essai peut être informée de la date et de l'heure d'arrivée des inspecteurs, de l'objectif et de la durée prévue de la visite d'inspection.

Elle peut ainsi veiller à ce que le personnel concerné soit présent et que la documentation appropriée soit disponible. Dans les cas où des documents ou dossiers particuliers doivent être examinés, il peut être utile d'en informer l'installation d'essai à l'avance afin que celle-ci puisse les communiquer immédiatement à l'inspecteur au cours de sa visite.

2.2.2. Réunion préliminaire

Objet : informer la direction et le personnel de l'installation des raisons de l'inspection d'installation d'essai ou de la vérification d'étude qui va avoir lieu et identifier les secteurs de l'installation, les études choisies pour vérification, les documents et les membres du personnel susceptibles d'être concernés.

Les détails administratifs et pratiques d'une inspection d'installation d'essai ou d'une vérification d'étude doivent être examinés avec la direction de l'installation au début de la visite. A la réunion préliminaire, les inspecteurs doivent :

- présenter dans leurs grandes lignes l'objet et la portée de leur visite ;
- indiquer la documentation dont ils ont besoin pour procéder à l'inspection de l'installation d'essai, telle que listes des études en cours et terminées, plans des études, modes opératoires normalisés, rapports d'étude, etc. C'est à ce stade qu'il convient de décider de l'accès aux documents pertinents et, le cas échéant, de prendre des dispositions permettant leur reproduction ;
- demander des précisions ou des informations sur la structure administrative (organisation) et le personnel de l'installation ;
- demander des informations sur la conduite d'études qui ne sont pas soumises aux Bonnes Pratiques de Laboratoire dans les secteurs de l'installation d'essai où sont menées des études soumises aux principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire ;
- procéder à une première détermination des parties de l'installation d'essai concernées par l'inspection ;
- décrire les documents et spécimens qui seront nécessaires pour l'étude (les études) en cours ou terminée(s) sélectionnée(s) en vue d'une vérification d'étude ;
- indiquer qu'une réunion de clôture aura lieu à la fin de l'inspection.

Avant de mener plus loin l'inspection d'installation d'essai, il est souhaitable que l'inspecteur prenne contact avec le service de l'installation chargé de l'assurance qualité (AQ).

En règle générale, il est utile que les inspecteurs soient accompagnés par un membre du service interne chargé de l'assurance qualité lors de la visite d'une installation.

Les inspecteurs peuvent éventuellement demander qu'une pièce leur soit réservée pour examiner les documents et pour d'autres activités.

2.2.3. Organisation et personnel

Objet : déterminer si l'installation d'essai dispose d'un personnel qualifié, de ressources en personnel et de services de soutien suffisants pour la diversité et le nombre des études entreprises ; vérifier que la structure administrative est appropriée et que la direction a mis en place pour son personnel une politique de formation et de surveillance sanitaire, adaptée aux études entreprises dans l'installation.

La direction doit être invitée à fournir certains documents, tels que :

- un plan des locaux ;
- les organigrammes de la gestion de l'installation et de son organisation au plan scientifique ;
- les curriculum vitae du personnel impliqué dans la (les) catégorie(s) d'études choisies pour vérification ;
- la (les) liste(s) des études en cours et terminées ainsi que les informations sur la nature de l'étude, les dates de début et d'achèvement, les systèmes d'essai, les méthodes d'application de l'élément d'essai et le nom du directeur d'étude ;
- la politique suivie en matière de surveillance sanitaire du personnel ;
- des descriptions de tâches, ainsi que des dossiers sur les programmes de formation du personnel ;
- un index des modes opératoires normalisés de l'installation ;
- les modes opératoires normalisés spécifiques en rapport avec les études ou les procédures inspectées ou vérifiées ;
- la (les) liste(s) des directeurs d'étude et des donneurs d'ordre impliqués dans les études vérifiées.

L'inspecteur doit vérifier, en particulier :

- les listes des études en cours et terminées pour évaluer le volume des travaux entrepris par l'installation d'essai ;
- l'identité et les qualifications des directeurs d'étude, du responsable du service d'assurance qualité, ainsi que celles d'autres membres du personnel ;
- l'existence de modes opératoires normalisés pour tous les domaines d'essai pertinents.

Remarque : Si la direction ou le personnel d'assurance de la qualité est localisé dans des installations extérieures à l'installation d'essai, il convient de préciser la localisation de ce personnel (cela peut être le cas également du personnel d'autres installations d'essai intervenant dans les études non cliniques) ainsi que sa place dans la hiérarchie. Si nécessaire, les inspecteurs procèdent à une vérification des organismes prestataires de service.

2.2.4. Programme d'assurance qualité

Objet : déterminer si la direction dispose de systèmes appropriés pour s'assurer que les études sont conduites en accord avec les principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire.

Le responsable du service assurance qualité (AQ) doit être invité à faire la démonstration des systèmes et des méthodes prévus pour les audits et la vérification de la qualité des études, ainsi que du système utilisé pour enregistrer les observations effectuées lors de la vérification de la qualité.

Les inspecteurs doivent vérifier :

- les qualifications du responsable AQ et de tout le personnel du service placé sous sa direction ;
- l'indépendance du service AQ par rapport au personnel participant aux études ;
- la façon dont le service AQ programme et effectue les audits, et dont il vérifie les phases critiques relevées dans une étude, ainsi que les ressources disponibles pour les activités d'audit et de vérification de la qualité ;
- les dispositions prévues pour assurer la vérification sur la base d'échantillons dans le cas où la durée des études est si brève qu'il est impossible de vérifier chacune d'entre elles ;
- l'ampleur et la précision des vérifications d'assurance qualité lors de la réalisation pratique de l'étude ;
- l'ampleur et la précision des vérifications d'assurance qualité appliquées aux tâches courantes de l'installation d'essai ;
- les procédures d'assurance qualité applicables à la vérification du rapport final, afin de veiller à ce que celui-ci soit conforme aux données brutes ;
- la notification à la direction, par le service AQ, des problèmes de nature à altérer la qualité ou l'intégrité d'une étude ;
- les mesures prises par le service AQ lorsque des écarts sont constatés ;
- le rôle de l'AQ (le cas échéant) dans le cas où des études sont effectuées en partie ou en totalité dans des laboratoires sous-traitants ;
- la contribution (le cas échéant) du service AQ à l'examen, la révision et la mise à jour des modes opératoires normalisés.

2.2.5. Installations

Objet : déterminer si les dimensions, l'agencement et la localisation de l'installation d'essai, tant à l'intérieur qu'à l'extérieur, lui permettent de répondre aux exigences des études entreprises.

L'inspecteur doit vérifier :

- que l'agencement de l'installation permet une séparation suffisante des différentes activités de manière que, par exemple, les éléments d'essai, les animaux, les régimes alimentaires, les spécimens pathologiques, etc, d'une étude ne puissent être confondus avec ceux d'une autre ;
- qu'il existe des procédures de contrôle et de surveillance des conditions d'environnement et qu'elles opèrent convenablement dans les zones les plus importantes, comme l'animalerie et les autres salles réservées aux systèmes d'essai biologiques, les aires de stockage des éléments d'essai et les secteurs de laboratoires ;
- que l'entretien général des diverses installations est suffisant et qu'il existe des procédures de lutte contre les parasites, en cas de besoin.

2.2.6. Soins, logement et confinement des systèmes d'essai biologiques

Objet : déterminer si, dans le cas d'études sur les animaux ou d'autres systèmes d'essai biologiques, l'installation d'essai dispose d'un équipement approprié et des conditions suffisantes pour assurer leur soins, leur logement et leur confinement, de manière à prévenir le stress et autres problèmes qui pourraient affecter les systèmes d'essai et donc la qualité des données.

Une installation d'essai peut réaliser des études nécessitant diverses espèces animales ou végétales ainsi que des systèmes microbiologiques ou d'autres systèmes cellulaires ou infracellulaires. Le type de systèmes d'essai utilisé détermine les aspects relatifs aux soins, au logement et au confinement que l'inspecteur doit vérifier.

L'inspecteur vérifie selon les systèmes d'essai :

- que les installations sont adaptées aux systèmes d'essai biologiques utilisés et aux exigences de l'essai à effectuer ;

- que des dispositions sont prévues pour mettre en quarantaine les animaux et les végétaux introduits dans l'installation, et qu'elles fonctionnent de manière satisfaisante ;

- que des dispositions sont prévues pour isoler les animaux (ou les autres éléments d'un système d'essai, le cas échéant) dont on sait ou dont on soupçonne qu'ils sont malades ou porteurs de maladies ;

- qu'un contrôle et des registres appropriés sur la santé, le comportement ou d'autres aspects, en fonction des caractéristiques du système d'essai sont prévus ;

- que l'équipement destiné à assurer les conditions d'environnement requises pour chaque système d'essai biologique est adéquat, bien entretenu et efficace ;

- que les cages, râteliers, réservoirs et autres récipients, ainsi que les autres équipements accessoires sont maintenus dans un état de propreté suffisant ;

- que les analyses visant à vérifier les conditions d'environnement et les systèmes de soutien sont effectués de la façon requise ;

- qu'il existe des procédures de suivi des soins et des procédures d'autopsie ;

- qu'il existe des dispositifs adaptés et respectant les dispositions réglementaires en vigueur pour l'enlèvement et l'évacuation des déchets animaux et des résidus des systèmes d'essai et que ces dispositifs sont utilisés de façon à réduire au minimum l'infestation par les parasites, les odeurs, les risques de maladies et la contamination de l'environnement ;

- que des aires de stockage sont prévues pour les aliments pour animaux ou des produits équivalents, pour tous les systèmes d'essai ; que ces aires ne sont pas utilisées pour stocker d'autres matériaux tels que les éléments d'essai, produits chimiques de lutte contre les parasites ou désinfectants, et qu'elles sont séparées des zones abritant les animaux ou les autres systèmes d'essai biologiques ;

- que les aliments et les litières stockés, sont à l'abri de conditions néfastes d'environnement, d'infestation et de contamination.

Lorsque l'installation d'essai utilise des animaux de laboratoires comme systèmes d'essai, l'inspecteur vérifie le respect des dispositions relatives à la protection des animaux utilisés à des fins d'expériences ou de recherches telles qu'elles sont fixées par la loi n° 1.128 du 7 novembre 1989 relative au traitement des animaux et de ses textes d'application.

2.2.7. Appareils, matériaux, réactifs et spécimens

Objet : déterminer si l'installation d'essai dispose d'appareils en bon état de marche, convenablement situés, en quantité suffisante et de capacité adéquate pour répondre aux exigences des essais qui y sont effectués et s'assurer que les matériaux, les réactifs et les spécimens sont correctement étiquetés, utilisés et stockés.

L'inspecteur doit vérifier :

- que les appareils sont propres et en bon état de marche ;

- que des registres ont été tenus sur le fonctionnement, l'entretien, la vérification, l'étalonnage et la validation des équipements et des appareils de mesure (y compris des systèmes informatiques) ;

- que les matériaux et les réactifs chimiques sont correctement étiquetés et stockés à la bonne température et que les dates d'expiration sont respectées. Les étiquettes des réactifs doivent en indiquer l'origine, la nature et la concentration et/ou d'autres informations pertinentes ;

- que l'identification des spécimens précise bien le système d'essai, l'étude effectuée, la nature et la date de prélèvement du spécimen ;

- que les appareils et les matériaux utilisés n'altèrent pas de façon appréciable le système d'essai ;

- que toute défaillance de l'équipement ne peut conduire à une contamination des éléments d'essai ou de référence, à des stress incontrôlés sur le système d'essai ou à des résultats erronés.

2.2.8. Systèmes d'essai

Objet : déterminer s'il existe des procédures appropriées pour la manipulation et le contrôle des divers systèmes d'essai requis par les études entreprises dans l'installation, par exemple des systèmes chimiques, physiques, cellulaires, microbiologiques, végétaux ou animaux.

Systèmes d'essai physiques et chimiques

L'inspecteur doit vérifier :

- que la stabilité des éléments d'essai et de référence a été déterminée conformément aux prescriptions éventuelles du plan d'étude, et que les éléments de référence visés dans les plans d'essai ont été utilisés ;

- que, dans les systèmes automatisés, les données obtenues sous forme de graphiques, de courbes d'enregistrement ou de sorties d'imprimante ont été classées comme données brutes et archivées.

Systèmes d'essai biologiques

Prenant en compte les points pertinents ci-dessus relatifs au soin, au logement et au confinement des systèmes d'essai biologiques, l'inspecteur doit vérifier :

- que les systèmes d'essai correspondent à ce qui est défini dans les plans d'étude ;

- que les systèmes d'essai sont identifiés correctement et, si cela est nécessaire et approprié, de manière univoque tout au long de l'étude, qu'il existe des registres sur la réception et sur le nombre de systèmes d'essai reçus, utilisés, remplacés ou rejetés, largement étayés de pièces justificatives ;

- que les logements ou les récipients des systèmes d'essai sont correctement identifiés avec toutes les informations nécessaires ;

- qu'il existe une séparation suffisante entre les études conduites sur les mêmes espèces animales (ou les mêmes systèmes d'essai biologiques) mais avec des substances différentes ;

- que la séparation des espèces animales (et des autres systèmes d'essai biologiques) est assurée de manière satisfaisante, dans l'espace et dans le temps ;

- que l'environnement des systèmes d'essai biologiques est tel qu'il est défini dans le plan d'étude ou dans les modes opératoires normalisés, notamment en ce qui concerne la température ou les cycles lumière/obscurité ;

- que les registres sur la réception, la manutention, le logement ou le confinement, le soin et l'évaluation de l'état de santé sont adaptés aux caractéristiques des systèmes d'essai ;

- qu'il existe des registres sur l'examen, la quarantaine, la morbidité, la mortalité, le comportement, ainsi que sur le diagnostic et le traitement des affections des systèmes d'essai animaux et végétaux ou sur d'autres aspects analogues adaptés à chaque système d'essai biologique ;

- que des dispositions sont prévues pour l'élimination satisfaisante des systèmes d'essai à l'issue des essais.

2.2.9. Eléments d'essai et de référence

Objet : déterminer si l'installation d'essai dispose de procédures destinées :

I) à s'assurer que la nature, la concentration, la quantité et la composition des éléments d'essai et de référence sont conformes aux prescriptions ;

II) à réceptionner et à stocker correctement les éléments d'essai et de référence.

L'inspecteur doit vérifier :

- qu'il existe des registres sur la réception, (y compris sur l'identité de la personne qui en est responsable), la manutention, l'échantillonnage, l'utilisation et le stockage des éléments d'essai et de référence ;

- que la gestion du stock des éléments d'essai et de référence est assurée ;

- que les récipients des éléments d'essai et de référence sont correctement étiquetés ;

- que les conditions de stockage sont à même de préserver la concentration, la pureté et la stabilité des éléments d'essai et de référence ;

- lorsqu'il y a lieu, que des registres sont tenus pour déterminer l'identité, la pureté, la composition et la stabilité des éléments d'essai et de référence et les spécifications des véhicules et des aliments utilisés comme véhicule et pour en prévenir la contamination ;

- lorsqu'il y a lieu, qu'il existe des procédures (modes opératoires normalisés) pour la détermination de l'homogénéité et de la stabilité des mélanges contenant des éléments d'essai et de référence ;

- lorsqu'il y a lieu, que les récipients contenant des mélanges (ou des dilutions) des éléments d'essai ou de référence sont étiquetés et des registres sont tenus sur l'homogénéité et la stabilité de leur contenu ;

- si la durée de l'essai est supérieure à quatre semaines, que des échantillons de chaque lot d'éléments d'essai et de référence ont été prélevés à des fins d'analyse et qu'ils ont été conservés pendant une durée appropriée ;

- que des procédures sont prévues pour le mélange des éléments de façon à éviter les erreurs d'identification et la contamination réciproque.

2.2.10. Modes opératoires normalisés

Objet : déterminer si l'installation d'essai dispose de modes opératoires normalisés écrits pour tous les aspects importants de ses activités, compte tenu du fait qu'il s'agit là d'un des principaux moyens pour la direction de contrôler les activités de l'installation. Ces modes opératoires ont un rapport direct avec les aspects les plus courants des essais menés par l'installation d'essai.

L'inspecteur doit vérifier :

- que chaque secteur de l'installation d'essai a un accès immédiat à des exemplaires agréés des modes opératoires normalisés appropriés ;

- qu'il y a des procédures pour la création, la diffusion et la mise à jour des modes opératoires normalisés ;

- que tout amendement ou changement dans les modes opératoires normalisés a été agréé et daté ;

- que des dossiers chronologiques des modes opératoires normalisés sont tenus à jour ;

- que des modes opératoires normalisés sont disponibles pour les activités suivantes et, éventuellement, pour d'autres activités :

I) réception, détermination de l'identité, de la pureté, de la composition et de la stabilité, étiquetage, manutention, échantillonnage, utilisation et stockage des éléments d'essai et de référence ;

II) utilisation, entretien, nettoyage, étalonnage et validation des appareils de mesure, des systèmes informatiques et des équipements de régulation des conditions ambiantes ;

III) préparation des réactifs et dosage des préparations ;

IV) tenue de registres, établissement de rapports, stockage et consultation des registres et rapports ;

V) préparation et régulation des conditions ambiantes des zones contenant les systèmes d'essai ;

VI) réception, transfert, localisation, caractérisation, identification et entretien des systèmes d'essai ;

VII) manipulation des systèmes d'essai avant, pendant et à la fin de l'étude ;

VIII) élimination des systèmes d'essai ;

IX) utilisation d'agents de lutte contre les parasites et d'agents nettoyeurs ;

X) opérations liées au programme d'assurance qualité.

Les inspecteurs peuvent demander la liste complète des modes opératoires normalisés écrits de l'installation d'essai ainsi que des extraits représentatifs de ces modes opératoires.

2.2.11. Réalisation de l'étude

Objet : vérifier qu'il existe des plans d'étude écrits et que les plans et le déroulement des études sont en accord avec les principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire.

L'inspecteur doit vérifier :

- que le plan d'étude a été signé par le directeur d'étude ;

- que toutes les modifications apportées au plan d'étude ont été signées et datées par le directeur d'étude ;

- lorsqu'il y a lieu, que la date d'agrément du plan de l'étude par le donneur d'ordre a été enregistrée ;

- que les mesures, les observations et les examens sont réalisés conformément au plan d'étude et aux modes opératoires normalisés appropriés ;

- que les résultats de ces mesures, observations et examens ont été enregistrés de manière directe, rapide, précise et lisible et qu'ils ont été signés (ou paraphés) et datés ;

- que toutes les modifications apportées aux données brutes, y compris à celles mises en mémoire sur ordinateur, ne se superposent pas aux mentions précédentes, indiquent la raison, la date de la modification et l'identité de la personne qui y a procédé ;

- que les données obtenues par ordinateur ou mises en mémoire sont identifiées et que les procédures de sauvegarde ou de protection contre les amendements non autorisés sont appropriées ;

- que les systèmes informatiques utilisés dans le cadre de l'étude sont fiables, exacts et ont été validés ;

- que tous les événements imprévus consignés dans les données brutes ont été étudiés et évalués ;

- que les résultats présentés dans les rapports (provisoires ou finals) de l'étude sont concordants et complets et qu'ils reflètent correctement les données brutes.

2.2.12. Compte rendu des résultats de l'étude

Objet : vérifier que les rapports finals sont établis en accord avec les principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire.

Lorsqu'il examine un rapport final, l'inspecteur doit vérifier :

- qu'il est signé et daté par le directeur d'étude pour indiquer qu'il prend la responsabilité de la validité de l'étude et confirme que l'étude a été conduite conformément aux principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire ;

- qu'il est signé et daté par les autres principaux chercheurs, si des rapports émanant des principaux chercheurs dans les disciplines auxquelles l'étude fait appel y sont inclus ;

- qu'une déclaration sur l'assurance qualité figure dans le rapport, qu'elle est signée et datée ;

- que les amendements éventuels ont été apportés par le personnel compétent ;

- que le rapport donne la liste des emplacements dans les archives de tous les échantillons, spécimens et données brutes.

2.2.13. Stockage et conservation des documents

Objet : déterminer si l'installation a établi des registres et des rapports adéquats et si des dispositions appropriées ont été prises pour assurer le stockage et la conservation en toute sécurité des documents et des matériels.

L'inspecteur doit vérifier :

- qu'une personne a été désignée comme responsable des archives ;

- les salles d'archives servant au stockage des plans d'étude, des données brutes (y compris celles obtenues dans le cadre d'études sur les Bonnes Pratiques de Laboratoire ayant été interrompues), des rapports finaux, des échantillons des éléments d'essai et de référence et des spécimens, ainsi que des registres sur les qualifications et la formation du personnel ;

- la procédure de consultation du matériel archivé ;

- les procédures qui limitent l'accès aux archives au personnel autorisé et les registres où figure le nom des personnes ayant accès aux données brutes, diapositives, etc ;

- qu'un inventaire des matériels retirés des archives, ou à l'inverse rentrés est tenu ;

- que les documents et les matériaux sont conservés pendant le temps nécessaire ou approprié et que des mesures sont prises pour

éviter qu'ils ne soient perdus ou endommagés par le feu, des conditions ambiantes nocives, etc.

2.3. Vérifications d'études

En général, les inspections d'installations d'essai comportent, entre autres, des vérifications d'études qui consistent en des examens d'études en cours ou complétées. Des vérifications d'études particulières sont également souvent requises par les autorités réglementaires ; celles-ci peuvent être effectuées indépendamment d'inspections d'installations d'essai.

En raison de la grande diversité des études qui peuvent être ainsi vérifiées, il ne convient de donner que des indications d'ordre général, et les inspecteurs et autres personnes prenant part à la vérification doivent toujours exercer leur jugement sur la nature et la portée des examens qu'ils effectuent. Leur but doit être de reconstruire l'étude en comparant le rapport final au plan d'étude, aux modes opératoires normalisés, aux données brutes et autres documents archivés.

Dans certains cas, les inspecteurs peuvent avoir besoin de l'aide d'experts pour mener efficacement une vérification d'étude ; par exemple, lorsqu'ils doivent examiner au microscope des coupes de tissus.

Lorsqu'il effectue une vérification d'étude, l'inspecteur doit :

- obtenir le nom, la description des tâches et le résumé de la formation et de l'expérience de certains membres du personnel engagés dans l'étude ou les études, tels que le directeur d'étude et les principaux chercheurs ;

- s'assurer qu'il existe un nombre suffisant de personnes formées dans les domaines se rapportant à l'étude ou aux études entreprises ;

- déterminer les différents appareils ou équipements spéciaux utilisés dans l'étude et examiner les registres relatifs à la calibration, à l'entretien et au service de ces équipements ;

- examiner les registres relatifs à la stabilité des éléments d'essai, aux analyses de ces éléments et des préparations, aux analyses d'aliments ;

- essayer de déterminer, dans la mesure du possible à travers un entretien, les tâches dévolues à des personnes choisies participant à l'étude, pour savoir si ces personnes ont disposé de suffisamment de temps pour accomplir les tâches qui leur étaient assignées dans le plan d'étude ;

- se procurer des exemplaires de tous les documents décrivant les procédures de contrôle ou faisant partie intégrante de l'étude, notamment :

I) le plan de l'étude ;

II) les modes opératoires normalisés en vigueur à l'époque où l'étude a été faite ;

III) les registres, carnets de laboratoire, dossiers, fiches de travail, sorties d'imprimante, etc ; la vérification des calculs, le cas échéant, et

IV) le rapport final ;

- s'assurer que le plan de l'étude et les modifications autorisées ont été respectés ;

- s'assurer de la cohérence de l'ensemble des données.

Dans les études pour lesquelles des animaux (par exemple des rongeurs et d'autres mammifères) sont utilisés, l'inspecteur doit examiner ce qu'il advient d'un certain pourcentage d'animaux

depuis leur arrivée à l'installation d'essai jusqu'à leur autopsie. Il doit accorder une attention particulière aux dossiers concernant :

- le poids corporel des animaux, les quantités d'eau et d'aliments ingérés, la préparation et l'administration des doses, etc ;
- les observations cliniques et les résultats d'autopsie ;
- les examens biologiques ;
- la pathologie.

2.4. Fin de l'inspection ou de la vérification d'étude

A la fin de la mission d'inspection, les inspecteurs discutent leurs premières conclusions avec les représentants de l'installation d'essai au cours d'une réunion de clôture d'inspection. Les observations formulées à la suite de la mission d'inspection sont communiquées sous forme d'un rapport d'inspection, au responsable de l'installation d'essai par le Directeur de l'Action Sanitaire et Sociale.

Les inspecteurs s'assurent auprès du responsable de l'installation d'essai que des mesures seront prises pour remédier à l'ensemble des anomalies décelées au cours de l'inspection.

Les inspecteurs peuvent se rendre à nouveau dans l'installation d'essai après un certain temps afin de vérifier que les mesures nécessaires ont été prises.

Si une inspection fait apparaître un grave écart par rapport aux principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire et si les inspecteurs estiment que cet écart peut avoir compromis l'intégrité ou l'authenticité de l'étude vérifiée ou d'autres études réalisées dans l'installation, ils le notifient au Directeur de l'Action Sanitaire et Sociale.

Les mesures prises par la Direction de l'Action Sanitaire et Sociale dépendront de la nature et de l'ampleur du manquement au respect des principes des Bonnes Pratiques de Laboratoire (cf. point 1. de la section III).

Après l'inspection d'une installation d'essai, 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.

Lorsqu'une vérification d'étude a été réalisée à la demande d'une autre autorité compétente, un compte rendu complet des conclusions est établi et adressé à cette autorité concernée par le Directeur de l'Action Sanitaire et Sociale.

A N N E X E II

Normes et protocoles applicables aux essais analytiques, toxicologiques, pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de médicaments vétérinaires

SOMMAIRE

LIVRE PREMIER

INTRODUCTION

Titre Ier : EXIGENCES RELATIVES AUX MEDICAMENTS VETERINAIRES AUTRES QUE LES MEDICAMENTS VETERINAIRES IMMUNOLOGIQUES

Première partie : Essais analytiques (physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques)

A. Composition qualitative et quantitative des médicaments

B. Description du mode de préparation

C. Contrôle des matières premières

C bis. Mesures spécifiques concernant la prévention de la transmission des encéphalopathies spongiformes animales

D. Contrôles sur les produits intermédiaires de la fabrication

E. Contrôles du produit fini

F. Contrôles de stabilité

Deuxième partie : Essais d'innocuité et étude des résidus

A. Essais d'innocuité

Chapitre Ier : Conduite des essais

Chapitre II : Présentation des renseignements et documents

B. Etude des résidus

Chapitre Ier : Conduite des essais

Chapitre II : Présentation des renseignements et documents

Troisième partie : Essais précliniques et cliniques

Chapitre Ier : Exigences d'ordre préclinique

A. Pharmacologie

B. Tolérance chez l'animal de destination

C. Résistance

Chapitre II : Exigences d'ordre clinique

Chapitre III : Renseignements et documents

Titre II : EXIGENCES RELATIVES AUX MEDICAMENTS VETERINAIRES IMMUNOLOGIQUES

Première partie : Essais analytiques (physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques)

A. Composition qualitative et quantitative des composants

B. Description du mode de préparation du produit fini

C. Production et contrôle des matières premières

C bis. Mesures spécifiques concernant la prévention de la transmission des encéphalopathies spongiformes animales

D. Contrôles au cours de la production

E. Contrôles du produit fini

F. Essais de stabilité

Deuxième partie : Essais d'innocuité

A. Introduction

B. Prescriptions générales

C. Essais de laboratoire

D. Etudes sur le terrain

E. Ecotoxicité

Troisième partie : Essais d'efficacité

A. Introduction

B. Prescriptions générale

C. Essais de laboratoire

D. Etudes sur le terrain

Quatrième partie : renseignements et documents relatifs aux contrôles d'innocuité et aux essais d'efficacité des médicaments vétérinaires immunologiques

A. Introduction

B. Etudes de laboratoire

C. Etudes sur le terrain

D. Conclusions générales

E. Références bibliographiques

F. Rapports d'experts finaux

LIVRE SECOND

LIGNE DIRECTRICE POUR REDUIRE AU MINIMUM LES RISQUES DE TRANSMISSION DES AGENTS D'ENCEPHALOPATHIES SPONGIFORMES ANIMALES PAR LES MEDICAMENTS VETERINAIRES

LIVRE PREMIER

INTRODUCTION

Les renseignements et documents qui doivent être joints à une demande d'autorisation de mise sur le marché, soumise en application des dispositions de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire complétées par celles de l'arrêté ministériel n° 2003-170 du 3 mars 2003 fixant les conditions de mise sur le marché des médicaments vétérinaires, sont présentés conformément aux dispositions prévues par la présente annexe et en tenant compte des instructions formulées dans la version en vigueur de l'Avis aux demandeurs d'autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage vétérinaire publié par la Commission européenne.

Les demandeurs devront constituer le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché en tenant compte des notes explicatives communautaires élaborées en liaison avec le Comité des médicaments vétérinaires.

Toute information utile pour l'évaluation du médicament concerné, qu'elle soit favorable ou défavorable, doit être jointe à la demande. Il convient notamment de fournir tous les détails pertinents concernant tout contrôle ou essai incomplet ou abandonné relatif au médicament vétérinaire.

De plus, une fois l'autorisation de mise sur le marché accordée, toute information relative à l'évaluation du rapport bénéfice/risque qui ne se trouve pas dans la demande d'origine doit être communiquée immédiatement aux autorités compétentes.

Toutes les expériences menées sur des animaux de laboratoire doivent être réalisées en conformité avec les dispositions applicables aux expériences pratiquées sur les animaux de laboratoire.

Il convient de fournir des rapports d'experts sur la documentation analytique, la documentation se rapportant à l'innocuité, la documentation relative aux résidus ainsi que la documentation concernant les essais cliniques ou les essais d'efficacité dans le cas des médicaments vétérinaires immunologiques.

Chaque rapport d'expert doit consister en une évaluation critique des divers contrôles et/ou essais pratiqués conformément au présent arrêté et doit mettre en évidence toutes les données

utiles pour cette évaluation. L'expert doit préciser si, à son avis, les garanties fournies en matière de qualité, d'innocuité et d'efficacité du médicament faisant l'objet de la demande d'autorisation de mise sur le marché sont suffisantes. Un simple résumé factuel n'est pas suffisant.

Toutes les données importantes sont résumées en annexe au rapport d'expert et, dans la mesure du possible, présentées sous forme de tableaux ou de graphiques.

Le rapport d'expert et les résumés comportent des références précises aux informations qui se trouvent dans la documentation de base.

Tout rapport d'expert doit être préparé par une personne ayant les qualifications et l'expérience appropriées ; il porte la signature de l'expert et l'indication de la date à laquelle il a été établi. Il convient d'y joindre de brèves informations sur les titres, la formation et l'expérience professionnelle de l'expert.

Les relations professionnelles de l'expert avec le demandeur sont précisées.

Les dispositions prévues au titre Ier du livre premier la présente annexe s'appliquent aux médicaments vétérinaires autres que les médicaments vétérinaires immunologiques.

Les dispositions prévues au titre II du livre premier de la présente annexe s'appliquent aux médicaments vétérinaires immunologiques.

TITRE Ier : EXIGENCES RELATIVES AUX MEDICAMENTS VETERINAIRES AUTRES QUE LES MEDICAMENTS VETERINAIRES IMMUNOLOGIQUES

Première partie : Essais analytiques (physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques)

Le compte rendu des essais physico-chimiques, biologiques et microbiologiques présentés à l'appui d'une demande d'autorisation de mise sur le marché décrit objectivement les constatations et les résultats qualitatifs et quantitatifs obtenus.

L'expert se prononce sur la conformité du produit à la composition déclarée et sur la valeur des méthodes de contrôle qui seront utilisées par le fabricant.

Toutes les méthodes d'analyse doivent correspondre à l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier et être validées ; les résultats des études de validation doivent être fournis.

La ou les méthodes 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 et la formule des réactifs de laboratoire doit être complétée, si nécessaire, par le mode de préparation.

Pour des méthodes d'analyse figurant à la pharmacopée européenne ou à la pharmacopée d'un Etat membre de l'Union européenne, cette description peut être remplacée par une référence précise à la pharmacopée en question.

Les renseignements et documents qui doivent être joints à l'appui d'une demande d'autorisation de mise sur le marché sont présentés conformément aux prescriptions ci-après.

A. Compositions qualitative et quantitative des médicaments

1. Description qualitative

Par "description qualitative" de tous les composants du médicament, il faut entendre la désignation ou la description :

- du ou des principes actifs ;

- du ou des composants 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, émulsifiants, correcteurs du goût, aromatisants, etc ;

- des éléments de mise en forme pharmaceutique destinés à être ingérés ou plus généralement administrés à l'animal tels que capsules, gélules, etc.

Ces indications sont complétées par tous renseignements utiles sur le conditionnement primaire et, éventuellement, sur son mode de fermeture, sur les dispositifs avec lesquels le médicament sera utilisé ou administré et qui seront délivrés avec le médicament.

2. La désignation des différents composants du médicament doit être exprimée en termes usuels, c'est-à-dire que sont utilisées, sans préjudice des dispositions fixées par voie réglementaire :

- pour les produits figurant à la pharmacopée européenne ou, à défaut, à la pharmacopée française lorsque les fabrications sont exécutées sur le territoire national, obligatoirement 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, pouvant être accompagnée d'une autre dénomination commune ou, à défaut, de 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 et figurant en annexe de l'arrêté ministériel n° 2003-165 du 3 mars 2003 fixant les conditions de mise sur le marché des médicaments à usage humain.

3. Composition quantitative

3.1. Pour donner la "composition quantitative" de tous les composants du médicament, il faut, selon la forme pharmaceutique, préciser pour les principes actifs, le poids ou le nombre d'unités d'activité biologique, soit par unité de prise, soit par unité de poids ou de volume.

Les unités d'activité biologique sont utilisées 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.

Les unités d'activité biologique qui n'ont fait l'objet d'aucune publication sont exprimées de façon à renseigner sans équivoque sur l'activité de la substance.

Chaque fois que possible, l'activité biologique par unité de poids est indiquée ; pour les constituants de l'excipient, le poids ou le volume de chacun d'eux.

Ces indications sont complétées :

- pour les préparations injectables, par le poids 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 goutte, par le poids ou le nombre d'unités d'activité biologique de chaque principe actif contenu dans le nombre de gouttes correspondant à 1 millilitre ou à 1 gramme de préparation ;

- pour les sirops, émulsions, granulés et autres formes pharmaceutiques destinés à être administrés selon des mesures, par le poids 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 poids global et, si nécessaire ou significatif, par le poids de la ou des fractions actives de la molécule.

3.3. Pour les médicaments contenant un principe actif qui fait l'objet d'une première demande d'autorisation de mise sur le marché dans l'Union européenne, la composition quantitative d'un principe actif qui est un sel ou un hydrate doit être systématiquement exprimée en fonction du poids de la fraction ou des fractions actives de la molécule.

4. Développement galénique

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.

B. Description du mode de préparation

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 fabrication permettant d'apprécier si les procédés employés pour la mise en forme pharmaceutique n'ont pas pu provoquer d'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'excipient 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 fabrication auxquels sont effectués les prélèvements d'échantillons en vue des essais en cours de fabrication lorsque ces essais apparaissent, compte tenu des autres éléments du dossier, nécessaires au contrôle du produit fini ;

- 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 procédures d'asepsie et/ou les procédés de stérilisation mis en œuvre.

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 que mentionnés au paragraphe A. 1.

Dans le cas :

- d'un principe actif qui n'est pas décrit dans la pharmacopée européenne, ou dans la pharmacopée française, ou dans celle d'un autre Etat membre de l'Union européenne ;

ment 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 pas être étendue à l'identification desdites substances. Cette technique simplifiée est 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 vitro* ou *in vivo* 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 standards de référence et une analyse statistique permettant la détermination des intervalles 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.

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 à l'arrêté ministériel n° du fixant les conditions de mise sur le marché des médicaments à usage humain. Font obligatoirement l'objet d'un essai limite supérieur et d'un essai limite 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 d'un essai limite 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.

4. Essais d'innocuité

Indépendamment des essais d'innocuité présentés avec la demande d'autorisation de mise sur le marché, des essais d'innocuité tels que des contrôles 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.

F. Contrôles de stabilité

Le demandeur est tenu de décrire les recherches ayant permis de déterminer la durée de validité proposée, les conditions de conservation recommandées et les spécifications à la fin de la durée de validité.

Dans le cas de prémélanges pour aliments médicamenteux, il est également nécessaire de présenter les renseignements concernant la durée de validité des aliments médicamenteux fabriqués à partir de ces prémélanges conformément au mode d'emploi préconisé.

Lorsqu'un produit fini doit être reconstitué avant administration, il convient de préciser la durée de validité proposée du produit reconstitué, en fournissant à l'appui des études de stabilité appropriées.

Dans le cas de conditionnements primaires multi-doses, une durée de validité du médicament après un premier prélèvement doit être proposée et justifiée par des études de stabilité appropriées.

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 dosage.

Les conclusions doivent comporter les résultats des analyses justifiant la durée de validité proposée dans des conditions normales ou, le cas échéant, des conditions particulières de conservation recommandées et les spécifications du produit fini à la fin de la durée de validité dans ces mêmes conditions de conservation. Le taux maximal acceptable en produits de dégradation à la fin de la durée de validité doit être indiqué.

Une étude sur l'interaction du produit fini 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 usage interne.

Deuxième partie : Essais d'innocuité et étude des résidus

Le demandeur doit veiller à ce que les essais soient exécutés en conformité avec les dispositions relatives aux Bonnes Pratiques de Laboratoire.

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché sont présentés conformément aux prescriptions suivantes.

A. Essais d'innocuité

Chapitre Ier : Conduite des essais

1. Introduction

La documentation sur l'innocuité doit mettre en évidence les éléments ci-après :

1. l'éventuelle toxicité du médicament et ses effets dangereux ou indésirables dans les conditions d'emploi prévues chez l'animal ; ceux-ci devant être estimés en fonction de la gravité de l'état pathologique ;
2. les éventuels effets indésirables sur l'homme associés aux résidus du médicament vétérinaire contenus dans les denrées alimentaires provenant des animaux traités et les inconvénients de ces résidus pour la transformation industrielle des denrées alimentaires ;
3. les dangers éventuels pour l'homme associés à une exposition au médicament notamment lors de l'administration à l'animal ;
4. les risques éventuels auxquels l'emploi du médicament expose l'environnement.

Tous les résultats doivent être fiables et généralisables.

Dans la mesure où cela paraît justifié, des procédés mathématiques et des tests 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 et sur les dangers liés à son emploi.

Dans certains cas, il peut être nécessaire d'étudier les métabolites du composé parental si ceux-ci représentent les résidus en question.

Lorsqu'un excipient est utilisé pour la première fois dans le domaine pharmaceutique, il doit être considéré comme un principe actif.

2. Pharmacologie

Les études pharmacologiques sont d'une importance primordiale, car elles permettent de mettre à jour les mécanismes responsables de l'effet thérapeutique du médicament ; c'est pourquoi ces études réalisées chez les animaux de laboratoire et chez les espèces de destination doivent être incluses dans la troisième partie du présent titre.

Cependant, les études pharmacologiques peuvent également participer à l'élucidation des phénomènes toxicologiques.

En outre, les effets pharmacologiques qui apparaissent en l'absence de réponse toxique, ou à une dose inférieure à la dose toxique doivent être pris en compte lors de l'appréciation de l'innocuité d'un médicament. C'est pourquoi, la documentation relative à l'innocuité doit toujours être précédée d'une description détaillée des recherches pharmacologiques pratiquées sur des animaux de laboratoire et de toutes les observations pertinentes effectuées au cours des études cliniques portant sur l'animal de destination.

3. Toxicologie

3.1. Toxicité par administration unique

Les études de toxicité par administration unique peuvent être utilisées pour prévoir :

- les effets éventuels d'un surdosage aigu sur les espèces de destination ;
- les effets éventuels d'une administration accidentelle à l'homme ;
- les doses qu'il peut être utile d'employer dans les études de toxicité par administration répétée.

Les études de toxicité par administration unique doivent renseigner sur les effets de toxicité aiguë de la substance ainsi que sur la durée précédant l'apparition des signes de toxicité et la durée nécessaire à la rémission de ces signes.

Ces études doivent normalement être effectuées sur deux espèces de mammifères au moins. L'une des espèces de mammifères peut, s'il y a lieu, être remplacée par l'espèce animale à laquelle le médicament est destiné.

Au moins deux voies d'administration différentes doivent normalement être étudiées, l'une d'elles devant être identique ou équivalente à celle préconisée pour l'animal de destination.

S'il est prévu que l'homme peut être exposé à des quantités non négligeables du médicament, par exemple par inhalation ou par contact avec la peau, les voies d'administration en cause doivent être étudiées.

De nouveaux protocoles d'essai de toxicité par administration unique visant à réduire le nombre d'animaux utilisés et les souffrances auxquelles ils sont exposés sont constamment développés.

Les études pratiquées selon ces nouvelles procédures sont acceptées pourvu qu'elles soient validées d'une manière appropriée, de même que les études pratiquées conformément à des lignes directrices établies et reconnues à l'échelon international.

3.2. Toxicité par administration répétée

Les épreuves de toxicité par administration répétée ont pour objet de mettre en évidence les altérations fonctionnelles et/ou anatomo-pathologiques consécutives aux administrations répétées de la substance active ou de l'association de substances actives et d'établir les conditions d'apparition de ces altérations en fonction de la posologie.

Dans le cas de substances ou de médicaments exclusivement destinés à des animaux qui ne produisent pas de denrées alimentaires pour la consommation humaine, il suffit normalement d'effectuer une étude de toxicité par administration répétée sur une espèce animale de laboratoire.

Cette étude peut être remplacée par une étude portant sur l'animal de destination.

Le choix du rythme et de la voie d'administration ainsi que de la durée de l'étude doit tenir compte des conditions d'utilisation clinique proposées. La personne qui dirige et surveille la réalisation des essais doit justifier l'étendue et la durée des essais ainsi que les doses choisies.

Dans le cas de substances ou de médicaments destinés à des animaux produisant des denrées alimentaires, l'étude doit être pratiquée sur deux espèces, au moins, dont l'une ne doit pas appartenir à l'ordre des rongeurs.

La personne qui dirige et surveille la réalisation des essais doit justifier le choix des espèces en tenant compte de l'état des connaissances scientifiques relatives au métabolisme du produit chez l'animal et chez l'homme.

La substance soumise à l'essai doit être administrée par voie orale.

La durée de l'essai doit être de quatre-vingt-dix jours au minimum.

La personne qui dirige et surveille la réalisation des essais doit clairement indiquer les raisons du choix du mode et du rythme des administrations ainsi que de la durée des essais.

La dose la plus élevée doit normalement être choisie de façon à faire apparaître les effets nocifs. Les doses les plus faibles ne doivent produire aucun signe de toxicité.

L'appréciation des effets toxiques est faite sur la base de l'examen du comportement, de la croissance, de la formule sanguine et des épreuves fonctionnelles, particulièrement celles qui se rapportent aux organes excréteurs, ainsi que sur la base des comptes-rendus nécropsiques 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 du présent arrêté, les essais par administration répétée peuvent, sur justification de la personne qui dirige et surveille la réalisation des essais, 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.

3.3. Tolérance chez l'animal de destination

Il convient de fournir une description détaillée de tous les signes d'intolérance observés au cours des études pratiquées chez l'animal de destination en conformité avec les exigences énoncées dans la troisième partie, chapitre Ier, section B, du présent titre.

Les études effectuées, les doses pour lesquelles il se manifeste une intolérance et les espèces et races en cause doivent être identifiées. Toute altération physiologique imprévue doit également faire l'objet d'une description détaillée.

3.4. Toxicité au niveau de la reproduction, y compris la tératogénicité

3.4.1. Etude des effets au niveau de la reproduction

Cette étude a pour objet d'identifier des altérations possibles de la fonction reproductrice mâle ou femelle ou des effets néfastes pour la descendance dus à l'administration du médicament ou de la substance à l'étude.

Dans le cas de substances ou de médicaments destinés à des animaux produisant des denrées alimentaires, l'étude des conséquences sur la reproduction doit être pratiquée sur une espèce au moins, appartenant généralement à l'ordre des rongeurs, et porter sur deux générations.

La substance ou le médicament à l'étude est administré à des animaux mâles et femelles à des intervalles de temps déterminés précédant l'accouplement. L'administration doit être poursuivie jusqu'au sevrage des animaux de la génération F2. Il convient d'utiliser au moins trois doses différentes. La dose la plus élevée doit normalement être choisie de façon à faire apparaître des effets nocifs. Les doses les plus faibles ne doivent produire aucun signe de toxicité. L'appréciation des effets sur la reproduction est faite sur la base de l'examen de la fécondité, de la gestation et du comportement maternel ; l'allaitement, la croissance et le développement sont observés chez les animaux de génération F1 de la conception à la maturité ; le développement des animaux de génération F2 est étudié jusqu'au sevrage.

3.4.2. Etude des effets embryotoxiques et foetotoxiques, y compris la tératogénéité

Dans le cas de substances ou de médicaments destinés aux animaux producteurs d'aliments, des études des effets embryotoxiques/foetotoxiques, dont la tératogénéité, doivent être effectuées. Ces études seront menées sur au moins deux espèces de mammifères, généralement un rongeur et le lapin.

Les détails de l'expérimentation (nombre d'animaux, doses, heure d'administration et critères d'évaluation des résultats) dépendront de l'état des connaissances scientifiques à la date où la demande est déposée et du degré de signification statistique que les résultats doivent atteindre.

Les études mentionnées aux paragraphes 3.4.1. et 3.4.2. peuvent être menées sur les mêmes lots de rongeurs.

Dans le cas de substances ou médicaments non destinés à des animaux producteurs d'aliments, une étude des effets embryotoxiques/foetotoxiques, y compris la tératogénéité, sera exigée sur au moins une espèce, qui peut être l'animal de destination si le produit est destiné à des animaux susceptibles d'être utilisés pour la reproduction.

3.5. Mutagénéité

L'épreuve de mutagénéité est destinée à apprécier s'il est possible qu'un produit induise des altérations du matériel génétique. Il convient d'évaluer les propriétés mutagènes éventuelles de toute nouvelle substance destinée à être utilisée dans des médicaments vétérinaires.

Le nombre et le type d'examens ainsi que les critères appliqués à l'appréciation de leurs résultats dépendront de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier.

3.6. Carcinogénéité

Des études de carcinogénéité à long terme seront généralement requises pour les substances auxquelles seront exposés des êtres humains, dans le cas où :

- ces substances présentent une analogie chimique étroite avec un agent cancérogène connu ;

- il est apparu, lors de l'étude des effets mutagènes, qu'un effet cancérogène est à craindre ;

- ces substances ont induit l'apparition de manifestations suspectes lors de l'étude de la toxicité.

La conception et l'appréciation des résultats des études de carcinogénéité doivent tenir compte de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier.

3.7. Dérogations

Dans le cas où un médicament est destiné à un usage topique, la résorption doit être étudiée chez l'animal de destination.

S'il est prouvé que la résorption est négligeable, les essais de toxicité par administration répétée, les essais de toxicité sur la fonction reproductrice et les essais de carcinogénéité peuvent être supprimés, sauf dans le cas où :

- il est prévu dans les conditions d'emploi recommandées que le médicament doit être administré par la voie orale, ou si

- le médicament peut passer dans un produit alimentaire provenant de l'animal traité (préparations intramammaires).

4. Autres prescriptions

4.1. Immunotoxicité

Lorsque les effets observés chez l'animal au cours des études de toxicité par administration répétée comprennent des altérations du poids et/ou des propriétés histologiques des organes lymphoïdes et des transformations cellulaires des tissus lymphoïdes (moelle osseuse ou leucocytes du sang périphérique), il incombe à la personne qui dirige et surveille la réalisation des essais d'apprécier la nécessité d'effectuer des travaux complémentaires sur les actions du produit sur le système immunitaire. L'élaboration de ce type d'études et l'appréciation des résultats doivent tenir compte de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier.

4.2. Propriétés microbiologiques des résidus

4.2.1. Effets éventuels sur la flore intestinale humaine

Il convient d'étudier le risque microbiologique auquel les résidus de produits antimicrobiens exposent la flore intestinale humaine en tenant compte de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier.

4.2.2. Effets éventuels sur les micro-organismes utilisés dans la transformation industrielle des denrées alimentaires

Dans certains cas, il peut être nécessaire de procéder à des expériences visant à déterminer si les résidus présentent des inconvénients d'ordre technologique pour la transformation industrielle des denrées alimentaires.

4.3. Observations chez l'homme

Le dossier doit comporter des renseignements indiquant si les constituants du médicament vétérinaire sont employés comme médicament en médecine humaine ; si tel est le cas, tous les effets constatés (y compris les effets secondaires) sur l'homme et leur cause doivent être mentionnés dans la mesure où ils peuvent avoir de l'importance pour l'évaluation du médicament vétérinaire, le cas échéant, à la lumière d'essais ou de documents bibliographiques. Lorsque des substances contenues dans le médicament vétérinaire ne sont pas ou ne sont plus employées comme médicament en médecine humaine, il convient d'en donner les raisons.

5. Ecotoxicité

5.1. L'étude de l'écotoxicité d'un médicament vétérinaire a comme double objectif d'évaluer ses effets nocifs potentiels sur l'environnement et de rechercher toutes les précautions d'emploi qui peuvent permettre de réduire ces risques.

5.2. Il est obligatoire d'effectuer une évaluation de l'écotoxicité pour toute demande d'autorisation de mise sur le marché relative à un médicament vétérinaire autre que les demandes déposées conformément aux dispositions de l'article 9 de l'arrêté ministériel n° du fixant les conditions de mise sur le marché des médicaments vétérinaires.

5.3. Cette évaluation doit normalement être réalisée en deux étapes. Lors de la première étape, la personne qui dirige et surveille la réalisation des essais doit estimer l'importance probable de l'exposition de l'environnement au produit, à ses principes actifs ou à ses métabolites significatifs en tenant compte :

- des espèces de destination et du mode d'emploi proposé (par exemple, traitement collectif ou individuel des animaux) ;
- du mode d'administration, notamment de la possibilité que le produit passe directement dans des écosystèmes ;
- de l'excrétion éventuelle du produit, de ses principes actifs ou de ses métabolites significatifs dans l'environnement par le biais des animaux traités, de leur persistance dans les excréments ;
- de l'élimination des déchets ou des produits non utilisés.

5.4. Lors de la seconde étape, il incombe à la personne qui dirige et surveille la réalisation des essais de décider s'il est nécessaire d'effectuer des recherches complémentaires spécifiques sur les effets du produit sur des écosystèmes particuliers compte tenu de l'importance et de la durée de l'exposition de l'environnement au produit et des renseignements sur ses propriétés physiques, chimiques, pharmacologiques et/ou toxicologiques obtenus au cours des autres essais et épreuves exigés par le présent arrêté.

5.5. Des recherches complémentaires peuvent être nécessaires en ce qui concerne :

- le devenir et le comportement dans le sol ;
- le devenir et le comportement dans l'eau et dans l'air ;
- les effets sur les organismes aquatiques ;
- les effets sur d'autres organismes auxquels le médicament n'est pas destiné.

Ces recherches complémentaires portant, selon le cas, sur le médicament vétérinaire et/ou la ou les substances actives et/ou les métabolites excrétés, doivent être effectuées à l'aide des méthodes décrites à l'annexe V de la Directive n° 67/548/CEE du Conseil, modifiée par la Directive n° 91/632/CEE de la Commission, ou, lorsque les méthodes précitées ne sont pas adaptées, à l'aide d'autres méthodes reconnues à l'échelon international.

Le nombre d'essais réalisés, les types d'essais choisis et les critères d'appréciation des résultats dépendent de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier.

Chapitre II : Présentation des renseignements et documents

Comme dans tout travail scientifique, le dossier relatif aux essais d'innocuité doit comprendre une introduction permettant de situer le sujet, accompagnée de toutes les données bibliographiques utiles, et comporter les informations ci-après.

1. Renseignements relatifs à la substance

Il convient de fournir la description détaillée de la substance faisant l'objet de l'étude comprenant :

- la dénomination commune internationale (DCI) ;
- la dénomination de l'International Union of Pure and Applied Chemistry Name (IUPAC) ;
- le numéro du Chemical Abstract Service (CAS) ;
- la classification thérapeutique et pharmacologique ;
- les synonymes et abréviations ;
- la formule structurale ;
- la formule moléculaire ;
- le poids moléculaire ;
- le degré de pureté ;
- la composition qualitative et quantitative des impuretés ;
- la description des propriétés physiques ;
- le point de fusion ;
- le point d'ébullition ;
- la pression de vapeur ;
- la solubilité dans l'eau et dans les solvants organiques exprimée en g/l, en indiquant la température ;
- la densité relative ;
- l'indice de réfraction, le pouvoir rotatoire, etc.

2. Description et analyse des protocoles et études

a) Un plan expérimental détaillé avec la justification de la suppression éventuelle de certains essais prévus ci-dessus, une description des méthodes, des appareils et du matériel utilisés, en précisant l'espèce, la race et la souche des animaux et, si possible, leur nombre et les conditions d'hébergement et d'alimentation adoptées, en mentionnant, entre autres, s'ils sont exempts d'organismes pathogènes spécifiés (S.P.F.) ;

b) tous les résultats obtenus, favorables et défavorables. Les données originales sont détaillées de façon à permettre l'appréciation critique des résultats, indépendamment de l'interprétation qu'en donne l'auteur. A titre d'explication, les résultats peuvent être accompagnés d'exemples ;

c) une analyse statistique des résultats, lorsqu'elle est prévue par le protocole d'essai ou lorsque la variabilité de ces résultats l'impose ;

d) une discussion objective des résultats aboutissant à des conclusions relatives à l'innocuité du produit, en particulier les marges de sécurité chez l'animal soumis à l'essai et l'animal de destination, les effets secondaires possibles, le domaine d'utilisation, les doses actives et les incompatibilités éventuelles ;

e) une description détaillée et une discussion approfondie des résultats de l'étude portant sur l'innocuité des résidus dans les denrées alimentaires et de leur pertinence pour l'appréciation des dangers que présentent ces résidus pour l'homme. Cette discussion doit être suivie de propositions visant à garantir que tout danger pour l'homme est écarté grâce à l'application de critères d'appréciation reconnus au plan international, comme la dose sans effet chez l'animal, et de propositions relatives à un facteur de sécurité et à la dose journalière acceptable (D.J.A.) ;

f) une discussion approfondie de tous les dangers auxquels sont exposées les personnes chargées de la préparation et de l'administration du médicament aux animaux, suivie de propositions de mesures appropriées pour réduire ces dangers ;

g) une discussion approfondie de tous les dangers possibles auxquels l'emploi du médicament dans les conditions proposées expose l'environnement, suivie de propositions de mesures appropriées pour réduire ces dangers ;

h) tous les éléments nécessaires pour éclairer le mieux possible le clinicien sur l'utilité du produit proposé.

La discussion sera complétée par des suggestions relatives aux effets secondaires et aux possibilités de traitement des intoxications aiguës chez l'animal de destination.

3. Rapport d'expert final

Le rapport d'expert final doit contenir une analyse critique détaillée de toute la documentation sur les essais d'innocuité rédigée à la lumière de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier et accompagnée d'un résumé détaillé de tous les résultats des essais d'innocuité pertinents et de références bibliographiques exactes.

B. Etude des résidus

Chapitre Ier : Conduite des essais

1. Introduction

Pour l'application de la présente annexe, on entend par "résidus" tous les principes actifs ou leurs métabolites qui subsistent dans les viandes ou autres denrées alimentaires provenant de l'animal auquel le médicament en question a été administré.

L'étude des résidus a pour objet de déterminer, d'une part, si des résidus persistent dans les denrées alimentaires provenant des animaux traités et, dans l'affirmative, dans quelle mesure et dans quelles conditions et, d'autre part, les délais d'attente qui doivent être respectés pour écarter tout risque pour la santé humaine et/ou inconvénient pour la transformation industrielle des produits alimentaires.

Pour apprécier le danger que présentent les résidus, il faut rechercher leur présence éventuelle chez les animaux traités dans les conditions d'utilisation conseillées et étudier leurs effets.

Dans le cas de médicaments vétérinaires destinés à des animaux qui produisent des denrées alimentaires, la documentation sur les résidus devra mettre en évidence :

a) dans quelle mesure et pendant combien de temps les résidus de médicaments vétérinaires persistent dans les tissus des animaux traités ou dans les denrées alimentaires qui en proviennent ;

b) la possibilité de définir des délais d'attente réalistes, pouvant être respectés dans les conditions d'élevage utilisées et susceptibles d'écarter tout risque pour la santé du consommateur de denrées alimentaires provenant d'un animal traité ou inconvénient pour la transformation industrielle des denrées alimentaires ;

c) l'existence de méthodes de contrôle utilisables en routine, permettant de vérifier le respect du délai d'attente.

2. Métabolisme et cinétique des résidus

2.1. Pharmacocinétique (absorption, distribution, biotransformation, excrétion)

L'étude pharmacocinétique des résidus de médicaments vétérinaires a pour objet d'apprécier l'absorption, la distribution, la

biotransformation et l'excrétion du produit chez l'espèce de destination.

Le produit fini, ou une préparation équivalente d'un point de vue biologique, est administré à l'espèce de destination à la dose maximale recommandée.

L'étendue de l'absorption du médicament en fonction du mode d'administration doit faire l'objet d'une description détaillée. S'il a été démontré que la résorption des produits destinés à une application topique est négligeable, des études complémentaires sur les résidus ne sont pas exigées.

La distribution du médicament dans le corps de l'animal de destination doit être décrite ; la possibilité de fixation aux protéines plasmatiques ou le passage dans le lait ou dans les oeufs ainsi que l'accumulation de composés lipophiles doivent être étudiés. Les voies d'excrétion du produit par l'animal de destination doivent être décrites. Les principaux métabolites doivent être identifiés et caractérisés.

2.2. Déplétion des résidus

Cette étude, qui consiste à mesurer la vitesse de déplétion des résidus chez l'animal de destination après la dernière administration du médicament, a pour objet de déterminer le délai d'attente.

La teneur en résidus doit être déterminée à des temps variés après la dernière administration du médicament à l'animal soumis à l'essai en appliquant des méthodes physiques, chimiques ou biologiques appropriées. Le mode opératoire ainsi que la fiabilité et la sensibilité de la méthode utilisée doivent être indiqués.

3. Méthode d'analyse de routine pour la détermination des résidus

Il convient de proposer des méthodes analytiques réalisables au cours d'un examen de routine et dont le degré de sensibilité permet de détecter avec certitude tout dépassement des limites légalement autorisées de la teneur en résidus.

La méthode analytique proposée, qui doit être décrite en détail, doit être validée et suffisamment simple pour être utilisable dans des conditions normales de contrôle de routine des résidus.

Les caractéristiques suivantes de la méthode doivent être indiquées :

- spécificité ;
- exactitude, y compris la sensibilité ;
- fidélité ;
- limite de détection ;
- limite de quantification ;
- praticabilité et applicabilité dans des conditions normales de laboratoire ;
- sensibilité aux interférences.

Le bien-fondé de l'utilisation de la méthode analytique proposée doit être apprécié à la lumière de l'état des connaissances scientifiques et techniques au moment du dépôt du dossier.

Chapitre II : Présentation des renseignements et documents

Comme dans tout travail scientifique, le dossier relatif aux résidus doit comprendre une introduction permettant de situer le sujet, accompagnée de toutes les données bibliographiques utiles et comporter les informations ci-après.

1. Renseignements relatifs au médicament

Il convient de fournir une description détaillée du médicament comprenant :

- la composition ;
- le degré de pureté ;
- l'identification du lot ;
- la relation avec le produit fini ;
- l'activité spécifique et la pureté isotopique des substances marquées ;
- la position des atomes marqués dans la molécule.

2. Description et analyse des protocoles et études :

a) un protocole d'essai détaillé justifiant toute suppression d'un quelconque des essais prévus ci-dessus, comportant une description des méthodes, des appareils et du matériel utilisés, et précisant l'espèce, la race et la souche des animaux et, si possible, leur nombre et les conditions d'hébergement et d'alimentation adoptées ;

b) tous les résultats obtenus, favorables et défavorables.

Les données originales doivent être suffisamment détaillées de façon à permettre l'appréciation critique des résultats, indépendamment de l'interprétation qu'en donne l'auteur. A titre d'explication, les résultats peuvent être accompagnés d'exemples ;

c) une analyse statistique des résultats, lorsqu'elle est prévue par le protocole d'essai ou lorsque la variabilité de ces résultats l'impose ;

d) une discussion objective des résultats obtenus, suivie de propositions concernant des limites maximales de résidus pour les substances actives contenues dans le produit, en précisant le résidu marqueur et les tissus cibles concernés. D'autres propositions doivent être formulées au sujet des délais d'attente nécessaires pour garantir que les denrées alimentaires provenant d'animaux traités ne contiennent pas de résidus susceptibles de constituer un danger pour le consommateur.

3. Rapport d'expert final

Le rapport d'expert final doit contenir une analyse critique détaillée de toute la documentation sur l'étude des résidus rédigée à la lumière de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier, accompagnée d'un résumé détaillé de tous les résultats d'analyse des résidus et de références bibliographiques exactes.

Troisième partie : Essais précliniques et cliniques

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché sont présentés conformément aux prescriptions ci-après.

Chapitre Ier : Exigences d'ordre préclinique

Des études précliniques sont exigées pour établir l'activité pharmacologique et la tolérance du produit.

A. Pharmacologie

1. Pharmacodynamie

Cette étude doit être effectuée en suivant deux principes distincts.

D'une part, elle doit décrire de manière adéquate le mécanisme d'action et les effets pharmacologiques, 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 une efficacité supérieure, la différence doit être démontrée et statistiquement significative.

D'autre part, la personne qui dirige et surveille la réalisation des essais doit fournir une appréciation pharmacologique globale du principe actif, en visant spécialement la possibilité d'effets secondaires.

En général, il convient d'explorer les principales fonctions organiques.

Il incombe à la personne qui dirige et surveille la réalisation des essais d'étudier l'effet de la voie d'administration, de la forme galénique, etc, sur l'activité pharmacologique du principe actif.

Les recherches doivent être d'autant plus poussées que la dose recommandée se rapproche de la dose susceptible de produire des effets.

Les techniques expérimentales, lorsqu'elles ne sont pas habituelles, doivent être décrites de façon à permettre leur reproductibilité et la personne qui dirige et surveille la réalisation des essais doit démontrer leur validité.

Les données expérimentales sont présentées d'une manière claire et, pour certains types d'essais, leur signification statistique doit être fournie. Sauf justification appropriée, toute modification quantitative des effets due à une administration répétée doit également être étudiée.

Les associations médicamenteuses peuvent résulter soit de données pharmacologiques, soit d'indications cliniques.

Dans le premier cas, les études de pharmacodynamie et/ou de pharmacocinétique doivent mettre en lumière les interactions qui permettent de préconiser l'association pour l'usage clinique.

Dans le second cas, la justification scientifique de l'association médicamenteuse étant demandée à l'expérimentation clinique, il convient de rechercher si les effets attendus de l'association peuvent être mis en évidence chez l'animal et de contrôler au minimum l'importance des effets secondaires. Si une association renferme une substance active nouvelle, cette dernière doit avoir fait l'objet d'une étude approfondie préalable.

2. Pharmacocinétique

Pour les nouveaux principes actifs, il est souvent utile dans le cadre clinique de disposer des données pharmacocinétiques fondamentales.

Les objectifs des études pharmacocinétiques peuvent être classés selon leur appartenance à deux principaux domaines :

a) les études pharmacocinétiques descriptives qui permettent l'évaluation de paramètres fondamentaux tels que la clairance corporelle, le ou les volumes de distribution, le temps moyen de résidence, etc ;

b) l'utilisation de ces paramètres pour étudier la relation entre la posologie, la concentration dans le plasma et dans les tissus et les effets pharmacologiques, thérapeutiques ou toxiques.

Les études pharmacocinétiques réalisées chez l'animal de destination sont en règle générale nécessaires pour utiliser les médicaments avec un maximum d'efficacité et de sécurité.

Ces études sont particulièrement utiles pour aider le clinicien à établir les modalités d'emploi (voie et site d'administration, posologie, fréquence et nombre des administrations, etc) et à l'adapter à

certaines paramètres de la population (par exemple l'âge, la maladie). Chez certains animaux, ces études sont plus efficaces que les études classiques par titration et, d'une manière générale, elles fournissent davantage d'informations.

Dans le cas d'associations nouvelles de médicaments déjà connus et étudiés selon les dispositions du présent arrêté, les recherches pharmacocinétiques concernant l'association fixe ne sont pas exigées s'il peut être démontré que l'administration des principes actifs sous la forme d'une association fixe ne modifie pas leurs propriétés pharmacocinétiques.

3. Biodisponibilité/bioéquivalence

Il convient d'évaluer la biodisponibilité pour déterminer la bioéquivalence :

- lorsqu'une nouvelle formulation d'un médicament est comparée à une formulation existante ;

- lorsqu'une nouvelle méthode ou une nouvelle voie d'administration est comparée avec celle qui est déjà établie ;

- dans tous les cas mentionnés à l'article 9 I-1°, points a) et c) de l'arrêté ministériel n° du fixant les conditions de mise sur le marché des médicaments vétérinaires.

B. Tolérance chez l'animal de destination

Sous réserve des dispositions de la loi n° 1.128 du 7 novembre 1989 relative au traitement des animaux et de ses textes d'application, cette étude doit être effectuée chez toutes les espèces animales auxquelles le médicament est destiné. Elle a pour objet de réaliser des essais de tolérance locale et générale permettant de fixer une dose maximale tolérée suffisamment importante pour établir une marge de sécurité adéquate et de décrire les symptômes cliniques d'intolérance par la ou les voies d'administration recommandées dans la mesure où ils peuvent être observés en augmentant la dose thérapeutique et/ou la durée du traitement.

Le protocole des expérimentations doit comprendre un maximum de précisions sur les effets pharmacologiques attendus et les effets indésirables, ceux-ci devant être estimés en tenant compte du prix unitaire des animaux utilisés, qui peut être très élevé.

Le médicament est administré au moins par la voie d'administration recommandée.

C. Résistance

Il y a lieu de fournir des données relatives à l'apparition d'organismes résistants dans le cas de médicaments utilisés pour la prévention ou le traitement de maladies infectieuses ou d'infestations parasitaires atteignant les animaux.

Chapitre II : Exigences d'ordre clinique

1. Principes généraux

Les essais cliniques ont pour but de démontrer ou de mettre en évidence l'effet du médicament vétérinaire administré à la dose recommandée, de préciser ses indications et contre-indications en fonction de l'espèce, de l'âge, de la race et du sexe, de ses modalités d'emploi, de ses effets secondaires éventuels et de son innocuité dans les conditions normales d'emploi.

Sauf justification, les essais cliniques doivent être conduits en utilisant des animaux témoins (essais cliniques contrôlés).

Il y a lieu de comparer l'effet thérapeutique obtenu avec celui d'un placebo ou avec une absence de traitement et/ou avec l'effet d'un médicament autorisé déjà utilisé et dont l'effet thérapeutique est connu.

Tous les résultats obtenus, qu'ils soient positifs ou négatifs, doivent être indiqués. Les méthodes utilisées pour établir le diagnostic doivent être précisées. Les résultats doivent être présentés en ayant recours à des critères cliniques quantitatifs ou conventionnels. Des méthodes statistiques appropriées doivent être utilisées et justifiées.

Dans le cas d'un médicament vétérinaire principalement destiné à être utilisé pour améliorer les performances zootechniques, il convient d'accorder une attention particulière :

- à l'augmentation de production de la denrée d'origine animale ;
- à la qualité du produit d'origine animale (qualités organoleptique, nutritionnelle, hygiénique et technologique) ;
- à l'efficacité alimentaire et à la croissance de l'animal ;
- à l'état de santé général de l'animal.

Les données expérimentales doivent être confirmées par des données obtenues dans les conditions d'utilisation.

Lorsque, pour certaines indications thérapeutiques, le demandeur peut démontrer qu'il n'est pas en mesure de fournir des renseignements complets sur l'effet thérapeutique parce que :

a) les indications prévues pour le médicament en question se présentent si rarement que le demandeur ne peut raisonnablement être tenu de fournir des renseignements complets ;

b) l'état d'avancement de la science ne permet pas de donner des renseignements complets, la demande d'autorisation de mise sur le marché :

- mentionne que le médicament en question ne doit pouvoir être délivré que sur prescription vétérinaire et, le cas échéant, son administration ne peut se faire que sous contrôle vétérinaire strict ;

- précise que la notice et toute information sur le médicament attirent l'attention du vétérinaire sur le fait que, sous certains aspects, les renseignements existants sur le médicament en question sont encore incomplets.

2. Conduite des essais

Tous les essais cliniques vétérinaires doivent être effectués en suivant un plan expérimental détaillé, qui a fait l'objet d'une réflexion approfondie. Ce plan doit être consigné par écrit avant le début de l'essai.

Le bien-être des animaux soumis à l'essai doit faire l'objet d'un contrôle vétérinaire et doit être pris en compte dans l'élaboration de tout plan expérimental ainsi que pendant toute la conduite des essais.

Des procédures écrites, établies au préalable et appliquées d'une manière systématique à l'organisation et à la conduite de l'essai, à la collecte des données, à la documentation et à la vérification des essais cliniques, sont exigées.

Avant le début de l'essai et après qu'il a pris connaissance des modalités de celui-ci, le propriétaire des animaux utilisés pendant l'essai donne un accord écrit et documenté. Le propriétaire de l'animal doit notamment recevoir des informations écrites sur les conséquences que peut avoir la participation à l'essai, notamment sur la manière d'éliminer ultérieurement l'animal traité ou sur le prélèvement de denrées alimentaires provenant de cet animal. Une copie de cette notification, contresignée et datée par le propriétaire de l'animal, doit être jointe à la documentation de l'essai.

Chapitre III : Renseignements et documents

Comme dans tout travail scientifique, le dossier sur l'efficacité doit comprendre une introduction permettant de situer le sujet, accompagnée de toutes les données bibliographiques utiles.

Tous les documents relatifs aux essais précliniques et cliniques doivent être suffisamment détaillés pour permettre une appréciation objective.

Toutes les recherches et tous les essais doivent être rapportés, qu'ils soient favorables ou défavorables au demandeur.

1. Fiches d'observations précliniques

Il convient de fournir dans la mesure du possible des renseignements concernant les résultats :

- a) des essais démontrant les actions pharmacologiques ;
- b) des essais démontrant les mécanismes pharmacologiques responsables de l'effet thérapeutique ;
- c) des essais démontrant les principaux processus pharmacocinétiques. Tout résultat inattendu apparaissant au cours de l'essai doit faire l'objet d'une description détaillée.

En outre, toutes les études précliniques doivent comprendre les renseignements suivants :

- a) un résumé ;
- b) un plan expérimental détaillé avec une description des méthodes, des appareils et du matériel utilisés en précisant le nombre, l'espèce, l'âge, le poids, le sexe, la race ou la souche des animaux, l'identification des animaux, la dose et la voie d'administration ainsi que la programmation des administrations ;
- c) une analyse statistique des résultats, le cas échéant ;
- d) une discussion objective des résultats aboutissant à des conclusions sur l'innocuité et l'efficacité du médicament.

Si une partie ou l'ensemble de ces données fait défaut, une justification doit être fournie.

2. Fiches d'observations cliniques

Tous les renseignements doivent être fournis par chacune des personnes qui dirigent et surveillent la réalisation des essais au moyen de fiches d'observations cliniques, individuelles pour les traitements individuels et collectives pour les traitements collectifs.

Les renseignements fournis sont présentés comme suit :

- a) nom, adresse, fonction et titres de la personne qui dirige et surveille la réalisation de l'essai ;
- b) lieu et date du traitement effectué; nom et adresse du propriétaire des animaux ;
- c) description détaillée du protocole d'essai comprenant une description des méthodes utilisées, y compris pour la randomisation et les essais en aveugle, et précisant la voie d'administration, le rythme des administrations, la posologie, l'identification, l'espèce, la race ou la souche, l'âge, le poids, le sexe et l'état physiologique des animaux soumis à l'essai ;
- d) mode d'élevage et d'alimentation, avec indication de la composition des aliments et de la nature et de la quantité de tous les additifs que contiennent les aliments ;
- e) anamnèse aussi complète que possible, apparition et évolution de toute maladie intercurrente ;

f) diagnostic et moyens mis en œuvre pour l'établir ;

g) symptômes et gravité de la maladie, si possible selon des critères conventionnels (système de croix, etc) ;

h) identification précise de la formulation utilisée pour l'essai clinique ;

i) posologie du médicament, mode, voie et fréquence d'administration et, le cas échéant, précautions prises lors de l'administration (durée d'injection, etc) ;

j) durée du traitement et période d'observation subséquente ;

k) toutes précisions sur les médicaments autres que le médicament à l'étude administrés au cours de la période d'examen, soit préalablement, soit simultanément, et, dans ce cas, sur les interactions constatées ;

l) tous les résultats des essais cliniques (y compris les résultats défavorables ou négatifs) avec mention complète des observations cliniques et des résultats des tests objectifs d'activité (analyses de laboratoire, épreuves fonctionnelles) nécessaires à l'appréciation de la demande, les méthodes suivies doivent être indiquées ainsi que la signification des divers écarts observés (par exemple, variabilité de la méthode, variabilité individuelle, influence du traitement). La mise en lumière de l'effet pharmacodynamique chez l'animal ne suffit pas à elle seule à justifier des conclusions quant à un éventuel effet thérapeutique ;

m) toute information sur les effets inattendus constatés, nocifs ou non, ainsi que les mesures prises en conséquence ; la relation de cause à effet doit être étudiée si possible ;

n) incidence sur les performances des animaux (par exemple : ponte, lactation, fécondité) ;

o) effets sur la qualité des denrées alimentaires provenant des animaux traités, en particulier dans le cas des médicaments destinés à être utilisés pour améliorer les performances zootechniques ;

p) conclusion sur chaque cas particulier ou, pour les traitements collectifs, sur chaque cas collectif.

Si un ou plusieurs des renseignements mentionnés sous a) à p) font défaut, une justification doit être fournie.

La personne responsable de la mise sur le marché du médicament vétérinaire doit prendre toutes les dispositions nécessaires pour garantir que les documents originaux ayant servi de base aux renseignements fournis seront conservés pendant au moins cinq ans après que le médicament n'est plus autorisé.

3. Résumé et conclusions des observations cliniques

Les observations cliniques doivent être résumées en récapitulant les essais et leurs résultats, et en indiquant notamment :

- a) le nombre de témoins, le nombre d'animaux traités individuellement ou collectivement, avec répartition par espèce, race ou souche, âge et sexe ;
- b) le nombre d'animaux sur lesquels les essais ont été interrompus avant terme ainsi que les motifs de cette interruption ;
- c) pour les animaux témoins, préciser si ceux-ci :
 - n'ont reçu aucun traitement ;
 - ont reçu un placebo ;
 - ont reçu un autre médicament autorisé dont l'effet est connu ;

- ont reçu le principe actif étudié dans une formulation différente ou par une voie d'administration différente ;

d) la fréquence et la nature des effets indésirables constatés ;

e) les observations relatives à l'incidence sur la performance (par exemple : ponte, lactation, fécondité et qualité des aliments) ;

f) des précisions sur les sujets chez lesquels les risques peuvent revêtir une importance particulière en raison de leur âge, de leur mode d'élevage ou d'alimentation, de leur destination ou dont l'état physiologique ou pathologique est à prendre en considération ;

g) une appréciation statistique des résultats, lorsqu'elle est prévue par le protocole d'essai.

La personne qui dirige et surveille la réalisation de l'essai doit enfin dégager des conclusions générales et se prononcer, dans le cadre de l'expérimentation, sur l'innocuité du médicament dans les conditions d'utilisation envisagées, sur son effet thérapeutique avec toutes les précisions utiles sur ses indications et contre-indications, sa posologie et la durée moyenne du traitement, ainsi que, le cas échéant, sur les interactions constatées avec d'autres médicaments ou additifs alimentaires, les précautions particulières d'emploi et les signes cliniques de surdosage.

Pour les associations médicamenteuses fixes, la personne qui dirige et surveille la réalisation de l'essai doit également dégager des conclusions sur l'innocuité et l'efficacité du produit, en effectuant une comparaison avec l'administration indépendante des principes actifs en cause.

4. Rapport d'expert final

Le rapport d'expert final doit contenir une analyse critique détaillée de toute la documentation sur les essais précliniques et cliniques rédigée à la lumière de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier et accompagnée d'un résumé détaillé de tous les résultats des contrôles et essais effectués et de références bibliographiques exactes.

TITRE II : EXIGENCES RELATIVES AUX MEDICAMENTS VETERINAIRES IMMUNOLOGIQUES

Sans préjudice des dispositions spécifiques de la législation nationale et de la réglementation communautaire relatives au contrôle et à l'éradication des maladies des animaux, les dispositions suivantes s'appliquent aux médicaments vétérinaires immunologiques.

Première partie : Essais analytiques (physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques)

Toutes les procédures d'analyse doivent correspondre à l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier et être validées ; les résultats des études de validation doivent être fournis.

La ou les procédures d'analyse doivent être suffisamment détaillées pour 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 à la pharmacopée européenne ou à la pharmacopée d'un Etat membre de l'Union européenne ; cette description peut être remplacée par une référence précise à la pharmacopée en question.

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation sont présentés conformément aux prescriptions suivantes.

A. Compositions qualitative et quantitative des composants

1. Composition qualitative

Par "composition qualitative" de tous les composants du médicament vétérinaire immunologique, il faut entendre la désignation ou la description :

- du ou des principes actifs ;

- des constituants des adjuvants ;

- du ou des composants de l'excipient, quelle que soit leur nature et quelle que soit la quantité mise en œuvre, y compris les conservateurs, stabilisants, émulsifiants, colorants, correcteurs de goût, aromatisants, marqueurs, etc ;

- des éléments de mise en forme pharmaceutique destinés à être administrés à des animaux.

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 vétérinaire immunologique sera utilisé ou administré et qui seront délivrés avec le médicament.

2. La désignation des différents composants doit être exprimée en "termes usuels", c'est-à-dire que sont utilisées :

- pour les produits figurant à la pharmacopée européenne ou à défaut, à la pharmacopée française, obligatoirement 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, pouvant être accompagnée d'une autre dénomination commune ou, à défaut, de 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 et figurant en annexe de l'arrêté ministériel n° 2003-165 du 3 mars 2003 fixant les conditions de mise sur le marché des médicaments à usage humain.

3. Composition quantitative

Pour donner la "composition quantitative" des principes actifs du médicament immunologique, il faut indiquer, si possible, le nombre d'organismes, la teneur ou le poids en protéines spécifiques, le nombre d'unités internationales (U.I.) ou d'unités d'activité biologique, soit par unité de prise, soit par unité de volume, de chaque principe actif et, en ce qui concerne l'adjuvant et les composants de l'excipient, le poids ou le volume de chacun d'eux, en tenant compte des détails figurant au paragraphe B ci-après.

Lorsqu'une unité internationale d'activité biologique a été définie, il convient de l'utiliser.

Les unités d'activité biologique qui n'ont fait l'objet d'aucune publication seront exprimées de façon à renseigner sans équivoque sur l'activité de la substance, par exemple en mentionnant l'effet immunologique sur lequel repose la méthode d'appréciation de la posologie.

4. Développement galénique

Le choix de la composition, des constituants et du conditionnement primaire doit être expliqué et justifié par des données scientifiques relatives au développement galénique.

Le surdosage à la fabrication ainsi que sa justification doivent être indiqués.

L'efficacité de tout système de conservateur utilisé doit être démontrée.

B. Description du mode de préparation du produit fini

La description du mode de préparation jointe à la demande d'autorisation de mise sur le marché est énoncée de façon à donner une idée satisfaisante du caractère des opérations mises en œuvre.

A cet effet, elle comporte au minimum :

- les diverses étapes de fabrication (y compris les procédures de purification) permettant d'apprécier la reproductibilité de la méthode de fabrication et les risques d'effets indésirables associés au produit fini, telle une contamination microbiologique ;

- en cas de fabrication en continu, tous renseignements sur les garanties d'homogénéité et de constance de tous les lots de produit fini ;

- la mention des produits qui ne sont pas retrouvés au cours de la fabrication ;

- une description détaillée de la réalisation du mélange des différentes substances avec indication quantitative de toutes les substances utilisées ;

- la désignation des stades de fabrication auxquels sont effectués les prélèvements d'échantillons en vue des essais en cours de fabrication.

C. Production et contrôle des matières premières

Pour l'application du présent paragraphe, il faut entendre par "matières premières" tous les composants utilisés dans la production du médicament immunologique. Les milieux de culture utilisés pour la production du principe actif sont considérés comme une seule matière première.

Dans le cas :

- d'un principe actif qui n'est pas décrit dans la pharmacopée européenne, ou dans la pharmacopée française, ou dans celle d'un autre Etat membre de l'Union européenne, ou

- d'un principe actif décrit dans la pharmacopée européenne, ou à défaut dans la pharmacopée française, ou dans la pharmacopée d'un autre Etat membre de l'Union européenne, lorsqu'il est produit selon une méthode susceptible de laisser des impuretés non mentionnées dans les monographies d'une des pharmacopées et pour lequel la monographie ne permet donc pas un contrôle adéquat de la qualité, fabriqué par une personne autre que le demandeur, ce dernier peut prendre les dispositions nécessaires pour que la description détaillée des procédés de fabrication, le contrôle de qualité en cours de fabrication et la validation des procédés soient fournis directement aux autorités compétentes par le fabricant du principe actif. Dans ce cas, le fabricant doit cependant fournir au demandeur toutes les données nécessaires qui permettront à ce dernier d'assurer sa propre responsabilité relative au médicament.

Le producteur 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 de mise sur le marché comprennent notamment les résultats des essais qui se rapportent au contrôle de qualité de tous les constituants mis en œuvre.

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 françaises s'imposent lorsque les fabrications sont exécutées sur le territoire national.

Lorsque la fabrication est effectuée dans un Etat membre de l'Union européenne, référence peut être faite à la pharmacopée de cet Etat. La description des méthodes analytiques peut être remplacée par la référence détaillée à la pharmacopée en question.

Toutefois, lorsqu'une matière première inscrite dans une pharmacopée a été préparée selon une méthode susceptible de laisser des impuretés non contrôlées dans la monographie, 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 précitées.

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 fournir 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, de la pharmacopée française lorsque les fabrications sont exécutées sur le territoire national, ou de la pharmacopée d'un autre Etat membre de l'Union européenne ne suffirait pas pour garantir la qualité du produit, les autorités compétentes peuvent exiger du responsable de la mise sur le marché des spécifications plus appropriées. Elles en informent les autorités responsables de la pharmacopée en cause.

La personne responsable de la mise sur le marché du médicament fournit aux autorités de l'Etat de la pharmacopée concernée les renseignements relatifs à l'insuffisance signalée par les autorités compétentes et aux spécifications supplémentaires qui ont été appliquées.

Lorsqu'une substance n'est décrite ni dans la pharmacopée européenne, ni dans la pharmacopée française, ni dans celle 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'analyse contenue dans cette monographie et, le cas échéant, d'une traduction faite sous la responsabilité du demandeur.

Pour les principes actifs, il convient de présenter une démonstration de l'aptitude de la monographie à contrôler leur qualité de manière appropriée.

2. Matières premières non inscrites dans une pharmacopée

2.1. Matières premières d'origine biologique

Ces produits doivent faire l'objet d'une monographie.

La production de vaccin doit, si possible, reposer sur un système de lot de semences et sur des banques de lignées cellulaires établies.

Pour la production de sérums thérapeutiques, l'origine, l'état de santé général et l'état immunologique des animaux producteurs doivent être indiqués. Des mélanges définis de matières premières doivent être utilisés.

L'origine et l'historique des matières premières utilisées doivent être définis et documentés.

Pour les matières premières issues du génie génétique, ces renseignements doivent être suffisamment détaillés, notamment en ce qui concerne la description des cellules ou souches de départ, la construction du vecteur d'expression (nom, origine, fonction du réplicon, amplificateur du promoteur et autres éléments intervenant dans la régulation), le contrôle de la séquence d'A.D.N. ou d'A.R.N. réellement insérée, les séquences oligonucléotidiques du vecteur plasmidique intracellulaire, les plasmides servant à la cotransfection, les gènes ajoutés ou délétés, les propriétés biologiques de la construction finale et les gènes exprimés, le nombre de copies et la stabilité génétique.

Le matériel servant à l'élaboration du substrat immunologique, notamment les banques cellulaires et le sérum brut destiné à la production d'antisérum, doit être soumis à des essais d'identification et les contaminations par des agents étrangers doivent être recherchées.

Des renseignements doivent être fournis sur toutes les substances d'origine biologique utilisées à un stade quelconque du procédé de fabrication.

Ces renseignements doivent comporter :

- une description détaillée de l'origine des matières premières ;
- une description détaillée de tout traitement appliqué, purification et inactivation accompagnée de données concernant la validation des procédés utilisés et les contrôles en cours de fabrication ;
- une description détaillée de tous les essais de recherche de contamination effectués sur chaque lot de produit.

Si la présence d'agents étrangers est détectée ou soupçonnée, le matériel en question doit être rejeté ou n'être utilisé que dans des circonstances tout à fait exceptionnelles dans lesquelles le traitement ultérieur du produit assure l'élimination et/ou l'inactivation des agents contaminants.

Si des banques de cellules sont utilisées, il faut démontrer que les caractéristiques cellulaires n'ont subi aucune altération, jusqu'au plus grand nombre de passages utilisé pour la production.

Pour les vaccins vivants atténués, il faut fournir la preuve de la stabilité des caractéristiques d'atténuation de la souche.

Des échantillons de la matière première biologique ou des réactifs doivent, le cas échéant, être fournis aux autorités compétentes pour leur permettre de faire pratiquer des essais de contrôle.

2.2. Matières premières d'origine non biologique

Les matières premières d'origine non biologique doivent faire l'objet d'une monographie portant sur chacune des rubriques suivantes :

- la dénomination de la matière première, répondant aux prescriptions du paragraphe A, point 2, sera complétée par les synonymes, soit commerciaux, soit scientifiques ;
- la description de la matière première, établie en suivant les règles de la rédaction de la Pharmacopée européenne pour ce type de rubrique ;

- la fonction de la matière première ;

- les méthodes d'identification ;

- les essais de pureté 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 l'association médicamenteuse faisant l'objet de la demande, pourraient présenter une influence défavorable sur la stabilité du médicament ou perturber les résultats analytiques ; une brève description des essais pratiqués afin d'apprécier la pureté de chaque lot de matière première sera présentée ;

- toute précaution particulière qu'il pourrait être nécessaire de prendre pour conserver la matière première et, si besoin est, les délais de conservation de celle-ci.

C bis. Mesures spécifiques concernant la prévention de la transmission des encéphalopathies spongiformes animales

Le demandeur doit démontrer que le médicament vétérinaire dans la composition duquel ou dans la fabrication duquel interviennent des produits d'origine animale est fabriqué conformément à la monographie de la pharmacopée européenne relative aux produits comportant un risque de transmission d'agents d'encéphalopathies spongiformes animales et aux dispositions figurant au livre second de la présente annexe.

D. Contrôles au cours de la production

1. 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 les produits intermédiaires de la fabrication, en vue de s'assurer de la reproductibilité du procédé de fabrication et du produit fini.

2. Pour les vaccins inactivés ou détoxifiés, l'inactivation et la détoxification doivent être contrôlées au cours de chaque opération de production immédiatement après l'application du procédé d'inactivation ou de détoxification.

E. Contrôles du produit fini

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.

Lorsqu'il existe des monographies appropriées, si les méthodes et les limites d'essai ne sont pas celles qui figurent à la pharmacopée européenne ou, à défaut, à celle d'un Etat membre de l'Union européenne, il convient de fournir la preuve que le produit fini sous la forme pharmaceutique en question répondrait aux exigences de qualité de cette pharmacopée, s'il était contrôlé conformément à ces monographies.

La demande d'autorisation de mise sur le marché doit contenir une liste des essais effectués sur des échantillons représentatifs de chaque lot de produit fini.

La fréquence à laquelle sont effectués les essais qui ne sont pas pratiqués sur chaque lot doit être indiquée.

Les limites à la libération des lots doivent être indiquées.

1. Caractères généraux du produit

Certains contrôles portant sur les caractères généraux du produit fini doivent figurer parmi les essais du produit fini, même s'ils ont été effectués en cours de fabrication.

Ces contrôles portent, chaque fois que cela est possible, sur la détermination des poids moyens et des écarts maximaux, sur les essais mécaniques ou chimiques ou microbiologiques et sur les caractéristiques physiques telles que la densité, le pH, l'indice de réfraction, etc. Pour chacun de ces caractères, des normes et limites doivent être définies dans chaque cas particulier par le demandeur sauf si elles sont définies par la pharmacopée.

2. Identification et dosage du ou des principes actifs

Dans tous les cas, les méthodes d'analyse du produit fini doivent être décrites d'une manière suffisamment détaillée pour être facilement reproductibles.

Le dosage de l'activité biologique du ou des principes actifs est effectué, soit sur un échantillon représentatif du lot de fabrication, soit sur un certain nombre d'unités de prise considérées isolément. A chaque fois que cela est nécessaire, un essai d'identification spécifique doit également être effectué.

Dans certains cas exceptionnels où le dosage des principes actifs, très nombreux ou en très 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 pas être étendue à la caractérisation desdites substances. Cette technique simplifiée est alors complétée par une méthode d'évaluation quantitative permettant aux autorités compétentes de faire vérifier la conformité à la formule du médicament immunologique commercialisé.

3. Identification et dosage des adjuvants

Pour autant que l'on dispose de méthodes d'analyse, la quantité, la nature et les constituants de l'adjuvant dans le produit fini doivent être vérifiés.

4. Identification et dosage des constituants de l'excipient

Pour autant que cela soit nécessaire, le ou les excipients doivent au minimum faire l'objet d'une identification. La méthode proposée pour l'identification des colorants doit permettre de vérifier s'ils figurent dans la liste précitée.

Les conservateurs doivent obligatoirement faire l'objet d'un essai limite inférieur et d'un essai limite supérieur ; tout autre constituant de l'excipient susceptible de provoquer une réaction indésirable est obligatoirement soumis à un essai limite supérieur.

5. Essais d'innocuité

Indépendamment des essais présentés avec la demande d'autorisation de mise sur le marché, conformément à la deuxième partie du présent titre, des contrôles d'innocuité doivent figurer dans cette rubrique.

Ces contrôles consistent, de préférence, en études de surdosage pratiquées au moins sur l'une des espèces de destination les plus sensibles en utilisant la voie d'administration pour laquelle le risque est le plus élevé.

6. Essais de stérilité et de pureté

Des essais permettant de mettre en évidence l'absence de contamination par des agents étrangers ou d'autres produits doivent être pratiqués selon la nature du médicament immunologique vétérinaire, la méthode et les conditions de préparation.

7. Inactivation

L'inactivation doit, dans la mesure du possible, être vérifiée sur le produit fini, dans son conditionnement primaire.

8. Humidité résiduelle

L'humidité résiduelle doit être contrôlée dans chaque lot de produit lyophilisé.

9. Constance entre les lots

Afin de garantir la reproductibilité de l'efficacité du produit d'un lot à l'autre et de démontrer sa conformité aux spécifications, des essais d'activité basés sur des méthodes *in vivo* ou *in vitro* doivent être effectués sur chaque vrac final ou sur chaque lot de produit fini. Chaque fois que cela sera possible, ces essais comporteront des standards de référence et une analyse statistique permettant la détermination des intervalles de confiance. Dans certains cas exceptionnels, ces essais peuvent être effectués à un stade intermédiaire, le plus tardif possible, du procédé de fabrication.

F. Essais de stabilité

Le demandeur est tenu de décrire les recherches ayant permis de déterminer la durée de validité proposée. Ces recherches doivent toujours être des études en temps réel. Elles doivent, en outre, porter sur un nombre suffisant de lots produits selon le procédé décrit ainsi que sur des produits conservés dans le ou les conditionnements primaires finaux. Ces études comportent des essais de stabilité biologique et physico-chimique. Les conclusions doivent contenir les résultats des analyses justifiant la durée de validité proposée dans les conditions de conservation proposées.

Dans le cas de produits administrés dans des aliments, il est nécessaire de fournir également des renseignements concernant la durée de validité du produit aux différentes étapes du mélange, celui-ci étant effectué conformément au mode d'emploi préconisé.

Lorsqu'un produit fini doit être reconstitué avant administration, il convient de préciser la durée de validité proposée pour le produit reconstitué conformément au mode d'emploi préconisé en fournissant à l'appui des études de stabilité appropriées.

Deuxième partie : Essais d'innocuité

A. Introduction

1. Les essais d'innocuité doivent faire apparaître les risques éventuels associés au médicament vétérinaire immunologique dans les conditions d'utilisation proposées chez l'animal. Ces risques doivent être appréciés par rapport aux avantages potentiels du médicament.

Pour les médicaments vétérinaires immunologiques constitués d'organismes vivants, notamment d'organismes transmissibles par les animaux vaccinés, il y a lieu d'apprécier le risque éventuel auquel sont exposés les animaux non vaccinés appartenant à la même espèce ou à toute autre espèce susceptible d'être exposée à l'organisme en question.

2. Le demandeur doit veiller à ce que les essais de laboratoire soient exécutés en conformité avec les Bonnes Pratiques de Laboratoire.

3. Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché sont présentés conformément aux prescriptions ci-après.

B. Prescriptions générales

1. Les essais d'innocuité doivent être pratiqués sur l'espèce de destination.

2. La dose utilisée doit correspondre à la quantité de produit recommandée dans le mode d'emploi et contenir le titre ou la teneur en produit maximaux faisant l'objet de la demande d'autorisation.

3. Les échantillons utilisés pour les essais d'innocuité doivent être prélevés dans un ou des lots produits conformément au procédé de fabrication décrit dans la demande d'autorisation de mise sur le marché.

C. Essais de laboratoire

1. Innocuité de l'administration d'une dose

Le médicament vétérinaire immunologique doit être administré à la dose préconisée et par chacune des voies d'administration recommandées à des animaux appartenant à chaque espèce et catégorie à laquelle il est destiné. Les animaux doivent être placés en observation et les signes de réaction locale ou générale recherchés. Des observations minutieuses, tant à l'échelle macroscopique que microscopique, de la zone où a été effectuée l'injection doivent, le cas échéant, être effectuées après la mort de l'animal.

D'autres critères objectifs, tels que les relevés de la température rectale et des performances zootechniques doivent être consignés. Les animaux doivent être maintenus en observation et soumis à des examens jusqu'à ce qu'aucune réaction ne soit plus prévisible, la période d'observation et d'examen devant toutefois durer quatorze jours, au moins, après l'administration.

2. Innocuité de l'administration d'une surdose

Une surdose de médicament immunologique doit être administrée par chaque voie d'administration préconisée à des animaux appartenant aux espèces de destination les plus sensibles. Les animaux sont maintenus en observation et les signes de réaction locale ou générale sont recherchés.

D'autres critères objectifs tels que les relevés de la température rectale et des performances zootechniques sont consignés.

Les animaux sont maintenus en observation et soumis à des examens pendant, au moins, les quatorze jours suivant l'administration.

3. Innocuité de l'administration réitérée d'une dose

L'administration réitérée d'une dose peut être exigée afin de mettre à jour tout effet indésirable susceptible d'apparaître dans ce cas. Ces essais doivent être pratiqués sur les espèces de destination les plus sensibles en utilisant la voie d'administration recommandée. Les animaux sont maintenus en observation et les signes de réaction locale ou générale sont recherchés pendant quatorze jours au moins après la dernière administration.

D'autres critères objectifs, tels que les relevés de la température rectale et des performances zootechniques doivent être consignés.

4. Etude de la fonction reproductrice

Une étude de la fonction reproductrice doit être envisagée chaque fois que certaines données suggèrent que la matière première dont est issu le produit peut constituer un facteur de risque potentiel pour cette fonction. La fonction reproductrice doit être étudiée chez le mâle et chez la femelle gravide et non gravide en utilisant la dose préconisée et les voies d'administration recommandées. Il faut, en outre, étudier les effets nocifs sur la descen-

dance ainsi que les effets tératogènes et abortifs. Cette étude peut être intégrée aux essais d'innocuité décrits au point 1. ci-dessus.

5. Examen des fonctions immunologiques

Si le médicament vétérinaire immunologique en question risque d'avoir un effet nocif sur la réponse immunitaire de l'animal vacciné ou de sa descendance, il y a lieu de procéder à des essais appropriés sur les fonctions immunologiques.

6. Exigences spécifiques relatives aux vaccins vivants

6.1. Diffusibilité de la souche utilisée comme vaccin

La diffusibilité de la souche utilisée comme vaccin par un animal vacciné à des animaux non vaccinés de l'espèce de destination doit être étudiée en utilisant la voie d'administration préconisée avec laquelle le risque de diffusibilité est le plus élevé. Il peut, en outre, être nécessaire d'étudier la diffusibilité de la souche à des espèces auxquelles le médicament n'est pas destiné mais qui peuvent être sensibles à une souche vaccinale vivante.

6.2. Dissémination dans le corps de l'animal vacciné

L'organisme utilisé dans le vaccin doit être recherché dans les fèces, l'urine, le lait, les oeufs, les sécrétions orales, nasales et autres. En outre, des études peuvent être exigées sur la dissémination de la souche dans le corps de l'animal en insistant sur les sites dans lesquels s'effectue préférentiellement la répllication de l'organisme en question. Ces études doivent être pratiquées dans le cas des vaccins vivants destinés à la protection d'animaux producteurs de denrées alimentaires contre des zoonoses scientifiquement établies.

6.3. Réversion vers l'état de virulence des vaccins atténués

L'étude de la réversion vers la virulence doit être réalisée sur un matériel provenant du passage entre la souche et le produit fini et pour lequel le degré d'atténuation de l'organisme est le plus faible.

La vaccination initiale doit être effectuée en choisissant la voie d'administration préconisée pour laquelle la probabilité d'une réversion vers la virulence est la plus forte. Il convient d'effectuer ensuite une série d'au moins cinq passages sur des animaux de l'espèce de destination et, si une déficience au niveau de la répllication de l'organisme rend cela techniquement impossible, on effectuera le plus grand nombre possible de passages. Si nécessaire, un passage *in vitro* de l'organisme peut être effectué entre deux passages *in vivo*.

Les passages sont réalisés en choisissant la voie d'administration recommandée pour laquelle la probabilité d'une réversion vers la virulence est la plus forte.

6.4. Propriétés biologiques de la souche utilisée comme vaccin

D'autres essais peuvent être nécessaires pour déterminer aussi précisément que possible les propriétés biologiques intrinsèques de la souche utilisée comme vaccin (par exemple le neurotropisme).

6.5. Recombinaison ou réarrangement du génome des souches

La probabilité qu'il se produise une recombinaison ou un réarrangement du génome avec des souches se trouvant sur le terrain ou avec d'autres souches doit être examinée.

7. Etude des résidus

Il n'est généralement pas nécessaire d'étudier les résidus dans le cas des médicaments vétérinaires immunologiques.

Toutefois, lorsque des adjuvants et/ou des conservateurs entrent dans la fabrication du médicament en question, il faut tenir compte du fait qu'il est possible qu'un résidu quelconque persiste dans les

denrées alimentaires. Les effets de tels résidus doivent, le cas échéant, être étudiés.

De surcroît, dans le cas des vaccins vivants dirigés contre des zoonoses, il faut, en plus des études décrites au point 6.2. ci-dessus, déterminer les résidus au niveau du site d'injection.

Un délai d'attente doit être proposé et justifié à partir de toutes les études effectuées sur les résidus.

8. Interactions

Toute interaction connue avec d'autres produits doit être indiquée.

D. Etudes sur le terrain

Sauf justification, des données issues d'études sur le terrain doivent être présentées à l'appui des recherches effectuées en laboratoire.

E. Ecotoxicité

L'étude de l'écotoxicité d'un médicament vétérinaire immunologique a comme double objectif d'évaluer ses effets nocifs éventuels sur l'environnement et de rechercher toutes les précautions d'emploi qui peuvent permettre de réduire ces risques.

Il est obligatoire d'effectuer une évaluation de l'écotoxicité pour toute demande d'autorisation de mise sur le marché relative à un médicament immunologique vétérinaire autre que les demandes déposées conformément aux dispositions de l'article 9 de l'arrêté ministériel n° 2003-170 du 3 mars 2003 fixant les conditions de mise sur le marché des médicaments vétérinaires.

Cette évaluation doit normalement être réalisée en deux étapes.

La première étape de l'évaluation doit être réalisée dans tous les cas. La personne qui dirige et surveille la réalisation de l'essai doit estimer l'importance probable de l'exposition de l'environnement au produit, à ses principes actifs ou à ses métabolites significatifs, en tenant compte :

- des espèces de destination et du mode d'emploi proposé (par exemple, traitement collectif ou individuel des animaux) ;
- du mode d'administration, notamment de la possibilité que le produit passe directement dans des écosystèmes ;
- de l'excrétion éventuelle du produit, de ses principes actifs ou de ses métabolites significatifs dans l'environnement par les animaux traités, de la persistance de ces substances dans les excréments ;
- de l'élimination des déchets ou des produits non utilisés.

Lors de la seconde étape, il incombe à la personne qui dirige et surveille la réalisation de l'essai de décider s'il est nécessaire d'effectuer des recherches complémentaires spécifiques sur les effets du produit sur des écosystèmes particuliers compte tenu de l'importance et de la durée de l'exposition de l'environnement au produit et des renseignements sur ses propriétés physiques, chimiques, pharmacologiques et/ou toxicologiques obtenus au cours des autres essais et épreuves requis par la présente annexe.

Des recherches complémentaires peuvent être nécessaires en ce qui concerne :

- le devenir et le comportement dans le sol ;
- le devenir et le comportement dans l'eau et dans l'air ;
- les effets sur les organismes aquatiques ;
- les effets sur d'autres organismes auxquels le médicament n'est pas destiné.

Ces recherches complémentaires portent, selon le cas, sur le médicament immunologique vétérinaire et/ou la ou les substances actives et/ou les métabolites excrétés et doivent être effectuées à l'aide des méthodes décrites à l'annexe V de la Directive n° 67/548/CEE du Conseil, modifiée par la Directive n° 91/632/CEE de la Commission ou, lorsque les méthodes précitées ne sont pas adaptées, à l'aide d'autres méthodes reconnues à l'échelon international.

Le nombre d'essais réalisés et les types d'essais choisis, ainsi que les critères d'appréciation des résultats, dépendent de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier.

Troisième partie : Essais d'efficacité

A. Introduction

1. Les essais décrits dans cette partie ont pour objet de démontrer ou de confirmer l'efficacité du médicament vétérinaire immunologique. Toutes les revendications présentées par le demandeur au sujet des propriétés, des effets et de l'utilisation du médicament doivent être confirmées par le résultat des essais spécifiques mentionnés dans la demande d'autorisation de mise sur le marché.

2. Tous les essais cliniques vétérinaires doivent être effectués en suivant un plan expérimental détaillé, qui a fait l'objet d'une réflexion approfondie. Ce plan doit être consigné par écrit avant le début de l'essai. Le bien-être des animaux soumis à l'essai doit faire l'objet d'un contrôle vétérinaire et doit être pris en compte dans l'élaboration de tout plan expérimental ainsi que pendant toute la conduite des essais.

Des procédures écrites, établies au préalable et appliquées d'une manière systématique à l'organisation et à la conduite de l'essai, à la collecte des données, à la documentation et à la vérification des essais cliniques, sont exigées.

3. Avant le début de l'essai et après qu'il ait pris connaissance des modalités de celui-ci, le propriétaire des animaux utilisés pendant l'essai donne un accord écrit et documenté.

Le propriétaire de l'animal doit notamment recevoir des informations écrites sur les conséquences que peut avoir la participation à l'essai sur la manière d'éliminer ultérieurement l'animal traité ou sur le prélèvement des denrées alimentaires provenant de cet animal. Une copie de cette notification, contresignée et datée par le propriétaire de l'animal, doit être jointe à la documentation de l'essai.

4. Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché sont présentés conformément aux prescriptions suivantes.

B. Prescriptions générales

1. Le choix des souches utilisées comme vaccin doit être justifié par des données épidémiologiques.

2. Les essais d'efficacité pratiqués en laboratoire doivent être des essais contrôlés comportant des animaux témoins non traités.

D'une manière générale, des essais effectués dans les conditions d'utilisation, comportant notamment des animaux témoins non traités, sont présentés à l'appui des essais effectués en laboratoire. Tous les essais doivent être décrits d'une manière suffisamment détaillée pour être reproductibles dans des essais témoins pratiqués à la demande des autorités compétentes. La personne qui dirige et surveille la réalisation des essais doit démontrer la validité de toutes les méthodes utilisées. Tous les résultats seront présentés de la manière la plus précise possible. Tous les résultats obtenus doivent être consignés, qu'ils soient favorables ou défavorables au demandeur.

3. L'efficacité d'un médicament vétérinaire immunologique doit être prouvée pour chaque catégorie d'espèce de destination et chaque voie d'administration en appliquant le mode d'administration préconisé. L'influence des anticorps maternels et des anticorps acquis passivement sur l'efficacité d'un vaccin doit être appréciée d'une manière appropriée. Toute revendication relative au commencement et à la durée de la protection doit être étayée par des essais.

4. Pour les médicaments vétérinaires immunologiques multivalents et les associations de médicaments vétérinaires immunologiques, l'efficacité de chacun des composants doit être démontrée. S'il est préconisé d'administrer le médicament en association avec un autre médicament vétérinaire, ou en même temps, leur compatibilité devra être démontrée.

5. Chaque fois qu'un médicament fait partie d'un schéma de vaccination recommandé par le demandeur, l'effet de la primo-vaccination ou des rappels vaccinaux sur l'efficacité du schéma dans son ensemble doit être démontré.

6. La quantité de produit utilisée correspondra à la dose préconisée dans le mode d'emploi. Le titre ou l'activité minimale faisant l'objet de la demande d'autorisation sera employé.

7. Les échantillons sur lesquels sont pratiqués les essais d'efficacité doivent être prélevés dans un ou des lots produits conformément au procédé de fabrication décrit dans la demande d'autorisation de mise sur le marché.

8. Pour les médicaments vétérinaires immunologiques administrés à des animaux à des fins de diagnostic, le demandeur doit indiquer comment il convient d'interpréter les réactions au produit.

C. Essais de laboratoire

1. L'efficacité du médicament doit en principe être démontrée dans des conditions de laboratoire bien définies, en effectuant sur l'animal de destination une inoculation d'épreuve après administration du médicament immunologique vétérinaire dans les conditions d'utilisation préconisées.

Les conditions dans lesquelles est réalisée l'inoculation d'épreuve doivent, dans la mesure du possible, reproduire les conditions naturelles de l'infection, par exemple pour ce qui est de la quantité d'organismes administrés et de la voie d'administration utilisée pour l'inoculation.

2. Si possible, le type de réaction immunitaire (à médiation cellulaire/humorale, locale/générale, classes d'immunoglobulines) induite par l'administration du médicament immunologique à l'animal de destination par la voie d'administration recommandée doit être indiqué et documenté.

D. Etudes sur le terrain

1. Sauf justification, des données issues d'études sur le terrain sont présentées à l'appui des recherches effectuées en laboratoire.

2. Lorsque les essais de laboratoire ne parviennent pas à faire apparaître l'efficacité du produit, la seule conduite d'essais sur le terrain peut être acceptable.

Quatrième partie : Renseignements et documents relatifs aux contrôles d'innocuité et aux essais d'efficacité des médicaments vétérinaires immunologiques

A. Introduction

Comme dans tout travail scientifique, le dossier des études relatives à l'innocuité et à l'efficacité doit comprendre une introduction

permettant de situer le sujet et précisant les contrôles effectués conformément aux deuxième et troisième parties du présent titre, suivie d'un résumé accompagné de références bibliographiques. Si l'un des contrôles ou des essais énumérés dans les deuxième et troisième parties du présent titre fait défaut, une justification doit être fournie.

B. Etudes de laboratoire

Pour toute étude, il faut présenter :

1. un résumé ;

2. le nom de l'organisme qui a réalisé l'étude ;

3. un plan expérimental détaillé avec la description des méthodes suivies, des appareils et du matériel utilisés, de l'espèce, de la race ou de la souche des animaux, de leur catégorie et de leur origine, de leur identification et de leur nombre, des conditions d'environnement et d'alimentation adoptées en précisant, entre autres, s'ils sont exempts de germes pathogènes spécifiques et/ou d'anticorps spécifiques, la nature et la quantité des additifs contenus dans la nourriture, la dose, la voie, le plan et les dates d'administration du produit et une description des méthodes statistiques utilisées ;

4. pour les animaux témoins, il faut préciser s'ils ont reçu un traitement placebo ou non ;

5. toutes les observations cliniques, individuelles pour les traitements individuels et collectives pour les traitements collectifs et les résultats obtenus (avec les moyennes et les écarts types), favorables ou défavorables. Les données doivent être suffisamment détaillées de façon à permettre l'appréciation critique des résultats, indépendamment de l'interprétation qu'en donne l'auteur. Les données brutes doivent être présentées sous forme de tableau.

A titre d'explication et d'exemple, les résultats peuvent être accompagnés de documents reproduisant les enregistrements, les microphotographies, etc ;

6. la nature, la fréquence et la durée des effets secondaires observés ;

7. le nombre d'animaux sur lesquels les essais ont été interrompus avant terme ainsi que les motifs de cette interruption ;

8. une analyse statistique des résultats, lorsqu'elle est prévue dans le protocole d'essai ou lorsque la variabilité de ces résultats l'impose ;

9. l'apparition et l'évolution des éventuelles maladies intercurrentes ;

10. toutes précisions sur les médicaments autres que celui de l'essai administrés au cours de la période d'examen ;

11. une discussion objective des résultats obtenus, aboutissant à des conclusions relatives à l'innocuité et à l'efficacité du médicament.

C. Etudes sur le terrain

Les renseignements concernant les études sur le terrain doivent être suffisamment détaillés pour permettre de formuler un jugement objectif.

Ils doivent comporter :

1. un résumé ;

2. le nom, l'adresse, la fonction et les qualifications de la personne qui dirige et surveille la réalisation de l'essai ;

3. le lieu et la date du traitement effectué, le nom et l'adresse du propriétaire du ou des animaux ;

4. un plan expérimental détaillé avec la description des méthodes suivies, des appareils et du matériel utilisés, de la voie, de la dose et du schéma d'administration, des catégories d'animaux, de la durée de la période d'observation, de la réponse sérologique et des autres analyses effectuées sur les animaux après l'administration ;

5. pour les animaux témoins, il faut préciser s'ils ont reçu un traitement placebo ou non ;

6. l'identification des animaux traités et témoins (collective ou individuelle, selon les cas) avec espèce, race ou souche, âge, poids, sexe et état physiologique ;

7. une brève description du mode d'élevage et d'alimentation, faisant état de la nature et de la quantité des additifs contenus dans la nourriture ;

8. tous renseignements concernant des observations cliniques, performances ou résultats (avec les moyennes et les écarts types). Lorsque des contrôles et des mesures ont été pratiqués individuellement, les résultats individuels doivent être indiqués ;

9. toutes les observations cliniques et les résultats d'études, favorables ou défavorables avec mention complète des observations cliniques et des résultats d'essais objectifs d'activité nécessaires à l'appréciation du médicament ; les méthodes suivies doivent être indiquées ainsi que la signification des divers écarts observés ;

10. les incidences sur les performances des animaux (par exemple, ponte, lactation, fécondité) ;

11. le nombre d'animaux sur lesquels les essais ont été interrompus avant terme ainsi que les motifs de cette interruption ;

12. la nature, la fréquence et la durée des effets secondaires observés ;

13. l'apparition et l'évolution des éventuelles maladies intercurrentes ;

14. toutes précisions sur les médicaments autres que celui soumis à l'essai, administrés avant ou pendant la réalisation du contrôle ou au cours de la période d'examen ; une description détaillée de toute interaction observée ;

15. une discussion objective des résultats obtenus, renfermant des conclusions relatives à l'innocuité et à l'activité du médicament.

D. Conclusions générales

Des conclusions générales concernant tous les contrôles et essais effectués conformément aux deuxième et troisième parties du présent titre doivent être formulées.

Elles doivent contenir une discussion objective concernant tous les résultats obtenus et aboutir à une conclusion sur l'innocuité et l'efficacité du médicament vétérinaire immunologique.

E. Références bibliographiques

Les références bibliographiques citées dans le résumé visé au paragraphe A doivent faire l'objet d'une liste détaillée.

F. Rapports d'experts finaux

Les rapports d'experts finaux doivent contenir une analyse critique détaillée de toute la documentation sur les essais d'innocuité et sur les essais d'efficacité rédigée à la lumière de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier et accompagnée d'un résumé détaillé de tous les résultats des

contrôles et essais effectués et de références bibliographiques exactes.

LIVRE SECOND

LIGNE DIRECTRICE POUR REDUIRE AU MINIMUM LES RISQUES DE TRANSMISSION DES AGENTS D'ENCEPHALOPATHIES SPONGIFORMES ANIMALES PAR LES MEDICAMENTS VETERINAIRES

L'objectif de cette ligne directrice est de fixer les principes scientifiques qui réduisent au minimum le risque de transmission d'agents de l'encéphalopathie spongiforme par les médicaments vétérinaires. Ces principes comportent un certain nombre de mesures de contrôle, telles que l'origine et le contrôle de la qualité des matières premières et l'élaboration et le contrôle de la procédure de fabrication. Toutes ces mesures combinées garantissent la sécurité du produit. Une attention toute particulière a été portée à l'origine des matériels et à la catégorisation des tissus.

1. Remarques générales

La présente ligne directrice examine l'implication de l'encéphalopathie spongiforme bovine et des autres maladies associées pour les médicaments vétérinaires ainsi que les méthodes pour réduire au minimum le risque de transmission lorsque du matériel d'origine bovine est utilisé pour fabriquer ces produits.

Les encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST) incluent la tremblante du mouton et des chèvres, l'encéphalopathie spongiforme des cervidés sauvages, l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) ainsi que, chez l'homme, le kuru et la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ). Les agents transmissibles responsables de ces maladies se répliquent chez les individus infectés, généralement sans signe d'infection détectable par les méthodes actuelles de diagnostic *in vivo*. Après des périodes d'incubation pouvant atteindre plusieurs années, les agents déclenchent la maladie qui finalement entraîne la mort. Aucune solution thérapeutique n'est connue.

Le diagnostic se base sur des signes cliniques et la confirmation post mortem des lésions cérébrales caractéristiques par histopathologie ou par la détection de protéines fibrillaires spécifiques de l'encéphalopathie spongiforme. La démonstration de l'infectiosité par inoculation du tissu suspect à des espèces cibles ou à des animaux de laboratoire peut également être utilisée pour confirmation mais la période d'incubation pourrait être de plusieurs mois ou de plusieurs années.

Des cas de transmission iatrogénique d'encéphalopathies spongiformes ont été signalés. Chez le mouton, la tremblante a été transmise accidentellement suite à l'utilisation d'un vaccin contre le virus Louping ILL préparé à partir d'un mélange de cerveaux et de rates ovins traités au formol dans lequel avait été incorporé par inadvertance du tissu provenant d'un mouton infecté par la tremblante. Chez l'homme, des cas de transmission de la MCJ ont été rapportés qui ont été attribués à l'administration parentérale répétée d'hormones de croissance et de gonadotropine issues d'hydrophyses de cadavres humains. Des cas de MCJ ont également été attribués à l'utilisation d'instruments contaminés en chirurgie cérébrale et à la transplantation de méninges et de cornées humaines.

Il existe peu d'informations sur les caractéristiques de ces agents. Ils sont extrêmement résistants à la plupart des traitements chimiques et physiques capables d'inactiver les virus conventionnels. Ils n'entraînent pas de réponse immunitaire décelable. Il existe des barrières naturelles qui limitent la prolifération de l'infection entre les espèces, mais elles peuvent être franchies dans des circonstances appropriées, qui dépendent généralement de la souche, de la dose, de la voie d'exposition et de l'importance de la barrière d'es-

pèces. Des études sur des animaux de laboratoire ont montré que l'inoculation intracérébrale est la voie la plus efficace.

Les humains ont été exposés naturellement à l'agent infectieux de la tremblante du mouton depuis au moins 200 ans, mais aucune des vastes études épidémiologiques réalisées n'a permis de déceler des signes de transmission de la tremblante aux humains.

L'ESB est une infection transmissible par l'alimentation. Dans la mesure où les propriétés biologiques de l'agent de l'ESB diffèrent de celles de l'agent de la tremblante, il est concevable que les barrières entre espèces diffèrent également et que la transmission de l'ESB à l'homme soit possible. Il existe des indices probants tendant à montrer que la nouvelle variante de la MCJ est due à l'agent responsable de l'ESB chez les bovins.

L'apparition d'une nouvelle variante de la MCJ chez l'homme a renforcé les inquiétudes relatives à la transmission possible de l'agent infectieux de l'ESB à l'homme. La prudence est donc toujours de rigueur dans les cas où des produits biologiques issus d'espèces affectées par les EST autrement que par épreuve expérimentale, notamment les espèces bovines, sont utilisés pour la fabrication de médicaments à usages humain et vétérinaire.

Les recommandations ci-dessous doivent donc être suivies pour réduire au minimum le risque de contamination.

Outre cette ligne directrice, il est à souligner que les risques potentiels associés à un médicament donné devront être considérés individuellement à la lumière de circonstances spécifiques et des connaissances actuelles.

2. Portée de la ligne directrice

Cette ligne directrice considère les implications des EST vis-à-vis de tous les médicaments vétérinaires et présente les mesures à prendre pour réduire au minimum le risque de transmission par l'utilisation de matériels d'origine animale, en particulier ceux obtenus à partir de ruminants, utilisés pour la préparation de :

- principes actifs ;
- excipients ;
- matières premières et réactifs utilisés dans la fabrication (par exemple, sérumalbumine bovine et milieux de culture d'enzymes, y compris ceux qui servent à la préparation de banque de cellules).

Cette ligne directrice s'applique également à l'utilisation de ces matériels lors de procédures qui sont indirectement associées au procédé de fabrication et qui pourraient potentiellement contaminer le médicament, par exemple, dans les milieux d'essai utilisés lors de la validation d'une usine et d'équipements.

Bien que cette ligne directrice s'intéresse particulièrement à l'ESB et aux matériels d'origine bovine, des considérations identiques s'appliquent aux matériels issus de moutons, de chèvres et d'autres espèces dont la susceptibilité aux EST, autrement que par épreuve expérimentale, est établie. Une attention toute particulière doit donc être portée au choix de la source de ces matériels pour leur utilisation dans la fabrication de médicaments vétérinaires. Comme pour toutes les considérations en matière de risque concernant des agents pathogènes, c'est particulièrement le cas lorsque l'espèce source et l'espèce cible du médicament sont identiques.

Cette ligne directrice doit être lue conjointement avec les différentes décisions de la Commission des Communautés européennes progressivement mises en application depuis 1991. Le cas échéant, des références à ces décisions figurent dans le texte.

3. Fabrication (y compris le recueil des matières premières)

Les détenteurs d'autorisation de mise sur le marché doivent exclure de la fabrication des médicaments vétérinaires les matériels à risques spécifiés définis par la Décision de la Commission (2000/418/CE) (1) et éviter l'utilisation de matériels issus de ruminants chaque fois que c'est possible. Lorsque ce n'est pas possible, leur utilisation doit être justifiée. Lorsque les fabricants ont le choix entre l'utilisation de produits issus de ruminants ou non, l'utilisation de produits issus d'animaux non ruminants sera préférée. La substitution de matières premières issues de ruminants par des produits issus d'autres espèces dont il est établi qu'elles souffrent d'EST, ou peuvent être infectées expérimentalement par voie orale, n'est normalement pas acceptable.

Les données expérimentales et épidémiologiques disponibles sur les encéphalopathies spongiformes naturelles et l'absence de barrière d'espèce indiquent que, dans le cas de médicaments vétérinaires, le plus grand risque pourrait résulter de l'utilisation de matériels bovins et ovins dans des médicaments destinés à des bovins ou à des ovins.

Dans la demande d'autorisation de mise sur le marché, le demandeur doit fournir des détails sur l'origine des produits et sur les mesures prises pour réduire au minimum la transmission des agents des EST (y compris l'origine géographique de l'animal).

Le fabricant du médicament doit auditer le fournisseur de ces matières premières, en conformité avec les bonnes pratiques de fabrication, afin de garantir une origine et une manipulation des matières premières qui soient conformes à la présente ligne directrice et aux systèmes appropriés de contrôle de la qualité.

Le risque de transmission d'agents infectieux peut être réduit de façon significative par le contrôle d'un certain nombre de paramètres, parmi lesquels se trouvent :

- l'origine des animaux ;
- la nature du tissu animal utilisé lors de la fabrication ;
- le(s) procédé(s) de production.

Aucune de ces approches ne pouvant nécessairement établir à elle seule l'innocuité d'un produit, il est donc nécessaire d'avoir recours aux trois approches complémentaires mentionnées ci-dessus pour réduire au minimum le risque de contamination.

3.1. Animaux utilisés comme sources de matières premières

Une sélection minutieuse des matières premières constitue le critère le plus important pour l'innocuité des médicaments.

3.1.1. Les matériels les plus satisfaisants proviennent de pays dans lesquels aucun cas d'ESB n'a été rapporté selon les critères de l'Office international des épizooties (OIE) en vigueur et dans lesquels :

- la notification est obligatoire, et
- la vérification clinique et biologique des cas suspectés est obligatoire.

Une certification officielle doit être présentée. En outre, il est nécessaire de s'assurer de l'absence de risque d'infection d'ESB dû aux facteurs suivants :

- importation de bovins originaires de pays présentant une incidence élevée d'ESB ou de tremblante du mouton ;
- importation de bovins nés de femelles atteintes ;
- utilisation d'aliments à base de viande et d'os pour nourrir les ruminants et contenant des protéines de ruminants ayant pour

origine un pays présentant des incidences faibles ou élevées d'ESB et/ou de tremblante, ou dont le statut est inconnu.

3.1.2. Les matériels peuvent également provenir de pays dans lesquels l'incidence des cas autochtones d'ESB est faible, si, en plus des facteurs décrits dans le paragraphe 3.1.1 :

- les carcasses de tous les animaux infectés sont détruites ;
- la progéniture des femelles atteintes n'est pas utilisée ;
- l'utilisation des protéines issues de mammifères est interdite dans l'alimentation des ruminants ;
- les animaux source doivent être nés après l'entrée en vigueur de l'interdiction de ces aliments. Si la date de naissance des animaux est inconnue, l'évaluation de la source d'approvisionnement prend en compte à la fois la date de mise en application de l'interdiction et la période d'incubation de l'EST ;
- les troupeaux au sein desquels ont été déclarés des cas d'ESB ne sont pas utilisés pour l'approvisionnement.

3.1.3. Les matériels provenant de pays à forte incidence d'ESB (2) ou de tremblante ne doivent pas être utilisés.

Parallèlement à ces mesures, les candidats à l'autorisation de mise sur le marché doivent justifier leur stratégie d'approvisionnement vis-à-vis de la catégorie de matériels, la quantité de matières premières et l'utilisation prévue du médicament chez l'animal. Il est possible de bénéficier d'une marge de sécurité supplémentaire en se fournissant auprès de pays dans lesquels les matières premières sont issues de troupeaux soumis à un encadrement adéquat.

3.2. Organes, tissus et liquides biologiques utilisés comme matières premières

L'utilisation de matériels à risques spécifiés tels que définis dans la Décision 2000/418/CE de la Commission du 29 juin 2000, modifiée par la Décision 2001/2/CE du 27 décembre 2000, est interdite.

a) Sont désignés comme matériels à risques spécifiés les tissus suivants :

I) les crânes, y compris les encéphales et les yeux, les amygdales, la moelle épinière des bovins âgés de plus de douze mois ainsi que les intestins, du duodénum au rectum, des bovins de tous âges ;

II) les crânes, y compris les encéphales et les yeux, les amygdales, la moelle épinière des ovins et des caprins âgés de plus de douze mois ou qui présentent une incisive permanente ayant percé la gencive ainsi que les rates des ovins et des caprins de tous âges ;

b) outre les matériels à risques spécifiés énumérés au point a) les tissus mentionnés ci-après doivent être désignés comme matériels à risques spécifiés au Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord ainsi qu'au Portugal à l'exception de la région autonome des Açores :

I) la tête entière à l'exclusion de la langue, y compris la cervelle, les yeux, les ganglions trigéminés et les amygdales ; le thymus, la rate et la moelle épinière des bovins âgés de plus de six mois ;

II) la colonne vertébrale, y compris les ganglions rachidiens des bovins âgés de plus de trente mois.

Chez l'animal infecté par une EST, les niveaux d'infectiosité varient selon les organes ou les sécrétions. En se basant sur les données relatives à la tremblante naturelle, les organes, tissus et sécrétions ont été classés en quatre groupes principaux présentant différents niveaux de risques potentiels, comme le montre le tableau 1 ci-après. Bien qu'il semble désormais établi que la répartition de l'infectiosité pour l'ESB soit beaucoup plus restreinte, la classifica-

tion des tissus et sécrétions dans le tableau doit toujours être utilisée pour la sélection des produits de départ.

Tableau 1

TITRES INFECTIEUX RELATIFS A LA TREMBLANTE
DANS LES TISSUS ET LES LIQUIDES ORGANIQUES DE
MOUTONS ET DE CHEVRES NATURELLEMENT
INFECTES ET PRESENTANT UNE TREMBLANTE
CLINIQUE (3)

Les catégories contenues dans le tableau ci-après n'ont qu'un caractère indicatif et il est important de noter les points suivants :

- la classification des tissus présentés dans le tableau ci-joint se base sur le titrage de l'infectiosité chez la souris par voie intracérébrale. Dans des modèles expérimentaux utilisant des souches adaptées aux animaux de laboratoire, des titres plus élevés et une classification des tissus légèrement différente peuvent être observés. Dans certaines situations, il peut se produire une contamination croisée entre tissus appartenant à des catégories d'infectiosité différentes. Le risque potentiel dépendra des circonstances dans lesquelles les tissus sont prélevés, notamment du contact entre des produits d'un groupe à risque faible avec ceux d'un groupe à risque élevé. Ainsi la contamination croisée entre certains tissus risque d'être accrue si les animaux infectés sont abattus par trépanation ou si le cerveau et/ou la moelle épinière sont débités à la scie. Le risque de contamination croisée sera réduit si les liquides organiques sont recueillis avec un minimum de lésions tissulaires et cellulaires et si le sang fœtal est recueilli en évitant toute contamination par des tissus de la mère ou du fœtus comme le placenta ou les liquides amiotique et allantoïdien ;

- le risque dû à la contamination croisée dépend de plusieurs facteurs complémentaires tels que :

- . les précautions prises pour éviter toute contamination lors du recueil des tissus ;

- . le niveau de contamination (quantité de tissu contaminant) ;

- . la quantité de matériel utilisé ;

- . le traitement auquel sera soumis le matériel au cours du procédé de fabrication.

Les fabricants doivent présenter une estimation du risque.

3.3. Validation du procédé

Le contrôle de l'approvisionnement est le critère le plus important pour obtenir une innocuité acceptable du produit, étant donné la résistance établie des agents des EST à la plupart des procédures d'inactivation.

Les études de validation de procédures de suppression/inactivation sont difficiles à interpréter car il est nécessaire de prendre en considération la nature du matériel additionné d'un indicateur biologique et sa pertinence vis-à-vis de la situation naturelle, la conception de l'étude (y compris la réduction d'échelle des procédés) et la méthode de détection de l'agent (dosage in vitro ou in vivo), après addition d'un indicateur biologique et après traitement.

Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour pouvoir parvenir à un accord quant à la méthodologie la plus appropriée concernant les études de validation. Actuellement, les études de validation ne sont donc généralement pas exigées. Cependant, si la conception des procédés permettant de retirer ou d'inactiver les agents des EST est revendiquée, cette revendication devra être justifiée par des études de validation appropriées. Les études de validation sont spécifiques au procédé.

Au-delà des restrictions particulières qui s'appliquent aux études de validation sur les EST et à leur interprétation, l'obstacle principal est l'identification des étapes qui supprimeront ou inactiveront efficacement les agents des EST au cours de la fabrication des produits biologiques. Les fabricants sont incités à poursuivre leurs enquêtes sur les méthodes de suppression ou d'inactivation afin d'identifier les étapes/procédés qui favoriseraient la suppression ou l'inactivation des agents infectieux des EST.

Dans tous les cas, un procédé de production doit être élaboré si possible en prenant en compte les informations disponibles sur les méthodes présumées efficaces dans la suppression ou l'inactivation des agents infectieux des EST.

Certaines procédures de production peuvent contribuer considérablement à la réduction du risque de contamination par une EST, par exemple, les procédures utilisées dans la fabrication de suif et de ses dérivés (voir ci-dessous).

3.4. Age des animaux

Etant donné que l'infectiosité des EST s'accumule sur une période d'incubation de plusieurs années, il peut être plus prudent de s'approvisionner en animaux jeunes.

3.5. Produits spécifiques

Il est peu probable que le lait et ses dérivés puissent présenter un risque de contamination.

Il est peu probable que certains matériels et leurs dérivés, tels que les poils et la laine utilisés dans la fabrication d'alcools de laine et de lanoline présentent un risque de contamination si les garanties d'un recueil et d'un traitement appropriés ont été fournies.

Les dérivés du suif comme le glycérol et les acides gras qui sont fabriqués à partir de suif par des procédés rigoureux ont fait l'objet de considérations spécifiques et il est peu probable qu'ils soient infectieux. Des exemples de procédés rigoureux sont :

- la transestérification ou l'hydrolyse, sous pression, à une température d'au moins 200°C et pendant vingt minutes au moins (pour la production de glycérol, d'acides gras et d'ester d'acides gras) ;
- la saponification avec une solution de Na OH 12 M (pour la fabrication de glycérol ou de savon) ;
- la production en lot à une température d'au moins 95°C et pendant trois heures au moins ;
- la production en continu sous une pression de 2 bars (2 000 hPa) à une température d'au moins 140°C et pendant huit minutes au moins, ou l'équivalent.

Pour la fabrication de la gélatine, le risque résultant des tissus nerveux centraux attachés aux crânes ou aux vertèbres peut être réduit en supprimant ces os des matériels source. De plus, les paramètres suivants contribueront à la sécurité du produit :

Pour la gélatine produite à partir d'os de bovins (6), l'ensemble de paramètres suivants contribuera à l'innocuité du produit :

- l'origine géographique des animaux ;
- les crânes et les moelles épinières présents dans la matière première (7) doivent être éliminés ;
- il est également recommandé d'exclure les vertèbres, en fonction de l'origine géographique des animaux ;
- la méthode de fabrication actuellement préférée est l'hydrolyse alcaline.

Les fabricants doivent présenter une évaluation du risque.

Des systèmes tels que la certification ISO 9000 et l'HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Point) doivent être mis en application pour la surveillance du procédé de production et de la délimitation des lots (définition du lot, séparation des lots, nettoyage entre les lots...).

Des procédures doivent être mises en place pour assurer la traçabilité des matières premières et l'audit des fournisseurs.

Pour la gélatine produite à partir de peaux de bovins, toute contamination croisée avec des matériels potentiellement infectieux doit être évitée.

CONCLUSION

L'estimation du risque associé à l'EST nécessite une prise en considération minutieuse de tous les paramètres cités et l'option prioritaire doit être d'éviter d'utiliser des matériels dérivés d'animaux dont la susceptibilité aux EST est établie (autrement que par épreuve expérimentale) dans les produits fabriqués par l'industrie pharmaceutique. L'acceptabilité d'un médicament contenant de tels matériels ou pouvant, suite à sa fabrication, en contenir dépendra d'un certain nombre de facteurs, parmi lesquels :

- les documents et les enregistrements attestant de l'origine des animaux ;
- la nature du tissu animal utilisé lors de la fabrication ;
- le(s) procédé(s) de production ;
- la voie d'administration ;
- la quantité de tissu utilisée dans les médicaments ;
- la posologie thérapeutique maximale (dose journalière et durée de traitement) ;
- l'utilisation prévue du produit.

Les fabricants de l'industrie pharmaceutique et les producteurs de produits d'origine animale sont responsables de la sélection et de la justification de mesures adéquates. L'état de la science et des technologies doit être pris en considération.

En dépit de cette ligne directrice, il est à souligner que les risques potentiels associés à un médicament donné devront être considérés individuellement à la lumière de circonstances spécifiques et des connaissances actuelles. Ces indications doivent également être utilisées lors de l'évaluation du rapport risque/bénéfice de produits individuels.

(1) Décision de la Commission 2000/418/CE, JOCE no L 158, page 76, 30 juin 2000, modifiée par la Décision de la Commission 2001/2/CE, JOCE no L 1, p. 21, 4 janvier 2001.

(2) Décision de la Commission 96/239/CE du 27 mars 1996 sur les mesures d'urgence de protection contre l'ESB.

(3) Les études de référence n'ont pas dosé les tissus entre parenthèses, mais l'infectiosité relative est indiquée par d'autres données sur les encéphalopathies spongiformes. Les tissus non mentionnés peuvent être classés par analogie avec ceux qui le sont, en se basant sur leur composition.

(4) Aucune infectiosité transmise chez des rongeurs suite à l'inoculation intracérébrale du matériel (jusqu'à 5 mg).

(5) En particulier pour le crâne et les vertèbres, voir 3.2, deuxième alinéa, concernant la contamination croisée.

(6) La distribution future des ESB/EST ne peut être prévue. Le crâne et la moelle épinière doivent donc être retirés des matières premières de la gélatine dérivée d'os de bovins quelle que soit l'origine géographique des animaux utilisés.

(7) Sont ici considérés comme matière première, les os avant dégraissage.

Arrêté Ministériel n° 2003-175 du 3 mars 2003 relatif aux conditions d'ouverture, de modification et de fonctionnement des établissements de fabrication, de vente et de distribution en gros de médicaments vétérinaires.

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

Vu l'ordonnance souveraine n° 7.391 du 17 juin 1982 relative à la composition du Conseil d'administration des sociétés vétérinaires ;

Vu l'arrêté ministériel n° 81-477 du 29 septembre 1981 relatif à la pharmacie vétérinaire, modifié ;

Vu l'arrêté ministériel n° 2003-174 du 3 mars 2003 fixant les conditions d'expérimentation des médicaments vétérinaires ;

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 vétérinaires ainsi qu'à leurs établissements.

ART. 2.

Est considéré comme :

1° Fabricant, tout pharmacien, tout vétérinaire ou toute société propriétaire de l'un des établissements mentionnés à l'article 17 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire et se livrant, en vue de leur vente en gros, de leur cession à titre gratuit ou de leur utilisation lors d'essais cliniques sur l'animal, à la fabrication de médicaments vétérinaires autres que les aliments médicamenteux.

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 du présent arrêté.

Pour les médicaments soumis à des essais cliniques, les opérations de suivi desdits médicaments et, s'il y a lieu, de leur retrait sont effectuées par le fabricant, sous la responsabilité du promoteur mentionné à l'article 2 de l'arrêté ministériel n° 2003-174 du 3 mars 2003 fixant les conditions d'expérimentation des médicaments vétérinaires ;

2° Importateur, tout pharmacien, tout vétérinaire ou toute société propriétaire de l'un des établissements mentionnés à l'ar-

ticle 17 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire et se livrant, en vue de leur vente en gros, de leur cession à titre gratuit ou de leur utilisation lors d'essais cliniques sur l'animal, à l'importation, au stockage, au contrôle de la qualité et à la libération des lots de médicaments vétérinaires, autres que les aliments médicamenteux, qui proviennent :

a) d'Etats non membres de la Communauté européenne et non parties à l'accord sur l'Espace économique européen ;

b) ou d'Etats membres de la Communauté européenne ou parties à l'accord sur l'Espace économique européen lorsque ces médicaments vétérinaires ont été fabriqués par un établissement non autorisé au titre de l'article 44 de la Directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires.

Pour les médicaments soumis à des essais cliniques, les opérations de suivi desdits médicaments et, s'il y a lieu, de leur retrait sont effectuées par l'importateur, sous la responsabilité du promoteur précité ;

3° Exploitant, tout pharmacien, tout vétérinaire ou toute société propriétaire de l'un des établissements mentionnés à l'article 17 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire et se livrant à l'exploitation de médicaments vétérinaires autres que ceux soumis à des essais cliniques et que les aliments médicamenteux.

L'exploitation comprend les opérations de vente en gros ou de cession à titre gratuit, de publicité, d'information, de pharmacovigilance, de suivi des lots 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'enregistrement, respectivement prévus aux articles 9 et 15 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire, 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 vétérinaire ;

4° Dépositaire, tout pharmacien, tout vétérinaire ou toute société propriétaire de l'un des établissements mentionnés à l'article 17 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire et se livrant, d'ordre et pour le compte d'un ou plusieurs exploitants, au stockage de médicaments vétérinaires dont elle n'est pas propriétaire et à leur distribution en gros et en l'état ;

5° Distributeur en gros de médicaments vétérinaires, tout pharmacien, tout vétérinaire ou toute société propriétaire de l'un des établissements mentionnés à l'article 17 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire et se livrant à l'achat et au stockage de médicaments vétérinaires autres que ceux soumis à des essais cliniques et que les aliments médicamenteux, en vue de leur distribution en gros et en l'état ;

6° Distributeur en gros à l'exportation, tout pharmacien, tout vétérinaire ou toute société propriétaire de l'un des établissements mentionnés à l'article 17 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire et se livrant à l'achat de médicaments vétérinaires autres que ceux soumis à des essais cliniques et que les aliments médicamenteux, à leur stockage et à leur exportation en l'état ;

7° Distributeur en gros de médicaments vétérinaires antiparasitaires destinés au traitement externe des animaux de compagnie, toute entreprise se livrant à l'achat et au stockage de médicaments vétérinaires antiparasitaires destinés au traitement externe des animaux de compagnie entrant dans le champ de la dérogation prévue au deuxième alinéa de l'article 29 de la loi n° 1.257 du

12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire, et à leur distribution en gros et en l'état ;

8° Distributeur de médicaments vétérinaires soumis à des essais cliniques, tout pharmacien, tout vétérinaire ou toute société propriétaire de l'un des établissements mentionnés à l'article 17 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire et se livrant, d'ordre et pour le compte d'un ou plusieurs promoteurs mentionnés à l'article 2 de l'arrêté ministériel n° 2003-174 du 3 mars 2003 fixant les conditions d'expérimentation des médicaments vétérinaires précité, au stockage de médicaments vétérinaires soumis à des essais cliniques, fabriqués ou importés par des entreprises définies au 1 ou au 2 du présent article et à leur distribution en l'état ;

9° Distributeur en gros de prémélanges médicamenteux, toute entreprise se livrant à l'achat et au stockage de prémélanges médicamenteux et à leur distribution en gros et en l'état ;

10° Distributeur en gros à l'exportation de prémélanges médicamenteux, tout pharmacien, tout vétérinaire ou toute société propriétaire de l'un des établissements mentionnés à l'article 17 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire et se livrant à l'achat et au stockage de prémélanges médicamenteux et à leur exportation en l'état ;

11° Fabricant d'aliments médicamenteux, tout pharmacien, tout vétérinaire ou toute société propriétaire de l'un des établissements mentionnés à l'article 17 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire et se livrant, en vue de leur vente, de leur cession à titre gratuit ou de la réalisation d'essais cliniques sur l'animal, à la fabrication d'aliments médicamenteux ; cette fabrication comprend les opérations concernant l'achat du ou des prémélanges médicamenteux, des articles de conditionnement, le mélange, le contrôle de la qualité, les opérations de stockage correspondantes, les contrôles correspondants notamment en matière d'homogénéité, ainsi que le suivi des lots et, s'il y a lieu, leur retrait.

Pour les aliments médicamenteux soumis à des essais cliniques, les opérations de distribution, de suivi des dits médicaments et, s'il y a lieu, de leur retrait sont effectuées par le fabricant, sous la responsabilité du promoteur précité ;

12° Importateur d'aliments médicamenteux, tout pharmacien, tout vétérinaire ou toute société propriétaire de l'un des établissements mentionnés à l'article 17 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire et se livrant, en vue de leur vente, de leur cession à titre gratuit ou de la réalisation d'essais cliniques sur l'animal, à l'importation, au stockage, au contrôle de la qualité des lots d'aliments médicamenteux ainsi qu'au suivi et, s'il y a lieu, au retrait des lots d'aliments médicamenteux en provenance :

a) d'Etats non membres de la Communauté européenne et non parties à l'accord sur l'Espace économique européen ;

b) ou d'Etats membres de la Communauté européenne ou parties à l'accord sur l'Espace économique européen lorsque les aliments médicamenteux ont été fabriqués par un établissement non autorisé au titre de l'article 4 de la Directive 90/167/CEE du Conseil, du 26 mars 1990 établissant les conditions de préparation, de mise sur le marché et d'utilisation des aliments médicamenteux pour animaux dans la Communauté.

Pour les aliments médicamenteux soumis à des essais cliniques, les opérations de distribution, de suivi desdits aliments médicamenteux et, s'il y a lieu, de retrait sont effectuées par l'importateur, sous la responsabilité du promoteur susmentionné ;

13° Distributeur d'aliments médicamenteux, tout pharmacien, tout vétérinaire ou toute société propriétaire de l'un des établisse-

ments mentionnés à l'article 17 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire et se livrant à l'achat et au stockage d'aliments médicamenteux autres que ceux soumis à des essais cliniques et à leur distribution en l'état ;

14° Distributeur à l'exportation d'aliments médicamenteux, tout pharmacien, tout vétérinaire ou toute société propriétaire de l'un des établissements mentionnés à l'article 17 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire et se livrant à l'achat et au stockage d'aliments médicamenteux autres que ceux soumis à des essais cliniques et à leur exportation en l'état.

ART. 3.

Pour les médicaments autres que ceux soumis à des essais cliniques sur l'animal et que les aliments médicamenteux, 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 qu'il fabrique ou importe que par l'intermédiaire de l'exploitant qui assure ces opérations de vente ou de cession.

Les exploitants, les dépositaires et les distributeurs en gros de médicaments vétérinaires ne peuvent distribuer les médicaments qu'ils stockent qu'à d'autres entreprises autorisées à les distribuer en gros ou à des personnes physiques ou morales habilitées à les délivrer.

Les exploitants, les dépositaires et les distributeurs de prémélanges médicamenteux ne peuvent distribuer les prémélanges médicamenteux qu'ils stockent qu'à d'autres entreprises autorisées à les distribuer en gros ou à des personnes physiques ou morales autorisées à fabriquer des aliments médicamenteux.

Les distributeurs de médicaments soumis à des essais cliniques ne peuvent distribuer ces médicaments qu'à d'autres distributeurs de médicaments soumis à des essais cliniques, aux investigateurs définis à l'article 2 de l'arrêté ministériel n° 2003-174 du 3 mars 2003 fixant les conditions d'expérimentation des médicaments vétérinaires ou à des personnes physiques ou morales habilitées à exercer des activités analogues hors du territoire national.

Les fabricants, les importateurs et les distributeurs d'aliments médicamenteux ne peuvent distribuer les aliments médicamenteux qu'aux personnes physiques ou morales habilitées à les délivrer, à d'autres distributeurs ou exportateurs d'aliments médicamenteux ou aux éleveurs, dans les conditions mentionnées à l'article 25 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 précitée. Les aliments médicamenteux pour essais cliniques ne peuvent être distribués que par les fabricants ou importateurs précités et uniquement aux investigateurs ou à des personnes physiques habilitées à exercer des activités analogues hors du territoire national.

ART. 4.

Les entreprises définies à l'article premier du présent arrêté peuvent exporter les médicaments vétérinaires qu'elles vendent, cèdent à titre gratuit ou distribuent.

Les exportations effectuées par ces entreprises vers des Etats membres de la Communauté européenne ou parties 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 délivrer ces médicaments ou, dans le cas des aliments médicamenteux, à les utiliser 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 vétérinaire prévue à l'article 19 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire est présentée par le pharmacien ou le vétérinaire responsable mentionné à l'article 18 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 ou vétérinaire responsable, précise :

a) le nom et le prénom du pharmacien propriétaire de l'entreprise ou, dans le cas où l'entreprise est la propriété d'une société, la forme, la dénomination sociale et l'adresse du siège social de la personne morale ;

b) l'adresse de l'établissement et, s'il y a lieu, du siège social et des annexes ;

c) la nature des activités de l'établissement.

A chaque demande est joint un dossier comportant :

a) une copie certifiée conforme du diplôme de docteur en pharmacie ou de docteur vétérinaire postulant ;

b) toute pièce établissant que le pharmacien, le vétérinaire ou la société est propriétaire ou locataire des locaux et du matériel nécessaires au fonctionnement de l'établissement ;

c) un plan coté des locaux et toutes explications relatives à leur utilisation ;

d) dans le cas où l'établissement doit être exploité par une société, les statuts et toutes pièces justifiant que cette société est constituée conformément aux dispositions législatives et réglementaires applicables ainsi que la copie de la décision désignant le pharmacien ou le vétérinaire appelé à être responsable au sens de l'article 18 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 précitée.

ART. 7.

Dans la mesure où le dossier présenté à l'appui de la demande comporte l'ensemble des informations et pièces mentionnées ci-dessus, il est déclaré recevable. Sa recevabilité est notifiée au requérant.

ART. 8.

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. 9.

L'autorisation d'ouverture d'un établissement pharmaceutique vétérinaire est délivrée par arrêté ministériel après enquête au service d'inspection compétent.

Lorsqu'une entreprise comprend plusieurs établissements pharmaceutiques vétérinaires, chacun d'entre eux doit faire l'objet d'une autorisation distincte.

Lorsqu'en application de l'article 8 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. 10.

L'autorisation d'ouverture précise la catégorie prévue à l'article 2 du présent arrêté au titre de laquelle elle est accordée. Une seule autorisation peut être accordée au même établissement au titre de plusieurs catégories.

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.

Elle précise le ou les lieux où s'exerceront les activités de l'établissement.

Pour les établissements où sont effectuées la fabrication et l'importation de médicaments vétérinaires, l'autorisation précise les formes pharmaceutiques concernées ou, à défaut, la nature des produits.

ART. 11.

La décision accordant ou refusant l'autorisation d'ouverture est notifiée au pharmacien ou vétérinaire responsable requérant par le Ministre d'Etat.

Le pharmacien ou vétérinaire responsable fait connaître au Ministre d'Etat la date d'ouverture effective de l'établissement.

III. De la modification de la demande initiale

ART. 12.

Conformément aux dispositions de l'article 19 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire, toute modification des éléments figurant dans l'autorisation initiale doit faire l'objet d'une autorisation préalable dans les conditions ci-après.

Une autorisation préalable est nécessaire pour toute modification des éléments concernant les locaux et l'équipement technique de l'établissement décrit dans le dossier de demande d'ouverture.

Pour les établissements se livrant à la fabrication ou à l'importation, une autorisation préalable est également nécessaire pour toute modification des formes pharmaceutiques ou, le cas échéant, de la nature des médicaments figurant dans l'autorisation initiale.

ART. 13.

L'autorisation visée à l'article 12 ci-dessus 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 est 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 premier 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 premier alinéa ci-dessus, courant à compter de la date de réception de la demande accompagnée d'un dossier complet et régulier.

ART. 14.

La demande d'autorisation de modification prévue à l'article 12, comportant les nom, prénom et signature du pharmacien ou du vétérinaire 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 vétérinaires ;
- d) la liste des produits concernés autres que les médicaments vétérinaires ;
- e) le plan détaillé des locaux concernés avant et après modification et les indications techniques pertinentes relatives à la modification ;
- f) 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. 15.

La demande d'extension d'activité de l'établissement pharmaceutique vétérinaire à une ou plusieurs catégories autres que celles pour lesquelles il est autorisé est déposée dans les conditions fixées aux articles 5 et 6 du présent arrêté.

ART. 16.

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. 17.

Le Ministre d'Etat est immédiatement informé de tout changement du pharmacien ou vétérinaire responsable ou du pharmacien ou vétérinaire suppléant ainsi que de leur départ de l'entreprise.

ART. 18.

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. 19.

Le pharmacien ou le vétérinaire 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. 20.

En cas de changement de propriété d'un établissement pharmaceutique vétérinaire, une demande de transfert de l'autorisation d'ouverture au nouveau propriétaire est adressée conjointement au Ministre d'Etat par les deux pharmaciens ou vétérinaires responsables concernés.

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 à l'article 6 du présent arrêté relatifs au nouveau propriétaire ou locataire-gérant, suivant le cas, de l'établissement pharmaceutique vétérinaire ainsi qu'un document établi par le pharmacien ou vétérinaire 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 vétérinaire ;
- 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. 21.

I - En cas de transfert de propriété ou de mise en location-gérance affectant une partie de l'établissement pharmaceutique vétérinaire, les pharmaciens ou vétérinaires 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, 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 ou vétérinaire responsable concerné adresse au Ministre d'Etat les documents indiqués à l'article 6 du présent arrêté. Le dossier est complété par la copie de l'acte portant acquisition ou location-gérance de l'établissement pharmaceutique vétérinaire 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 ou le vétérinaire responsable concerné adresse au Ministre d'Etat les documents indiqués à l'article 14 du présent arrêté.

ART. 22.

La demande de transfert est instruite dans les conditions fixées à l'article 9.

Le transfert est autorisé par arrêté ministériel.

La décision est notifiée au pharmacien ou au vétérinaire responsable.

ART. 23.

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 ou vétérinaire responsable de l'entreprise bénéficiaire de l'autorisation délivrée en application de l'article 20, 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. 24.

En cas d'infraction aux dispositions législatives et réglementaires relatives aux médicaments vétérinaires, 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 ET VÉTÉRINAIRES RESPONSABLES

ART. 25.

Le pharmacien ou le vétérinaire responsable remplissant les conditions d'exercice de la pharmacie ou de la médecine vétérinaire en Principauté de Monaco doit justifier d'une expérience pratique dans les conditions ci-après.

ART. 26.

I - Dans les entreprises mentionnées aux 1° et 2° de l'article 2 du présent arrêté, le pharmacien ou le vétérinaire responsable et le ou les pharmaciens ou vétérinaires suppléants doivent justifier d'une expérience pratique d'au moins deux ans dans un ou plusieurs établissements autorisés à fabriquer ou à importer des médicaments vétérinaires à Monaco ou dans un Etat membre de la Communauté européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen. Toutefois, tout ou partie de cette expérience peut avoir été acquise dans un ou plusieurs établissements autorisés à fabriquer ou à importer des médicaments à usage humain à Monaco ou dans un Etat membre de la Communauté européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen ou bien au cours de stages d'internat effectués au-delà de la première année dans ces établissements. Le pharmacien ou le vétérinaire responsable et le ou les pharmaciens ou vétérinaires suppléants doivent justifier que cette expérience pratique comporte des activités d'analyse qualitative des médicaments, d'analyse quantitative des principes actifs ainsi que d'essais et vérifications nécessaires pour assurer la qualité des médicaments.

Dans les entreprises mentionnées au 3° de l'article 2 du présent arrêté, le pharmacien ou le vétérinaire responsable et le ou les pharmaciens ou vétérinaires suppléants, doivent justifier soit de l'expérience pratique prévue au premier alinéa, soit d'une expérience pratique d'au moins deux ans dans un établissement pharmaceutique assurant l'exploitation de médicaments à usage humain ou dans un établissement pharmaceutique vétérinaire assurant l'exploitation de médicaments vétérinaires, à condition que cette expérience ait consisté au moins en des activités de suivi des lots ou en des activités de pharmacovigilance vétérinaire.

II - La durée de l'expérience pratique prévue au I est ramenée :

1° à une année pour les professionnels dont les études supérieures ont été effectuées dans le cadre d'un régime de cinq années ;

2° à six mois :

a) pour ceux dont les études supérieures ont été effectuées dans le cadre d'un régime de six années au moins ;

b) pour ceux dont les études supérieures ont été effectuées dans un régime de cinq années, s'ils ont obtenus en outre un diplôme de troisième cycle sanctionnant des études supérieures relatives aux activités concernées, lorsque ce diplôme et l'intitulé de la formation figurent sur une liste établie par arrêté ministériel.

ART. 27.

Le pharmacien ou le vétérinaire responsable des entreprises mentionnées aux 4°, 5°, 6°, 7°, 8°, 9° et 10° de l'article 2 du présent arrêté et le ou les pharmaciens vétérinaires suppléants de leurs établissements doivent justifier d'une expérience pratique d'au moins six mois dans un établissement pharmaceutique ou dans un établissement pharmaceutique vétérinaire.

L'expérience mentionnée au présent article peut être acquise dans le cadre de leur formation pour les titulaires d'un diplôme de troisième cycle figurant sur une liste établie par arrêté ministériel.

ART. 28.

Tout acte relevant des activités mentionnées à l'article 2 ou à l'article 41 du présent arrêté doit être effectué sous le contrôle effectif d'un pharmacien ou d'un vétérinaire qui remplit, selon le cas, les conditions d'exercice de la pharmacie ou de la médecine vétérinaire à Monaco.

Tout pharmacien ou vétérinaire responsable doit être autorisé par arrêté ministériel et demander son inscription au tableau de l'Ordre correspondant.

Un pharmacien ou un vétérinaire responsable ne peut être autorisé à exercer que dans une seule entreprise. Il doit exercer personnellement sa profession.

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.

Lorsque le pharmacien ou le vétérinaire n'est pas en mesure d'assumer personnellement, dans chacun des établissements de l'entreprise, toutes les obligations législatives et réglementaires concernant les médicaments vétérinaires, il doit être désigné des pharmaciens ou vétérinaires assistants qui assument, en ce qui concerne le ou les établissements dont ils ont la charge, l'ensemble desdites obligations, sans préjudice de la responsabilité du pharmacien ou du vétérinaire responsable.

ART. 29.

Tout pharmacien ou vétérinaire assurant un remplacement doit être autorisé à exercer par arrêté ministériel et solliciter son inscription au tableau de l'Ordre correspondant.

Les pharmaciens ou vétérinaires suppléants ainsi que les gérants après décès mentionnés à l'article 20 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire, doivent procéder, lors de leur désignation, aux mêmes formalités.

ART. 30.

En cas d'absence ou d'empêchement des pharmaciens ou vétérinaires responsables, leur remplacement ne peut excéder une année.

Lorsque le remplacement n'excède pas trois mois consécutifs, l'intéressé est remplacé par un pharmacien ou un vétérinaire pouvant être l'un de ses assistants qui s'engage par écrit à assurer le remplacement.

Lorsque le remplacement excède trois mois consécutifs, le remplaçant doit être inscrit à cet effet au tableau de l'Ordre dont il relève.

Dans le cas où le remplacement dépasse quinze jours consécutifs, l'organe directeur compétent doit faire connaître par lettre recommandée au directeur de l'action sanitaire et sociale les nom, adresse et qualité du remplaçant.

En cas de cessation définitive des fonctions du pharmacien ou du vétérinaire responsable, il est procédé sans délai à la désignation d'un nouveau pharmacien ou vétérinaire responsable. Celui-ci doit solliciter auprès du Ministre d'Etat une autorisation d'exercer et demander son inscription au tableau de l'Ordre correspondant. Lorsque la désignation du responsable est faite à titre provisoire, elle ne peut avoir effet que pour un an au plus.

ART. 31.

I - Dans le cas d'une entreprise, l'organe social compétent désigne, en même temps que le pharmacien ou le vétérinaire responsable, un ou plusieurs pharmaciens ou vétérinaires suppléants.

Le pharmacien ou le vétérinaire responsable suppléant doit se voir conférer, pour les périodes de remplacement, les mêmes pouvoirs et attributions que ceux conférés au pharmacien ou au vétérinaire responsable et les exercer effectivement pendant la durée du remplacement.

L'identité des pharmaciens ou vétérinaires assurant des remplacements, les dates et durées de ces remplacements sont conservées dans l'établissement pendant une durée de cinq ans.

II - Lorsque l'entreprise est la propriété d'un pharmacien ou d'un vétérinaire, son remplacement peut être assuré par :

a) un pharmacien ou un vétérinaire responsable suppléant ou assistant de la même entreprise ;

b) un pharmacien ou un vétérinaire 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 correspondant.

ART. 32.

Lorsque le pharmacien ou le vétérinaire responsable est dans l'impossibilité d'exercer ou fait l'objet d'une interdiction d'exercer, le pharmacien ou le vétérinaire suppléant accède aussitôt aux fonctions de responsable. Il est procédé, dans les conditions prévues à la désignation d'un nouveau suppléant, pharmacien ou vétérinaire.

En cas de décès du pharmacien ou du vétérinaire propriétaire de l'entreprise, le gérant après décès est le pharmacien ou le vétérinaire qui en poursuit l'exploitation dans les conditions prévues à l'article 19 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire.

Il est choisi parmi les pharmaciens ou les vétérinaires mentionnés au I de l'article 31 ci-dessus, 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. 33.

En vue de l'application des règles édictées dans l'intérêt de la santé publique, le pharmacien ou le vétérinaire désigné à l'article 18 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire, exerce au moins les attributions suivantes :

- il participe à l'élaboration du programme de recherches et d'études ;

- il signe, après avoir pris connaissance des rapports d'expertise, les demandes d'autorisation de mise sur le marché des médicaments vétérinaires ;

- il organise et surveille la fabrication, le conditionnement, le stockage, le contrôle et la délivrance à titre onéreux ou gratuit des médicaments, ainsi que la publicité les concernant ;

- il a autorité sur les pharmaciens ou vétérinaires assistants ;

- il signale aux dirigeants de la société les difficultés inhérentes aux conditions d'exploitation qui sont de nature à faire obstacle à l'exercice de ses 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 au pharmacien ou au vétérinaire responsable, celui-ci doit en informer un pharmacien inspecteur.

ART. 34.

L'exercice des fonctions de pharmacien ou de vétérinaire responsable d'une entreprise ou d'un établissement pharmaceutique vétérinaire est incompatible avec l'exploitation d'une officine ou d'un cabinet vétérinaire.

ART. 35.

L'entreprise ou l'établissement pharmaceutique vétérinaire adresse à la Direction de l'Action Sanitaire et Sociale copie de tout acte portant désignation du pharmacien ou vétérinaire responsable et des pharmaciens ou vétérinaires suppléants et fixant leurs attributions. L'entreprise ou l'établissement précité en adresse également copie au Conseil de l'Ordre correspondant.

ART. 36.

Dans le cas où l'organe social compétent met fin aux fonctions du pharmacien responsable, ou refuse de le renouveler dans ses fonctions, ce pharmacien a la faculté de saisir le Conseil de l'Ordre des Pharmaciens. Après instruction contradictoire, le Conseil émet un avis portant sur le point de savoir si l'intéressé a manqué ou non aux obligations qui lui incombent, dans l'intérêt de la santé publique, en sa qualité de pharmacien responsable.

Les mêmes dispositions sont applicables dans le cas où l'organe social compétent met fin aux fonctions de vétérinaire responsable ou refuse de le renouveler lors de leur expiration.

ART. 37.

Pour chaque établissement dépendant d'entreprises mentionnées aux 1°, 2° et 3° de l'article 2 du présent arrêté, le nombre de pharmaciens ou de vétérinaires assistants est fixé comme suit, en fonction de l'effectif du personnel, calculé dans les conditions prévues à l'article 39 ci-dessous :

a) un pharmacien ou un vétérinaire assistant pour un effectif de 20 à 35 personnes ;

b) un deuxième pharmacien ou vétérinaire assistant pour un effectif de 36 à 75 personnes et ainsi de suite par effectif de 40 personnes supplémentaires.

ART. 38.

Pour chaque établissement dépendant d'entreprises mentionnées aux 4° à 10° de l'article 2 du présent arrêté, le nombre de pharmaciens ou de vétérinaires assistants est fixé comme suit, en fonction de l'effectif du personnel, calculé dans les conditions prévues à l'article 39 ci-dessous :

- a) un pharmacien ou un vétérinaire assistant pour un effectif de 40 à 100 personnes ;
- b) un deuxième pharmacien ou vétérinaire assistant pour un effectif de 101 à 175 personnes ;
- c) un troisième pharmacien ou vétérinaire assistant pour un effectif de 176 à 275 personnes et ainsi de suite par effectif de 100 personnes supplémentaires.

ART. 39.

Pour le calcul de l'effectif des personnes mentionnées aux articles 37 et 38 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 ;
3. suivi des lots, traitement des réclamations, retraits et retours des produits.

ART. 40.

Lorsque pendant une période supérieure à un mois un pharmacien ou un vétérinaire assistant s'absente ou remplace le pharmacien ou le vétérinaire responsable, il doit être remplacé.

**SECTION V.
DU FONCTIONNEMENT**

ART. 41.

Sont réalisées sous la surveillance effective d'un pharmacien ou d'un vétérinaire régulièrement autorisé à pratiquer son art, qu'il s'agisse du responsable de l'établissement ou d'un assistant, les opérations suivantes :

- achat et contrôle des matières premières ;
- opérations de fabrication ;
- contrôle des médicaments vétérinaires terminés ;
- préparation des commandes ;
- magasinage, vente et délivrance de médicaments.

ART. 42.

Les établissements pharmaceutiques vétérinaires doivent fonctionner dans des conditions offrant toutes garanties pour la santé publique. Ils doivent posséder notamment :

- des locaux aménagés, agencés et entretenus en fonction des opérations qui y sont effectuées ;
- le matériel, les moyens et le personnel nécessaires à l'exercice de ces 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. 43.

Les établissements mentionnés à l'article 2 du présent arrêté ne peuvent sous traiter aucune des activités définies au même article, sous réserve des exceptions mentionnées ci-dessous :

1° les fabricants de médicaments vétérinaires mentionnés au 1° de l'article 2 du présent arrêté peuvent sous traiter une partie des opérations constitutives de la fabrication auprès d'autres fabricants de ces médicaments vétérinaires dans le cadre d'un contrat écrit qui fixe, conformément aux bonnes pratiques applicables à ces opérations, leurs obligations respectives ;

2° les fabricants et les importateurs de médicaments vétérinaires mentionnés aux 1° et 2° de l'article 2 du présent arrêté 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. 44.

Les établissements mentionnés à l'article 2 du présent arrêté prennent toutes les mesures nécessaires pour que le transport et la livraison des médicaments soient effectués dans des conditions garantissant leur bonne conservation, leur intégrité et leur sécurité.

Ils doivent être en mesure d'assurer la livraison de tout médicament vétérinaire effectivement mis sur le marché aux personnes et organismes qui relèvent du secteur de distribution dans lequel ils ont déclaré exercer leur activité. Les livraisons ne peuvent comporter que des produits correspondant aux droits respectifs de détention, d'utilisation ou de délivrance des personnes et organismes auxquels elles sont destinées.

**SECTION VI.
DE LA FABRICATION ET DE L'IMPORTATION**

ART. 45.

Les fabricants de médicaments vétérinaires mentionnés au 1° de l'article 2 du présent arrêté 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 vétérinaires faisant l'objet d'une autorisation de mise sur le marché 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 acceptées par l'autorité compétente désignée par l'ordonnance souveraine n° 15.713 du 3 mars 2003 relative à la mise sur le marché des médicaments vétérinaires. Ils sont tenus de réévaluer et, si nécessaire, de modifier leurs méthodes de fabrication en fonction des progrès scientifiques et techniques. Le cas échéant, le fabricant avise le titulaire de l'autorisation ou de l'enregistrement et, s'il est distinct, l'exploitant du médicament vétérinaire de ces modifications.

Lorsque des lots de médicaments vétérinaires bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché ou d'un enregistrement sont importés d'un Etat membre de la Communauté européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen, les compte rendus du contrôle correspondant à ces lots sont reconnus par l'autorité compétente mentionnée ci-dessus. Ces comptes rendus peuvent être détenus par l'établissement fabricant situé dans l'Etat

membre ou partie concerné, titulaire d'une autorisation de fabrication ou d'importation mentionnée à l'article 44 de la Directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires, qui peut également assurer le suivi des lots pour Monaco. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou de l'enregistrement tient l'autorité compétente précitée informée de l'identité du détenteur de ces comptes rendus.

Les dispositions du troisième alinéa ci-dessus sont applicables aux lots de médicaments vétérinaires destinés à être expérimentés sur l'animal importés d'un Etat membre de la Communauté européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen et fabriqués par un établissement autorisé au titre de l'article 44 de la Directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires.

Un arrêté ministériel fixe la liste des médicaments vétérinaires immunologiques mentionnés au 4° de l'article 3 de la Loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire dont une copie des comptes rendus de contrôle signés par le pharmacien ou le vétérinaire responsable doit être adressée à l'autorité compétente précitée lors de la mise en circulation de chaque lot.

ART. 46.

Chaque lot de médicaments vétérinaires bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché ou d'un enregistrement doit faire l'objet, à Monaco, du contrôle du produit fini lorsqu'il est importé

- d'un Etat non membre de la Communauté européenne et non partie à l'accord sur l'Espace économique européen ;

- ou 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 44 de la Directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires.

Ce contrôle est effectué par l'établissement pharmaceutique vétérinaire de l'importateur.

Lorsque ces médicaments bénéficient d'une autorisation de mise sur le marché ou d'un enregistrement, ce contrôle est celui prévu au dossier de cette autorisation de mise sur le marché ou de cet enregistrement.

L'établissement s'assure que ces médicaments vétérinaires 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 équivalentes à celles que prévoit l'article 24 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire.

Les dispositions de l'alinéa précédent sont applicables aux médicaments vétérinaires soumis à des essais cliniques importés dans les conditions mentionnées au premier alinéa.

ART. 47.

Tout fabricant et tout importateur de médicaments vétérinaires mentionnés aux 1° et 2° de l'article 2 du présent arrêté, doit avoir un ou plusieurs départements de contrôle de la qualité. Ce ou ces départements doivent être placés 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 articles de conditionnement ainsi que les contrôles des produits intermédiaires et finis.

ART. 48.

Tout établissement pharmaceutique vétérinaire assurant la fabrication de médicaments mentionnés au 1° de l'article 2 du présent arrêté doit disposer d'un système de documentation comportant les spécifications, les formules de fabrication, les procédures et les relevés, comptes rendus et enregistrements, couvrant les différentes opérations qu'il effectue.

Pour les médicaments vétérinaires autres que ceux soumis à des essais cliniques, les documents relatifs à chaque lot sont conservés par l'établissement pharmaceutique vétérinaire qui en assure la fabrication, pendant au moins un an après la date de péremption du lot concerné et pendant au moins cinq ans après sa libération.

Pour les médicaments vétérinaires soumis à des essais cliniques, les documents relatifs à chaque lot sont conservés par l'établissement pharmaceutique vétérinaire 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 vétérinaire, 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 vétérinaires assurant l'importation de médicaments vétérinaires dans les conditions mentionnées à l'article 46 doivent détenir ces documents et les conserver pendant les mêmes délais.

ART. 49.

Lorsque le pharmacien ou le vétérinaire responsable d'un fabricant, d'un importateur ou d'un exploitant de médicaments vétérinaires autres que ceux soumis à des essais cliniques a connaissance, après la commercialisation d'un lot de médicaments vétérinaires, 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.

SECTION VII.

DE LA DISTRIBUTION EN GROS DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES

ART. 50.

Tout établissement pharmaceutique vétérinaire d'une entreprise mentionnée 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 vétérinaire ;
- c) le numéro du lot de fabrication, la date de péremption ;
- d) la quantité reçue ou fournie ;
- e) les nom et adresse du fournisseur et du destinataire.

Ces informations peuvent être enregistrées par tout système approprié. Les systèmes d'enregistrement doivent permettre une édition immédiate à la demande des autorités de contrôle ; ces systèmes ne doivent permettre aucune modification des données après validation de leur enregistrement.

Les informations conservées ou enregistrées sont tenues pendant trois ans à la disposition des agents d'inspection, de la

Direction de l'Action Sanitaire et Sociale et de l'autorité compétente.

Tout établissement pharmaceutique vétérinaire mentionné au premier alinéa doit s'assurer que les personnes morales ou physiques destinataires de sa livraison sont habilitées à délivrer au détail des médicaments vétérinaires, conformément aux dispositions de l'article 29 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire.

ART. 51.

Toute entreprise mentionnée aux 5°, 7° et au 9° de l'article 2 du présent arrêté déclare au directeur de l'action sanitaire et sociale le territoire sur lequel chacun de ses établissements exerce son activité de distribution en gros. Cette déclaration est effectuée à l'occasion de l'ouverture de l'établissement ; elle est modifiée lors de tout changement de territoire de distribution.

Sur son territoire de distribution, chaque établissement pharmaceutique vétérinaire des entreprises mentionnées aux 5°, 7° et 9° de l'article précité doit être en mesure de satisfaire à tout moment, la consommation de sa clientèle habituelle durant au moins deux semaines et, en cas d'urgence, de livrer un médicament vétérinaire dans les 24 heures suivant la réception de la commande.

ART. 52.

Tout établissement pharmaceutique vétérinaire se livrant à la vente en gros, à la cession à titre gratuit ou à la distribution en gros de médicaments vétérinaires doit s'être doté d'un plan d'urgence qui garantit la mise en œuvre effective de tout retrait de lots de ces médicaments 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 vétérinaires soumis à des essais cliniques ou à la distribution d'aliments médicamenteux, dont le retrait est organisé par le fabricant ou l'importateur.

ART. 53.

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, les obligations respectives du dépositaire et de l'exploitant pour le compte duquel il agit. Ils ne peuvent distribuer que des lots de médicaments vétérinaires ayant fait l'objet d'une libération par le pharmacien ou le vétérinaire responsable de l'entreprise qui en assure la fabrication ou l'importation.

SECTION VIII.

DES DISPOSITIONS PARTICULIÈRES RELATIVES AUX ÉTABLISSEMENTS FABRIQUANT, IMPORTANT, DISTRIBUANT DES ALIMENTS MÉDICAMENTEUX

ART. 54.

Dans les établissements qui fabriquent, à l'exclusion de tous autres médicaments vétérinaires, des aliments médicamenteux à partir de prémélanges médicamenteux autorisés, la surveillance de la fabrication est assurée par un pharmacien ou un vétérinaire lié par convention à l'établissement.

Celui-ci procède, au moins deux fois par mois, à une visite des locaux de fabrication et au contrôle du registre de fabrication dont la tenue est obligatoire dans chaque établissement et sur lequel il appose son visa. Il vérifie que les délivrances d'aliments médicamenteux faites par l'établissement correspondent aux prescriptions vétérinaires qui sont tenues à sa disposition et propose toutes mesures d'amélioration qu'il juge utiles pour assurer de bonnes pratiques de fabrication.

Le pharmacien ou le vétérinaire chargé de la surveillance informe le directeur de l'action sanitaire et sociale des difficultés éventuellement rencontrées dans l'accomplissement de sa mission ainsi que des observations qu'il est appelé à formuler dans l'intérêt de la santé publique.

Le pharmacien ou le vétérinaire exerce au moins les attributions suivantes :

1° il est responsable de la qualité des aliments médicamenteux fabriqués, importés ou distribués par les établissements concernés ;

2° il organise et contrôle les activités de fabrication, d'importation ou de distribution mentionnées à l'article 2 du présent arrêté dans le respect des bonnes pratiques applicables à ces activités et assure la liaison avec la personne responsable de la pharmacovigilance, en application des dispositions de l'arrêté ministériel n° 2003-173 du 3 mars 2003 relatif à la pharmacovigilance vétérinaire, au sein des entreprises exploitant les prémélanges médicamenteux utilisés, ainsi qu'avec le pharmacien ou vétérinaire responsable de ces entreprises en ce qui concerne leur publicité ;

3° il contrôle les registres ou enregistrements prévus à l'article 56 ;

4° il vérifie le respect des conditions de délivrance prévues à l'article 32 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire ;

5° il organise un plan d'urgence pour le retrait des lots d'aliments médicamenteux ;

6° il propose toutes mesures d'amélioration qu'il juge utiles pour assurer la mise en œuvre des bonnes pratiques.

Pour l'exercice de ces attributions, le pharmacien ou le vétérinaire procède à des visites régulières dont la périodicité, qui doit être adaptée à la nature et à l'importance des opérations concernant les aliments médicamenteux, est fixée par les bonnes pratiques applicables à cette activité. Le pharmacien ou le vétérinaire mentionne les dates de ses visites ainsi que ses observations sur un registre coté et paraphé par le maire ou le commissaire de police, ou enregistre ces informations par tout système approprié. Les systèmes d'enregistrement doivent permettre une édition immédiate à la demande des autorités de contrôle ; ces systèmes ne doivent permettre aucune modification des données après validation de leur enregistrement.

Le pharmacien ou le vétérinaire fait part au Directeur de l'Action Sanitaire et Sociale ou aux agents chargés de l'inspection de l'établissement, des difficultés éventuellement rencontrées dans l'accomplissement de ses missions ainsi que des observations qu'il est appelé à formuler dans l'intérêt de la santé publique.

ART. 55.

I - Dans les établissements fabriquant des aliments médicamenteux, le pharmacien ou le vétérinaire responsable, ou le cas échéant, le pharmacien ou le vétérinaire mentionné à l'article 54, doit veiller à ce que :

1° seuls soient utilisés des prémélanges médicamenteux bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une autorisation temporaire d'utilisation, conformément aux conditions décrites par cette autorisation ;

2° l'aliment médicamenteux ne soit fabriqué qu'à partir d'un seul prémélange médicamenteux, à l'exception des aliments médicamenteux fabriqués, sous la responsabilité et sur prescription d'un vétérinaire, à partir de plus d'un prémélange médicamenteux lorsqu'aucun prémélange médicamenteux spécifique n'est disponible, dans des délais compatibles avec les nécessités thérapeutiques, pour la maladie à traiter ou à prévenir dans l'espèce considérée ;

3° l'aliment utilisé dans la fabrication d'aliments médicamenteux ne contienne pas le même antibiotique ou le même coccidiostatique en tant qu'additif que celui utilisé comme principe actif dans le prémélange médicamenteux et seuls soient utilisés des aliments ou des combinaisons de ceux-ci satisfaisant aux dispositions communautaires concernant les aliments pour animaux ;

4° l'aliment médicamenteux :

a) fasse l'objet de contrôles réguliers permettant de s'assurer de son homogénéité, de sa stabilité et de sa bonne conservation des ministres chargés de l'agriculture et de la santé ;

b) se conserve pendant la période couverte par la prescription ;

5° la composition de l'aliment médicamenteux permette d'administrer la dose journalière de substances médicamenteuses prescrite dans une quantité d'aliments correspondant au moins à la moitié de la ration alimentaire quotidienne des animaux traités et dans le cas de ruminants, correspondant au moins à la moitié des besoins journaliers en aliments complémentaires non minéraux.

II - Lorsque les aliments médicamenteux sont fabriqués en vue de la réalisation d'un essai clinique, cette fabrication est effectuée selon les indications du promoteur et, le responsable mentionné au I ci-dessus s'assure que les aliments médicamenteux ainsi fabriqués sont utilisés exclusivement dans le cadre de l'essai clinique.

ART. 56.

I - Dans les établissements autorisés à fabriquer et à importer des aliments médicamenteux, les renseignements suivants doivent être consignés :

1° la date de la fabrication, de l'importation, de la cession ou de la délivrance suivant le cas ;

2° la dénomination, la quantité et le numéro de lot du ou des prémélanges médicamenteux utilisés ;

3° la nature et la quantité des aliments utilisés ;

4° la dénomination commerciale ou à défaut la nature ainsi que la quantité d'aliment médicamenteux fabriqué, importé, détenu et cédé ;

5° le numéro de lot de l'aliment médicamenteux ;

6° selon le cas, le nom et l'adresse du vétérinaire qui a établi la prescription ainsi que le nom et l'adresse de l'éleveur ou du détenteur d'animaux destinataires de l'aliment médicamenteux ou, le nom et l'adresse du distributeur d'aliment médicamenteux auquel il a été cédé.

II - Dans les établissements autorisés à distribuer des aliments médicamenteux, les renseignements suivants doivent être consignés :

1° la date de l'acquisition, de la cession ou de la délivrance ;

2° la dénomination commerciale ou à défaut la nature ainsi que la quantité d'aliment médicamenteux acquis et cédé ;

3° le numéro de lot de l'aliment médicamenteux ;

4° le nom et l'adresse du fabricant ou du distributeur fournisseur des aliments médicamenteux ;

5° le nom et l'adresse du vétérinaire qui a établi la prescription ;

6° le nom et l'adresse de l'éleveur ou du détenteur d'animaux ou du distributeur destinataires des aliments médicamenteux.

III - Les renseignements mentionnés aux I et II doivent être, immédiatement après chaque opération, soit transcrits sur un

registre coté et paraphé par le maire ou le commissaire de police, soit enregistrés par tout système approprié. Les systèmes d'enregistrement doivent permettre une édition immédiate à la demande des autorités de contrôle ; ces systèmes ne doivent permettre aucune modification des données après validation de leur enregistrement.

Les registres, les enregistrements ainsi que les éditions papiers de ces enregistrements par périodes maximales d'un mois sont conservés pendant une durée de cinq ans et sont tenus à la disposition des autorités de contrôle pendant la durée prescrite.

ART. 57.

Les dispositions relatives à l'exercice à temps plein et au remplacement figurant aux articles 28 à 32 ne sont pas applicables au pharmacien ou au vétérinaire mentionné à l'article 54.

Toutefois, en cas d'absence ou d'empêchement, l'entreprise doit pourvoir au remplacement du pharmacien ou du vétérinaire par un pharmacien ou un vétérinaire lié par convention avec l'entreprise à ce titre.

En cas de décès ou de cessation définitive d'activité, en cas d'interdiction d'exercice du pharmacien ou du vétérinaire, l'entreprise procède immédiatement à la désignation d'un nouveau pharmacien ou vétérinaire.

ART. 58.

Toutes les dispositions nécessaires doivent être prises, afin d'éviter toute contamination par les aliments médicamenteux des autres catégories d'aliments ainsi que toute contamination des aliments médicamenteux à l'occasion des opérations de fabrication, d'importation, de distribution ou de transport.

ART. 59.

Les prémélanges médicamenteux et les aliments médicamenteux doivent être stockés dans des locaux fermés à clé ou des récipients hermétiques séparés par catégorie et spécialement conçus pour la conservation de ces produits.

ART. 60.

Lorsque les aliments médicamenteux sont cédés à un distributeur ou à un éleveur dans des emballages ou récipients fermés, le mode de fermeture de ces emballages ou récipients ne doit pas permettre une réutilisation après ouverture.

ART. 61.

L'utilisateur effectue la préparation extemporanée des aliments médicamenteux conformément aux bonnes pratiques applicables à cette activité.

L'aliment médicamenteux ne peut être préparé extemporanément qu'à partir d'un seul prémélange médicamenteux, à l'exception des aliments médicamenteux préparés extemporanément, sous la responsabilité et sur prescription d'un vétérinaire, à partir de plus d'un prémélange médicamenteux lorsqu'aucun prémélange médicamenteux spécifique n'est disponible, dans des délais compatibles avec les nécessités thérapeutiques, pour la maladie à traiter ou à prévenir dans l'espèce considérée.

Les renseignements suivants doivent être consignés :

a) la dénomination et la quantité de chaque prémélange reçu, le numéro de lot, le nom et l'adresse du fournisseur, ainsi que la date de réception.

b) la nature et la quantité des produits utilisés pour chaque préparation extemporanée ;

c) la nature, la quantité et la date des préparations extemporanées effectuées.

Ces renseignements doivent être, immédiatement après chaque opération, soit transcrits sur un registre coté et paraphé par le maire ou le commissaire de police, soit enregistrés par tout système approprié. Les systèmes d'enregistrement doivent permettre une édition immédiate à la demande des autorités de contrôle ; ces systèmes ne doivent permettre aucune modification des données après validation de leur enregistrement.

Les registres, les enregistrements ainsi que les éditions papiers de ces enregistrements par périodes maximales d'un mois sont conservés pendant une durée de cinq ans et sont tenus à la disposition des autorités de contrôle pendant la durée prescrite.

ART. 62.

Le pharmacien ou vétérinaire sous l'autorité duquel fonctionnent les installations destinées à la préparation extemporanée d'aliment médicamenteux :

a) assure les commandes de prémélanges médicamenteux pour chaque opération de préparation prescription auprès d'un exploitant, d'un dépositaire ou d'un distributeur en gros de prémélange médicamenteux ; la commande est accompagnée d'un exemplaire de la prescription ;

b) vérifie les conditions de préparation et de contrôle au regard des bonnes pratiques précitées ;

c) vérifie le respect des dispositions relatives à la composition, la prescription et à l'administration des aliments médicamenteux ;

d) contrôle les registres ou enregistrements prévus à l'article 61.

ART. 63.

Sont abrogés les articles premier à 15 de l'arrêté ministériel n° 81-477 du 29 septembre 1981 relatif à la pharmacie vétérinaire.

ART. 64.

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. LECLERCQ.

Arrêté Ministériel n° 2003-176 du 3 mars 2003 relatif à l'inspection des établissements pharmaceutiques vétérinaires.

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

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

Vu l'arrêté ministériel n° 81-477 du 29 septembre 1981 relatif à la pharmacie vétérinaire, modifié ;

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 vétérinaires, procèdent, selon une périodicité fixée par le Directeur de l'Action Sanitaire et Sociale, à l'inspection des établissements pharmaceutiques vétérinaires visés à l'article 17 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire.

Les pharmaciens inspecteurs s'assurent notamment que les établissements pharmaceutiques vétérinaires respectent les bonnes pratiques prévues à l'article 24 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire 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 ou au vétérinaire 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 43 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire, 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 médicaments vétérinaires.

ART. 3.

Seuls les inspecteurs nommés par arrêté ministériel en application de l'article 40 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire peuvent procéder à la recherche et au constat des infractions aux dispositions législatives et réglementaires relatives aux médicaments vétérinaires.

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.

Pour s'assurer de la conformité des médicaments vétérinaires à la formule déclarée, le Directeur de l'Action Sanitaire et Sociale peut faire procéder à des prélèvements d'échantillons par les

personnes mentionnées à l'article 40 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire.

Les prélèvements peuvent porter sur les médicaments et, si nécessaire, sur les matières premières, les produits intermédiaires ou les autres constituants.

ART. 7.

Tout prélèvement comporte deux échantillons. L'un est destiné à la Direction de l'Action Sanitaire et Sociale, l'autre est conservé par l'établissement pharmaceutique détenteur du stock, pour être éventuellement soumis à une analyse contradictoire.

ART. 8.

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. 9.

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. 10.

Les prélèvements sont effectués de manière à ce que les échantillons soient autant que possible identiques.

ART. 11.

Chaque échantillon correspond à la quantité minimale de chaque constituant du médicament vétérinaire et au nombre minimal d'unités de vente qu'il est nécessaire de prélever pour procéder utilement, en cas d'attribution de l'autorisation de mise sur le marché, à des contrôles postérieurs à la délivrance de cette autorisation par l'autorité compétente, qu'il s'agisse des constituants du médicament vétérinaire ou du produit fini.

Il est enfermé dans un sachet scellé et muni d'une étiquette précisant le nom du médicament ou du constituant prélevé, le numéro du lot de fabrication, les nom et adresse du détenteur du stock, la date du prélèvement, les nom et qualité de l'agent.

ART. 12.

Les prélèvements réalisés 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. 13.

Lorsque le propriétaire ou le détenteur du produit refuse de conserver l'échantillon qui lui revient en dépôt, conformément à l'article 7, 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. 14.

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

ART. 15.

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. 16.

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.

ART. 17.

Pour des raisons de santé publique, le Directeur de l'Action Sanitaire et Sociale peut exiger qu'une entreprise exploitant un médicament immunologique vétérinaire soumette à son contrôle des échantillons de chaque lot du produit fini et, si nécessaire, du produit en vrac avant son utilisation.

La Direction de l'Action Sanitaire et Sociale doit procéder aux contrôles dans un délai de soixante jours à compter de la réception des échantillons.

Ces contrôles ne peuvent être exigés dans le cas d'un lot provenant d'un Etat membre de la Communauté européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen, lorsque l'autorité compétente de cet Etat a déjà contrôlé ce lot et l'a déclaré conforme aux spécifications qu'elle a approuvées.

Cependant, dans la mesure où la différence des conditions sanitaires avec cet Etat membre le justifie, ces contrôles peuvent être maintenus après examen des comptes rendus de contrôle et notification à la Commission des Communautés européennes.

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

ART. 18.

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. 19.

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 au procureur général.

Sous-section 3 : Saisies

ART. 20.

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. 21.

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. 22.

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 s'il réclame une expertise contradictoire.

ART. 23.

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. 24.

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. 25.

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. 26.

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. 27.

Dans le cas prévu à l'article 14 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 24 du présent arrêté que du tiers prévu à l'article 27.

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. 28.

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

ART. 29.

Sont abrogés, en tant qu'ils concernent l'inspection des établissements pharmaceutiques vétérinaires, les articles premier et 2 ainsi que 8 à 33 de l'arrêté ministériel n° 81-475 du 29 septembre 1981 relatif à l'inspection des pharmacies et des industries pharmaceutiques, ainsi que les articles 33 et 34 de l'arrêté ministériel n° 81-477 du 29 septembre 1981 relatif à la pharmacie vétérinaire.

ART. 30.

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° 2003-177 du 3 mars 2003 relatif à la publicité des médicaments vétérinaires, des entreprises et établissements pharmaceutiques vétérinaires.

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

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

Vu l'arrêté ministériel n° 2003-170 du 3 mars 2003 fixant les conditions de mise sur le marché des médicaments vétérinaires ;

Vu l'arrêté ministériel n° 2003-173 du 3 mars 2003 relatif à la pharmacovigilance vétérinaire ;

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

Arrêtons :

SECTION I.

DES CONDITIONS DE LA PUBLICITÉ DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES

ARTICLE PREMIER.

La publicité en faveur des médicaments vétérinaires, définie à l'article 33 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire, obéit aux conditions ci-après.

ART. 2.

Est interdite toute publicité faite, sous quelque forme que ce soit, pour des médicaments vétérinaires dont la mise sur le marché n'a pas été autorisée.

ART. 3.

La publicité en faveur des médicaments vétérinaires n'est autorisée auprès des personnes physiques ou morales habilitées à distri-

buer des médicaments vétérinaires que pour les médicaments vétérinaires qu'elles sont autorisées à prescrire ou à délivrer.

ART. 4.

La publicité en faveur des médicaments vétérinaires auprès du public est autorisée. Elle est toutefois interdite pour les médicaments qui doivent être prescrits sur ordonnance en application de l'article 32 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire.

Sans préjudice des dispositions de l'article 35 de la loi précitée, la publicité ne doit jamais faire apparaître la consultation vétérinaire comme superflue, ni être assortie de promesses ou d'avantages de quelque nature que ce soit, ni utiliser des attestations ou des expertises.

ART. 5.

Toute publicité en faveur de médicaments vétérinaires doit comporter au moins les renseignements ci-après :

- a) le nom du médicament ;
- b) le nom et l'adresse du responsable de la mise sur le marché et, lorsque celui-ci ne fabrique pas le médicament, le nom et l'adresse du fabricant ;
- c) la composition quantitative en principes actifs ;
- d) le classement de la spécialité au regard du régime des substances vénéneuses ;
- e) le numéro et la date de l'autorisation de mise sur le marché ;
- f) les indications thérapeutiques, contre-indications et effets secondaires figurant à la décision d'autorisation de mise sur le marché ;
- g) toutes indications utiles sur la posologie selon les espèces animales auxquelles le médicament est destiné ;
- h) éventuellement, l'indication du temps d'attente ;
- i) les mentions imposées par la décision d'autorisation de mise sur le marché.

Lorsqu'une notice est jointe au conditionnement d'un médicament vétérinaire, elle ne doit concerner que ce médicament.

Les textes et documents publicitaires doivent obligatoirement faire l'objet d'un dépôt auprès du directeur de l'action sanitaire et sociale, par envoi recommandé, préalablement à leur diffusion.

ART. 6.

Est subordonnée à une autorisation préalable du Directeur de l'Action Sanitaire et Sociale, la publicité sous quelque forme que ce soit en faveur des médicaments présentés comme favorisant le diagnostic, la prévention ou le traitement des maladies contagieuses.

ART. 7.

Il est interdit au fabricant, au responsable de la mise sur le marché et au distributeur de médicaments vétérinaires de remettre directement ou indirectement aux utilisateurs et aux personnes habilitées à prescrire ou à délivrer des médicaments des primes, des objets ou produits quelconques ou de consentir des avantages matériels directs ou indirects autres que les conditions tarifaires autorisées.

Toutefois, sont autorisés les dons destinés à encourager la recherche et l'enseignement au profit d'établissements publics ou

de fondations, sous réserve de déclaration préalable au Directeur de l'Action Sanitaire et Sociale.

ART. 8.

Les fabricants, les responsables de la mise sur le marché, les grossistes ou les dépositaires ne peuvent délivrer d'échantillons qu'aux seuls docteurs vétérinaires qui en font la demande écrite.

SECTION II.

DE LA PUBLICITÉ EN FAVEUR DES ENTREPRISES ET ÉTABLISSEMENTS PHARMACEUTIQUES VÉTÉRINAIRES

ART. 9.

Sous réserve de l'application de l'alinéa 2 de l'article 7 du présent arrêté, la publicité en faveur des entreprises et établissements pharmaceutiques vétérinaires 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. 10.

Les entreprises et établissements pharmaceutiques vétérinaires 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. 11.

Lorsqu'une publicité en faveur d'une entreprise ou d'un établissement pharmaceutique vétérinaire 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, qui n'ont pas pour objet la promotion d'un médicament.

SECTION III.

DE LA SUSPENSION OU DE L'INTERDICTION DE LA DIFFUSION DE LA PUBLICITÉ

ART. 12.

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 médicaments vétérinaires tel qu'il ressort de l'arrêté ministériel n° 2003-173 du 3 mars 2003 relatif à la pharmacovigilance vétérinaire.

ART. 13.

Est abrogé l'arrêté ministériel n° 81-478 du 29 septembre 1981 relatif à la publicité concernant les médicaments et l'exercice de la pharmacie.

ART. 14.

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° 2003-178 du 3 mars 2003 fixant les conditions d'importation et d'exportation des médicaments vétérinaires.

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

Vu l'ordonnance souveraine n° 15.713 du 3 mars 2003 relative à la mise sur le marché des médicaments vétérinaires ;

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 vétérinaire 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 9, 12 et 15 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire, 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 vétérinaires 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 vétérinaires 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 vétérinaire 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 vétérinaire qu'en quantité compatible avec un usage thérapeutique pour leur animal de compagnie 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 vétérinaire ;
- c) les dénomination, composition, forme pharmaceutique, dosage et voie d'administration du médicament vétérinaire ;
- d) les quantités importées.

ART. 6.

Toute demande d'autorisation d'importation est encore accompagnée :

- 1) pour les médicaments vétérinaires importés en vue d'une expérimentation, de la déclaration adressée par le promoteur au Directeur de l'Action Sanitaire et Sociale dans le cadre de la déclaration de la recherche, conformément aux dispositions de l'arrêté ministériel n° 2003-174 du 3 mars 2003 fixant les conditions d'expérimentation des médicaments vétérinaires ;
- 2) pour les médicaments vétérinaires importés en vue d'études analytiques, pharmacologiques ou toxicologiques, d'une lettre de l'importateur justifiant leur utilisation ;
- 3) pour les médicaments vétérinaires mentionnés à l'article 12 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire, d'une

copie de l'autorisation temporaire d'utilisation ou de la demande tendant à l'obtention de cette autorisation ;

4) pour un médicament vétérinaire 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 vétérinaire, délivrée par l'autorité compétente désignée par l'ordonnance souveraine n° 15.713 du 3 mars 2003 relative à la mise sur le marché des médicaments vétérinaires, 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 23 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire sont délivrés par le Directeur de l'Action Sanitaire et Sociale. Leur durée de validité est de trois ans.

ART. 9.

Lorsqu'en application de l'article 48 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire, le Directeur de l'Action Sanitaire et Sociale envisage d'interdire l'exportation d'un médicament vétérinaire, il notifie au préalable son intention et ses motifs à l'établissement pharmaceutique vétérinaire effectuant l'exportation.

L'établissement pharmaceutique précité 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 vétérinaire est interdite en application des dispositions mentionnées au premier tiret du premier alinéa de l'article 47 de la loi n° 1.257 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 deuxième alinéa de l'article 23 de la loi n° 1.257 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 vétérinaire, 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 vétérinaire ;
- 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 des médicaments vétérinaires :

- 1) classés comme stupéfiants ou auxquels la réglementation des stupéfiants s'applique en tout ou en partie ;
- 2) 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° 2003-179 du 3 mars 2003 fixant les conditions de préparation extemporanée des aliments médicamenteux.

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

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

Arrêtons :

ARTICLE PREMIER.

La préparation extemporanée des aliments médicamenteux est effectuée par un pharmacien ou un vétérinaire tels que désignés par la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire, au moyen d'installations dont dispose l'utilisateur.

ART. 2.

En vue de la préparation extemporanée des aliments médicamenteux, l'utilisateur doit disposer d'installations adaptées à cet usage, ayant reçu un agrément administratif préalable délivré par arrêté ministériel.

ART. 3.

L'agrément visé à l'article 2 ci-dessus est accordé aux installations permettant, dans les conditions de fonctionnement prévues par le constructeur, la réalisation d'un mélange homogène et l'élimination complète des lots préparés.

Les modalités de présentation et d'instruction des demandes ainsi que les spécifications techniques auxquelles doivent répondre les installations pour obtenir l'agrément précité sont définies ci-après.

ART. 4.

Pour obtenir l'agrément de leurs installations en vue de la fabrication extemporanée des aliments médicamenteux, les utilisateurs doivent justifier que celles-ci peuvent réaliser, dans les conditions normales de fonctionnement, un mélange homogène d'un prémélange médicamenteux autorisé, destiné à être incorporé à 0,5 p. 100 minimum dans l'aliment, sans que, à ce taux de 0,5 p. 100, aucune valeur de prélèvement ne soit inférieure à 0,45 p. 100 ou supérieure à 55 p. 100 pour plusieurs prélèvements (au minimum dix), pris à intervalle régulier au terme d'une fabrication.

ART. 5.

La preuve de la conformité de l'installation aux spécifications techniques prévues à l'article 4 ci-dessus incombe à celui qui demande l'agrément de son installation.

Elle peut être apportée soit par la fourniture des preuves de contrôles mises en œuvre par l'installateur lorsqu'il a été procédé à de tels contrôles, soit par la mise en œuvre d'un test simple selon les modalités définies à l'article 4 précité. Le compte rendu et les résultats d'épreuve sont joints à la demande d'agrément.

ART. 6.

Lors du contrôle des installations destinées à la fabrication des aliments médicamenteux, l'exactitude des matériels de pesage doit avoir été vérifiée.

ART. 7.

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° 2003-180 du 3 mars 2003 portant interdiction de la fabrication, de l'exécution, de la prescription, de la délivrance et de l'administration à des animaux des préparations extemporanées vétérinaires et des autovaccins à usage vétérinaire contenant certains éthers de glycol ou à base de produits d'origine bovine, ovine ou caprine.

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

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

Arrêtons :

ARTICLE PREMIER.

La préparation, la mise sur le marché, la prescription, la délivrance et l'administration des autovaccins à usage vétérinaire définis au 5° de l'article 3 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire destinés aux bovins, ovins ou caprins, à base de produits d'origine bovine, ovine ou caprine, à l'exception de ceux qui répondent aux exigences de la pharmacopée sur les encéphalopathies spongiformes transmissibles, sont interdites.

ART. 2.

Sont également interdites, la fabrication ou l'exécution, la prescription, la délivrance et l'administration à des animaux des préparations extemporanées vétérinaires définies au 9° de l'article 3 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire et des autovaccins à usage vétérinaire définis au 5° du même article contenant les éthers de glycol suivants :

- 2-éthoxyéthanol, éther monoéthylique d'éthylène-glycol, éthylglycol (CAS n° 110-80-5) ;
- 2-méthoxyéthanol, éther monoéthylique d'éthylène-glycol, méthylglycol (CAS n° 109-86-4) ;
- acétate de 2-éthoxyéthyle, acétate d'éthylglycol, acétate d'éther monométhylique d'éthylène-glycol (CAS n° 111-15-9) ;
- acétate de 2-méthoxyéthyle, acétate de méthylglycol, acétate d'éther monométhylique d'éthylène-glycol (CAS n° 110-49-6).

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 trois mars deux mille trois.

Le Ministre d'État,
P. LECLERCQ.

Arrêté Ministériel n° 2003-181 du 3 mars 2003 fixant les conditions de formation des personnes qui font de l'information par démarchage ou de la prospection pour les médicaments.

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° 2003-166 du 3 mars 2003 relatif à la publicité des médicaments à usage humain, des officines et des entreprises et établissements pharmaceutiques ;

Vu l'arrêté ministériel n° 2003-177 du 3 mars 2003 relatif à la publicité des médicaments vétérinaires, des entreprises et établissements pharmaceutiques vétérinaires ;

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

Arrêtons :

ARTICLE PREMIER.

Les personnes visées à l'article 26 de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain et à l'article 38 de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire qui font de l'information par démarchage ou de la prospection pour des médicaments doivent posséder des connaissances scientifiques suffisantes, attestées par l'un des diplômes, titres ou certificats français suivants :

- 1° le titre de visiteur médical ;
- 2° le diplôme d'Etat de docteur en médecine ;
- 3° le diplôme d'Etat de docteur en pharmacie ou de pharmacien ;
- 4° le diplôme d'Etat de docteur en chirurgie dentaire ou de chirurgien-dentiste ;
- 5° le diplôme d'Etat de docteur vétérinaire, le diplôme d'Etat de vétérinaire ;
- 6° le diplôme d'Etat de sage-femme ;
- 7° le diplôme d'Etat d'infirmier ou d'infirmière ;
- 8° le diplôme d'Etat de masseur-kinésithérapeute ;
- 9° le diplôme d'Etat de pédicure-podologue ;
- 10° le certificat de capacité d'orthophoniste ou l'un des diplômes ou attestations d'études d'orthophonie ;
- 11° le certificat de capacité d'orthoptiste ;
- 12° le diplôme d'Etat d'ergothérapeute ;
- 13° le diplôme d'Etat de psychomotricien ;
- 14° le diplôme d'Etat de manipulateur d'électroradiologie médicale, le brevet de technicien supérieur d'électroradiologie médicale ou le diplôme de technicien supérieur en imagerie médicale et radiologie thérapeutique ;
- 15° le diplôme d'Etat d'audioprothésiste ;
- 16° le brevet de technicien supérieur diététique ou le diplôme universitaire de technologie (spécialité Biologique appliquée, option Diététique) ;
- 17° l'un des titres ou diplômes sanctionnant au moins deux années d'études post-secondaires nécessaires à agir en qualité de technicien dans un laboratoire d'analyses de biologie médicale ;

18° le diplôme de biologie et de biochimie, à compter de la licence, délivré par les universités françaises ;

19° l'un des diplômes universitaires scientifiques et techniques suivants :

– le diplôme d'études universitaires scientifiques et techniques de délégué médical délivré par l'Université Clermont-Ferrand-I ;

– le diplôme d'études universitaires scientifiques et techniques de délégué médico-pharmaceutique délivré par l'Université Montpellier-I ;

– le diplôme d'études universitaires scientifiques et techniques de délégué à l'information médicale délivré par l'Université Nancy-I ;

– le diplôme d'études universitaires scientifiques et techniques de délégué médical délivré par l'Université de Poitiers ;

– le diplôme d'études universitaires scientifiques et techniques de visiteur et informateur médical délivré par l'Université de Besançon ;

– le diplôme d'études universitaires scientifiques et techniques de visiteur médical délivré par l'Université de Limoges ;

– le diplôme d'études universitaires scientifiques et techniques de visiteur médical délivré par l'Université de Bordeaux-II ;

– le diplôme d'études universitaires scientifiques et techniques de visiteur médical délivré par l'Université de Dijon ;

20° l'un des diplômes d'université suivants :

– le diplôme d'université de délégué à l'information médicale délivré par l'Université de Brest ;

– le diplôme d'université de délégué médical délivré par l'Université Lille-II ;

– le diplôme d'université de formation à la visite médicale délivré par l'Université Strasbourg-I ;

– le diplôme d'université de délégué à l'information médicale délivré par l'Université de Saint-Etienne ;

– le diplôme d'université de visiteur médical délivré par l'Université Lyon-I ;

– le diplôme d'université de visiteur médical délivré par l'Université Paris-XI ;

– le diplôme d'université de délégué médical délivré par l'Université Aix-Marseille-II ;

– le diplôme d'université de délégué médical délivré par l'Université de Toulouse-III.

ART. 2.

Attestent de connaissance scientifiques suffisantes pour faire de l'information par démarchage ou de la prospection pour des médicaments, les autorisations d'exercice de la profession de pédicure-podologue, de masseur-kinésithérapeute, d'orthophoniste, d'orthoptiste, d'ergothérapeute, de psychomotricien, d'audioprothésiste, de manipulateur d'électroradiologie médicale ou de technicien de laboratoire d'analyses de biologie médicale délivrées aux personnes qui ne possèdent pas l'un des diplômes mentionnés à l'article premier du présent arrêté mais qui sont titulaires d'un diplôme, titre ou certificat permettant l'exercice des professions précitées.

ART. 3.

Les diplômes, titres ou certificats délivrés par un Etat membre de la Communauté européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen, ainsi que les diplômes, titres ou certificats délivrés par un Etat tiers à la Communauté européenne ou non partie à l'accord sur l'Espace économique européen, admis en équivalence par le Ministre d'Etat à l'un des diplômes, titres ou certificats mentionnés aux articles premier et 2 du présent arrêté, attestent qualification des personnes titulaires de ces diplômes, titres ou certificats pour exercer respectivement les activités mentionnées aux articles premier et 2 ci-dessus.

ART. 4.

Par dérogation aux dispositions des articles premier, 2 et 3 ci-dessus, les personnes responsables des activités visées dans ces articles, en exercice au jour de la publication de la loi n° 1.254 du 12 juillet 2002 sur le médicament à usage humain et de la loi n° 1.257 du 12 juillet 2002 sur le médicament vétérinaire et non titulaires des diplômes, titres ou certificats, mentionnées dans ces articles, sont exonérées de l'obligation de possession des diplômes, titres ou certificats précités.

ART. 5.

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. LECLERCQ.

Arrêté Ministériel n° 2003-199 du 13 mars 2003 portant autorisation et approbation des statuts de la société anonyme monégasque dénommée : "OCEANCO S.A.M."

NOUS, Ministre d'Etat de la Principauté,

Vu la demande aux fins d'autorisation et d'approbation des statuts de la société anonyme monégasque dénommée "OCEANCO S.A.M.", présentée par le fondateur ;

Vu l'acte en brevet contenant les statuts de ladite société au capital de 150.000 euros, divisé en 1.000 actions de 150 euros chacune, reçu par M^e H. REY, notaire, le 6 décembre 2002 ;

Vu l'ordonnance du 5 mars 1895, modifiée par les ordonnances des 17 septembre 1907, 10 juin 1909, par les lois n° 71 du 3 janvier 1924, n° 216 du 27 février 1936 et par les ordonnances-lois n° 340 du 11 mars 1942 et n° 342 du 25 mars 1942 ;

Vu la loi n° 408 du 20 janvier 1945 complétant l'ordonnance du 5 mars 1895, notamment en ce qui concerne la nomination, les attributions et la responsabilité des Commissaires aux Comptes, modifiée par la loi n° 1.208 du 24 décembre 1998 ;

Vu l'ordonnance souveraine n° 3.167 du 29 janvier 1946 réglant l'établissement du bilan des sociétés anonymes et en commandite par actions ;

Vu la délibération du Conseil de Gouvernement en date du 27 février 2003 ;

Arrêtons :

ARTICLE PREMIER.

La société anonyme monégasque dénommée "OCEANCO S.A.M." est autorisée.

ART. 2.

Sont approuvés les statuts de la société tels qu'ils résultent de l'acte en brevet en date du 6 décembre 2002.

ART. 3.

Lesdits statuts devront être publiés intégralement dans le "Journal de Monaco", dans les délais et après accomplissement des formalités prévues par les lois n° 71 du 3 janvier 1924, n° 216 du 27 février 1936 et par l'ordonnance-loi n° 340 du 11 mars 1942.

ART. 4.

Toute modification aux statuts susvisés devra être soumise à l'approbation du Gouvernement.

ART. 5.

En application des prescriptions édictées par l'article 32 de l'ordonnance du 6 juin 1867 sur la police générale concernant les établissements dangereux, insalubres et incommodes, et par l'article 4 de la loi n° 537 du 12 mai 1951 relative à l'Inspection du travail, le président du Conseil d'Administration est tenu de solliciter du Gouvernement les autorisations prévues, préalablement à l'exercice de toute activité commerciale et industrielle dans les locaux que la société se propose d'utiliser.

Les mêmes formalités devront être accomplies à l'occasion de tout transfert, transformation, extension, aménagement.

ART. 6.

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 treize mars deux mille trois.

Le Ministre d'Etat,
P. LECLERCQ.

Arrêté Ministériel n° 2003-200 du 13 mars 2003 autorisant la modification des statuts de la société anonyme monégasque dénommée "S.A. ANTONI ET CIE".

NOUS, Ministre d'Etat de la Principauté,

Vu la demande présentée par les dirigeants de la société anonyme monégasque dénommée "S.A. ANTONI ET CIE" 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 25 novembre 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 27 février 2003 ;

Arrêtons :

ARTICLE PREMIER.

Est autorisée la modification :

– de l'article 3 des statuts (objet social) ;

résultant des résolutions adoptées par l'assemblée générale extraordinaire tenue le 25 novembre 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 treize mars deux mille trois.

Le Ministre d'Etat,
P. LECLERCQ.

Arrêté Ministériel n° 2003-201 du 13 mars 2003 autorisant la modification des statuts de la société anonyme monégasque dénommée "S.A.M. PLASCOPAR".

NOUS, Ministre d'Etat de la Principauté,

Vu la demande présentée par les dirigeants de la société anonyme monégasque dénommée "S.A.M. PLASCOPAR" 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 décembre 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 27 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 228.000 euros à celle de 319.200 euros ;

résultant des résolutions adoptées par l'assemblée générale extraordinaire tenue le 23 décembre 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 treize mars deux mille trois.

Le Ministre d'Etat,
P. LECLERCQ.

Arrêté Ministériel n° 2003-202 du 13 mars 2003 portant approbation des statuts du syndicat dénommé "Syndicat des Personnels du Contrôle et de la Sécurité de la Société des Bains de Mer".

Nous, Ministre d'Etat de la Principauté,

Vu l'ordonnance-loi n° 399 du 6 octobre 1944 autorisant la création de syndicats professionnels, modifiée ;

Vu l'ordonnance souveraine n° 2.942 du 4 décembre 1944 portant règlement de la formation et du fonctionnement des syndicats, modifiée ;

Vu la demande aux fins d'approbation des statuts du "Syndicat des Personnels du Contrôle et de la Sécurité de la Société des Bains de Mer" déposée le 5 décembre 2002 ;

Vu la délibération du Conseil de Gouvernement en date du 27 février 2003 ;

Arrêtons :

ARTICLE PREMIER.

Les statuts du syndicat dénommé "Syndicat des Personnels du Contrôle et de la Sécurité de la Société des Bains de Mer" tels qu'ils ont été déposés à la Direction du Travail et des Affaires Sociales, sont approuvés.

ART. 2.

Toute modification auxdits statuts devra être soumise à l'approbation du Gouvernement.

ART. 3.

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 treize mars deux mille trois.

Le Ministre d'Etat,
P. LECLERCQ.

Arrêté Ministériel n° 2003-203 du 13 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° 14.485 du 25 mai 2000 portant nomination d'un Administrateur Principal au Ministère d'Etat (Département des Finances et de l'Economie) ;

Vu l'arrêté ministériel n° 2002-202 du 21 mars 2002 maintenant, sur sa demande, une fonctionnaire en position de détachement ;

Vu la délibération du Conseil de Gouvernement en date du 27 février 2003 ;

Arrêtons :

ARTICLE PREMIER.

Mme Laurence GARINO, Administrateur Principal au Ministère d'Etat (Département des Finances et de l'Economie), est maintenue, sur sa demande, en position de détachement, auprès de la S.A.M. d'Exploitation du Grimaldi Forum, 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 treize mars deux mille trois.

Le Ministre d'Etat,
P. LECLERCQ.

Arrêté Ministériel n° 2003-204 du 14 mars 2003 réglant la circulation et le stationnement des véhicules à l'occasion de la rencontre organisée par le Monaco Prestige Tuning Club les 19 et 20 avril 2003.

Nous, Ministre d'Etat de la Principauté,

Vu l'ordonnance du 6 juin 1867 sur la police générale, modifiée ;

Vu la loi n° 124 du 15 janvier 1930 sur la délimitation du Domaine Public ;

Vu l'ordonnance souveraine n° 1.691 du 17 décembre 1957 portant réglementation de la police de circulation (Code de la Route), modifiée ;

Vu l'ordonnance souveraine n° 5.099 du 15 février 1973 réglementant l'utilisation du port, des quais et des dépendances portuaires, modifiée ;

Vu l'arrêté ministériel n° 94-539 du 12 décembre 1994, réglementant la circulation et le stationnement des véhicules ainsi que le stationnement des bateaux et engins de mer sur les quais et dépendances du port, modifié ;

Vu la délibération du Conseil de Gouvernement en date du 13 mars 2003 ;

Arrêtons :

ARTICLE PREMIER.

A l'occasion du rassemblement organisé par le Monaco Prestige Tuning Club, le stationnement des véhicules autres que ceux nécessaires aux différentes opérations prévues par le Comité d'Organisation est interdit, sur le Parking de la Route de la Piscine (Darse Nord), les 19 et 20 avril 2003.

ART. 2.

A l'occasion de ce rassemblement, les 19 et 20 avril 2003 :

- un sens unique de circulation est instauré sur le Quai des Etats-Unis depuis la zone du quai à accès réglementé jusqu'au Quai Albert 1er et ce, dans ce sens ;
- un sens unique de circulation est instauré sur la Route de la Piscine, depuis son intersection avec le Quai des Etats-Unis jusqu'au Stade Nautique Rainier III et ce, dans ce sens.

ART. 3.

Toute infraction au présent arrêté sera constatée et poursuivie conformément à la loi.

ART. 4.

Le Conseiller de Gouvernement pour l'Intérieur et le Conseiller de Gouvernement pour les Travaux Publics et les Affaires Sociales sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté.

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

Le Ministre d'Etat,
P. LECLERCO.

Arrêté Ministériel n° 2003-205 du 14 mars 2003 portant ouverture d'un concours en vue du recrutement d'un Commis comptable à la Trésorerie Générale des Finances.

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 la délibération du Conseil de Gouvernement en date du 13 mars 2003 ;

Arrêtons :

ARTICLE PREMIER.

Il est ouvert un concours en vue du recrutement d'un Commis comptable à la Trésorerie Générale des Finances (catégorie B - indices majorés extrêmes 285/375).

ART. 2.

Les candidats à cet emploi devront satisfaire aux conditions suivantes :

- être de nationalité monégasque ;
- être âgé de 21 ans au moins ;
- être titulaire d'un baccalauréat ;
- posséder une expérience professionnelle d'une année minimum.

ART. 3.

Les candidats devront adresser à la Direction de la Fonction Publique et des Ressources Humaines, dans un délai de dix jours, à compter de la publication du présent arrêté, un dossier comprenant :

- une demande sur timbre,
- deux extraits de leur acte de naissance,
- un extrait du casier judiciaire,
- un certificat de nationalité,
- une copie certifiée conforme des titres et références présentés.

ART. 4.

Le concours aura lieu sur titres et références.

ART. 5.

Le jury de concours sera composé comme suit :

Le Directeur de la Fonction Publique et des Ressources Humaines ou son représentant, Président ;

M. Georges LISIMACHIO, Directeur Général du Département des Finances et de l'Economie ;

Mme Sophie THEVENOUX, Directeur du Budget et du Trésor,

M. Yvon BERTRAND, Trésorier des Finances ;

M. Jacques PASTOR, représentant les fonctionnaires auprès de la Commission Paritaire compétente,

ou M. Patrick LAVAGNA, suppléant.

ART. 6.

Le recrutement du candidat retenu s'effectuera dans le cadre des dispositions de la loi n° 975 du 12 juillet 1975, susvisée.

ART. 7.

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 quatorze mars deux mille trois.

Le Ministre d'Etat,
P. LECLERCO.

Arrêté Ministériel n° 2003-206 du 18 mars 2003 interdisant à l'établissement dénommé "Black Diamond" de se livrer à une activité de restauration.

NOUS, Ministre d'Etat de la Principauté,

Vu l'ordonnance du 6 juin 1867 sur la Police Générale et notamment son article 95 ;

Vu l'arrêté municipal n° 80-68 du 4 décembre 1980 prescrivant des mesures d'hygiène applicables aux locaux où se préparent des produits alimentaires destinés à la consommation humaine ;

Vu la délibération du Conseil de Gouvernement en date du 13 mars 2003 ;

Arrêtons :

ARTICLE PREMIER.

Il est interdit jusqu'à nouvel ordre, à l'établissement dénommé "Black Diamond" sis 11, avenue Princesse Grace, de se livrer à toute activité de restauration, à compter de la notification du présent arrêté.

ART. 2.

La reprise de l'exploitation ne pourra être effective qu'après que les services administratifs compétents auront constaté le respect par cet établissement des règles d'hygiène publique prescrites par les Lois et Règlements en vigueur.

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 dix-huit mars deux mille trois.

Le Ministre d'Etat,
P. LECLERCO.

Arrêté Ministériel n° 2003-207 du 19 mars 2003 autorisant la modification des statuts de la société anonyme monégasque dénommée "SOCIETE ANONYME DES BAINS DE MER ET DU CERCLE DES ETRANGERS A MONACO".

NOUS, Ministre d'Etat de la Principauté,

Vu la demande présentée par les dirigeants de la société anonyme monégasque dénommée "SOCIETE ANONYME DES BAINS DE MER ET DU CERCLE DES ETRANGERS A MONACO" 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 17 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 5 mars 2003 ;

Arrêtons :

ARTICLE PREMIER.

Sont autorisées les modifications de :

- l'article 2 des statuts (Objet Social) ;
- l'article 3 des statuts (Durée de la Société) ;
- l'article 50 des statuts (Dissolution - Liquidation) ;

résultant des résolutions adoptées par l'assemblée générale extraordinaire tenue le 17 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 dix-neuf mars deux mille trois.

Le Ministre d'Etat,
P. LECLERCO.

ARRÊTÉ MUNICIPAL

Arrêté Municipal n° 2003-025 du 19 mars 2003 réglementant la circulation des piétons sur une partie de la voie publique à l'occasion d'une épreuve sportive (Quai Albert 1^{er}).

NOUS, Maire de la Ville de Monaco,

Vu la loi n° 959 du 24 juillet 1974 sur l'organisation communale ;

Vu la loi n° 124 du 15 janvier 1930 sur la délimitation du domaine ;

Vu l'arrêté municipal n° 2002-57, relatif à la sécurité du Quai Albert 1^{er} ;

Arrêtons :

ARTICLE PREMIER.

Le dimanche 23 mars 2003, de 8 heures à 12 heures et de 14 heures à 18 heures, à l'occasion d'épreuves cyclistes organisées par l'Union Cycliste de Monaco, la circulation des piétons est interdite sur le Quai Albert 1^{er}.

ART. 2.

Toute infraction au présent arrêté sera constatée et poursuivie conformément à la loi.

ART. 3.

Une ampliation du présent arrêté, en date du 19 mars 2003, a été transmise à S.E.M. le Ministre d'Etat.

Monaco, le 19 mars 2003.

Le Maire,
A.-M. CAMPORA.

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.

Direction de la Fonction Publique et des Ressources Humaines.

Pour les conditions d'envoi des dossiers, se reporter aux indications figurant in fine de l'avis de recrutement.

Avis de recrutement n° 2003-30 d'un Technicien en micro-informatique au Service Informatique.

La Direction de la Fonction Publique et des Ressources Humaines fait savoir qu'un poste de Technicien en micro-informatique va être vacant au Service Informatique, pour une durée déterminée ; la période d'essai étant de trois mois.

L'échelle indiciaire afférente à la fonction a pour indices majorés extrêmes 320/410.

Les conditions à remplir sont les suivantes :

- être titulaire d'un diplôme de premier cycle en informatique ;
- présenter une expérience professionnelle en informatique ;
- posséder une bonne connaissance des logiciels d'administration des serveurs Window NT, Lotus Notes et des outils bureautiques Microsoft Office, messagerie Lotus Notes ;
- avoir une pratique des langages de développement Lotus Script, Visual Basic, Access et Java.

Avis de recrutement n° 2003-31 d'un Chef de section au Service des Travaux Publics.

La Direction de la Fonction Publique et des Ressources Humaines fait savoir qu'un poste de Chef de section sera vacant au Service des Travaux Publics, pour une durée déterminée ; la période d'essai étant de six mois.

L'échelle indiciaire afférente à la fonction a pour indices majorés extrêmes 452/582.

Les conditions à remplir sont les suivantes :

- être âgé de 35 ans au moins ;
- être titulaire d'un diplôme d'Ingénieur ;
- posséder des références en matière de conduite d'importants chantiers de bâtiments, tant sur le plan technique que financier, principalement dans les domaines suivants :
 - ouvrage d'art en béton armé,
 - génie civil,
 - équipements techniques,
 - lots architecturaux,
 - V.R.D.
- justifier d'une expérience professionnelle dans un service de l'Administration, notamment en qualité de collaborateur à la Maîtrise d'Ouvrage ;
- maîtriser l'utilisation d'outils informatiques de gestion et de planification.

Avis de recrutement n° 2003-33 d'un(e) Infirmier(ère) au poste de secours de la Plage du Larvotto.

La Direction de la Fonction Publique et des Ressources Humaines fait savoir qu'il va être procédé au recrutement d'un(e) Infirmier(ère) au poste de secours de la plage du Larvotto, du 15 mai au 15 septembre 2003 inclus.

L'échelle indiciaire afférente à la fonction a pour indices majorés extrêmes 302/472.

Les conditions à remplir sont les suivantes :

- être titulaire du Diplôme d'Etat d'Infirmier(ère) ;
- assurer un service notamment les samedis, dimanches et jours fériés.

Avis de recrutement n° 2003-34 d'un Agent d'accueil au Service des Parkings Publics.

La Direction de la Fonction Publique et des Ressources Humaines fait savoir qu'il va être procédé au recrutement d'un Agent d'accueil au Service des Parkings Publics, pour une durée déterminée. La période d'essai sera de trois mois.

L'échelle indiciaire afférente à la fonction a pour indices majorés extrêmes 232/318.

La fonction afférente à l'emploi consiste notamment à assurer la surveillance des parkings, y compris la nuit, les dimanches et jours fériés.

Les conditions à remplir sont les suivantes :

- être âgé de 21 ans au moins,
- être titulaire du permis de conduire de la catégorie "B" (véhicules de tourisme) ;
- justifier des rudiments d'une langue étrangère (anglais, allemand, italien) ;
- justifier d'une expérience en matière de gardiennage de parking.

Avis de recrutement n° 2003-35 d'un Agent d'accueil au Service des Parkings Publics.

La Direction de la Fonction Publique et des Ressources Humaines fait savoir qu'il va être procédé au recrutement d'un Agent d'accueil au Service des Parkings Publics, pour une durée déterminée, à compter du 1^{er} août 2003. La période d'essai sera de trois mois.

L'échelle indiciaire afférente à la fonction a pour indices majorés extrêmes 232/318.

La fonction afférente à l'emploi consiste notamment à assurer la surveillance des parkings, y compris la nuit, les dimanches et jours fériés.

Les conditions à remplir sont les suivantes :

- être âgé de 21 ans au moins,
- être titulaire du permis de conduire de la catégorie "B" (véhicules de tourisme) ;
- justifier des rudiments d'une langue étrangère (anglais, allemand, italien) ;
- justifier d'une expérience en matière de gardiennage de parking.

Avis de recrutement n° 2003-36 de treize Manoeuvres saisonniers au Service de l'Aménagement Urbain.

La Direction de la Fonction Publique et des Ressources Humaines fait savoir que treize postes de Manoeuvres saisonniers seront vacants à la Division Jardins du Service de l'Aménagement Urbain.

La durée de l'engagement sera du 1^{er} juillet au 31 octobre 2003; la période d'essai étant d'un mois.

L'échelle indiciaire afférente à la fonction a pour indices majorés extrêmes 213/296.

Les conditions à remplir sont les suivantes :

- être âgé de 50 ans au plus ;
- posséder un CAP Agricole (Horticole ou Jardins, espaces verts) ou justifier d'une expérience professionnelle en matière d'entretien de jardins et espaces verts.

ENVOI DES DOSSIERS

En ce qui concerne les avis de recrutement visés ci-dessus, les candidats devront adresser à la Direction de la Fonction Publique et des Ressources Humaines - Stade Louis II - Entrée H - 1, avenue des Castelans - B.P. 672 - MC 98014 Monaco Cédex dans un délai de dix jours à compter de leur publication au "Journal de Monaco", un dossier comprenant :

- une demande sur papier libre accompagnée d'une photo d'identité ;
- 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.

Conformément à la loi, la priorité d'emploi sera réservée aux candidats de nationalité monégasque.

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

Direction des Services Fiscaux.

Rappel des obligations déclaratives.

Déclaration des résultats des entreprises passibles de l'impôt sur les bénéfices

Les entreprises passibles de l'impôt sur les bénéfices, institué par l'Ordonnance souveraine n° 3.152 du 19 mars 1964 sont tenues d'adresser, chaque année, à la Direction des Services Fiscaux, une déclaration des résultats.

Cette déclaration doit être souscrite dans les trois mois de la clôture de leur exercice comptable. Pour les entreprises dont l'exercice coïncide avec l'année civile, ce délai expirera le 31 mars prochain en ce qui concerne les résultats de l'année 2002.

Ce délai est également applicable aux sociétés anonymes, même si l'Assemblée Générale des actionnaires n'a pu approuver, en temps utile, les résultats de l'exercice considéré. Dans ce cas, elles porteront la mention "sous réserve de ratification" sur leur déclaration, bilan et compte de pertes et profits.

Déclaration des rémunérations versées (traitements, salaires, pensions, ...)

En application des dispositions de l'ordonnance souveraine n° 3.077 du 18 août 1945, toute personne physique ou morale est tenue de déclarer à la Direction des Services Fiscaux avant le 1^{er} avril 2003, les sommes payées au cours de l'année 2002 :

- à des personnes domiciliées ou résidant en France, ainsi qu'à des personnes de nationalité française, non titulaires du certificat de domicile (1), résidant à Monaco,

- à titre de traitements, salaires, appointements fixes ou proportionnels, avantages en nature, participation aux bénéfices, commissions, tantièmes, pensions viagères et, en général, allocation ou rétribution de toute nature.

Déclaration des revenus de valeurs et capitaux mobiliers

En application des dispositions de l'ordonnance souveraine n° 222 du 6 mai 1950 relatives aux déclarations de paiement des produits de valeurs et capitaux mobiliers, les personnes physiques ou morales qui effectuent des paiements de cette nature doivent déposer à la Direction des Services Fiscaux, avant le 1^{er} avril 2003, les déclarations nominatives des produits de valeurs et capitaux mobiliers qu'elles ont payés au cours de l'année 2002 à des bénéficiaires domiciliés en France et à des personnes de nationalité française, non titulaires du certificat de domicile (1), résidant à Monaco.

Les formulaires de déclaration

Les formulaires de déclaration des résultats passibles de l'impôt sur les bénéfices (ainsi que les bordereaux de règlement de l'impôt) et de déclaration des rémunérations versées sont à la disposition des entreprises et personnes concernées :

- à la Direction des Services Fiscaux, "Le Panorama" - 57, rue Grimaldi,

- au Centre d'Informations Administratives, "Les Terrasses de Fontvieille", 23, avenue du Prince Héréditaire Albert.

Les revenus de valeurs et capitaux mobiliers doivent être déclarés, au moyen de l'imprimé français normalisé prévu à cet effet (déclaration IFU modèle 2561), que les déclarants peuvent faire établir par l'imprimeur de leur choix, ou se le procurer sur le site internet www.impots.gouv.fr

Nota :

(1) le **certificat de domicile** est délivré aux personnes de nationalité française qui ont établi leur résidence habituelle à Monaco avant le 13 octobre 1962. Ce document leur est délivré par le Ministre d'Etat de la Principauté pour justifier de leur situation fiscale au regard des dispositions de l'article 7 de la convention fiscale franco-monégasque du 18 mai 1963. Sa durée de validité est de trois ans, éventuellement renouvelable. Il ne doit pas être confondu avec la carte de résident privilégié ou un certificat de résidence qui sont dépourvus de toute valeur, au plan fiscal.

DÉPARTEMENT DE L'INTÉRIEUR

Direction de l'Action Sanitaire et Sociale.

Tour de garde des médecins généralistes - 2ème trimestre 2003.

Avril

5 et 6	Samedi - Dimanche	Dr. TRIFILIO
12 et 13	Samedi - Dimanche	Dr. DE SIGALDI
19 et 20	Samedi - Dimanche	Dr. ROUGE
21 (Lundi de Pâques)	Lundi	Dr. ROUGE
26 et 27	Samedi - Dimanche	Dr. LANTERI-MINET

Mai

1 ^{er} (Fête du Travail)	Jeudi	Dr. LEANDRI
3 et 4	Samedi - Dimanche	Dr. TRIFILIO
10 et 11	Samedi - Dimanche	Dr. DE SIGALDI
17 et 18	Samedi - Dimanche	Dr. ROUGE
24 et 25	Samedi - Dimanche	Dr. MARQUET
29 et 30 (Ascension)	Jeudi-Vendredi	Dr. LANTERI-MINET
31	Samedi	Dr. LEANDRI

Juin

1 ^{er}	Dimanche	Dr. LEANDRI
7 et 8	Samedi - Dimanche	Dr. DE SIGALDI
9 (Lundi de Pentecôte)	Lundi	Dr. MARQUET
14 et 15	Samedi - Dimanche	Dr. ROUGE
19 (Fête Dieu)	Jeudi	Dr. MARQUET
21 et 22	Samedi - Dimanche	Dr. LANTERI-MINET
28 et 29	Samedi - Dimanche	Dr. TRIFILIO

N.B. : La garde débute le vendredi à 20 heures pour s'achever le lundi matin à 7 heures.

Tour de garde des pharmacies - 2ème trimestre 2003.

28 mars - 4 avril	Pharmacie SAN CARLO 22, boulevard des Moulins
4 avril - 11 avril	Pharmacie INTERNATIONALE 22, rue Grimaldi
11 avril - 18 avril	Pharmacie de la MADONE 4, boulevard des Moulins
18 avril - 25 avril	Pharmacie MEDECIN 19, boulevard Albert 1 ^{er}
25 avril - 2 mai	Pharmacie de l'ANNONCIADÉ 24, boulevard d'Italie
2 mai - 9 mai	Pharmacie J.P.F. 1, rue Grimaldi
9 mai - 16 mai	Pharmacie de FONTVIEILLE 25, avenue Prince Héréditaire Albert
16 mai - 23 mai	Pharmacie ROSSI 5, rue Plati

23 mai - 30 mai	Pharmacie ASLANIAN 2, boulevard d'Italie
30 mai - 6 juin	Pharmacie GAZO 37, boulevard du Jardin Exotique
6 juin - 13 juin	Pharmacie des Moulins 27, boulevard des Moulins
13 juin - 20 juin	Pharmacie CAPERAN 31, avenue Hector Otto
20 juin - 27 juin	Pharmacie de la COSTA 26, avenue de la Costa
27 juin - 4 juillet	Pharmacie CENTRALE 1, place d'Armes

N.B. : Durant les heures de garde nocturnes, il convient en cas d'urgence, de se rendre préalablement au poste de police le plus proche.

Centre Hospitalier Princesse Grace.

Avis de vacance d'emploi relatif au recrutement d'un chef de service adjoint dans le Service d'Oto-Rhino-Laryngologie.

Il est donné avis qu'un poste de chef de service adjoint est vacant dans le Service d'Oto-Rhino-Laryngologie du Centre Hospitalier Princesse Grace.

Les candidat(e)s devront remplir l'une des conditions suivantes :

– être inscrit ou avoir été inscrit sur une liste d'aptitude aux fonctions de maître de conférences agrégé des universités, ou avoir le titre de Professeur des Universités ;

– être docteur en médecine, titulaire d'un diplôme de spécialité en chirurgie-maxillo-faciale et avoir exercé à la date de la prise de fonction deux ans au moins en qualité de Chef de clinique des Universités-Assistant des Hôpitaux dans un Centre Hospitalier Universitaire ;

– être docteur en médecine et avoir obtenu le titre de Praticien Hospitalier ou de Praticien Hospitalier Associé.

Les intéressé(e)s devront adresser leur demande à M. le Directeur du Centre Hospitalier Princesse Grace accompagnée des pièces suivantes :

- extrait de naissance ;
- certificat de nationalité ;
- extrait du casier judiciaire ;
- copie certifiée conforme des diplômes, titres et références.

Les candidatures devront être déposées dans un délai de dix jours à compter de la publication du présent avis.

La fonction s'exercera en qualité de titulaire à temps plein, dans le respect des lois et règlements en vigueur dans la Principauté et selon les dispositions statutaires dont il peut être pris connaissance au Centre Hospitalier Princesse Grace.

Avis de vacance d'emploi relatif au recrutement d'un praticien hospitalier dans le Service de Psychiatrie.

Il est donné avis qu'un poste de praticien hospitalier est vacant dans le Service de Psychiatrie du Centre Hospitalier Princesse Grace.

Les candidat(e)s devront être âgé(e)s de 45 ans au plus, être docteur en médecine et titulaire d'un diplôme de spécialité dans la discipline concernée.

Les intéressé(e)s devront adresser leur demande à M. le Directeur du Centre Hospitalier Princesse Grace accompagnée des pièces suivantes :

- extrait de naissance ;
- certificat de nationalité ;
- extrait du casier judiciaire ;
- copie certifiée conforme des diplômes, titres et références.

Les candidatures devront être déposées dans un délai de dix jours à compter de la publication du présent avis.

La fonction s'exercera en qualité de titulaire à temps plein, dans le respect des lois et règlements en vigueur dans la Principauté et selon les dispositions statutaires dont il peut être pris connaissance au Centre Hospitalier Princesse Grace.

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^{er} 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.

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

Convocation du Conseil Communal - Cession ordinaire - Séance publique du mardi 25 mars 2003.

Conformément aux dispositions des articles 10 et 25 de la loi n° 959 du 24 juillet 1974 sur l'organisation communale, le Conseil Communal, convoqué en session ordinaire, à compter du lundi 17 mars 2003, se réunira en séance publique, à la Mairie, le mardi 25 mars 2003, à 13 heures 30.

L'ordre du jour de cette session comprendra l'examen des affaires suivantes :

- I. PROCEDURE DE REPRISE DES CONCESSIONS TRENTENAIRES NON RENOUVELEES, ECHUES EN 2002 ;
- II. COMMISSION DE CONTROLE DES INFORMATIONS NOMINATIVES : DECLARATION DE MISE EN OEUVRE DU TRAITEMENT AUTOMATISE "SITE OFFICIEL DE LA MAIRIE DE MONACO" ;
- III. COMMISSION DE CONTROLE DES INFORMATIONS NOMINATIVES : DECLARATION DE MISE EN OEUVRE DU TRAITEMENT AUTOMATISE "AUTORISATIONS D'OCCUPATION DE LA VOIE PUBLIQUE" ;
- IV. COMMISSION DE CONTROLE DES INFORMATIONS NOMINATIVES : DECLARATION DE MISE EN OEUVRE DU TRAITEMENT AUTOMATISE "ACTIONS D'INFORMATION ET DE COMMUNICATION DU MAIRE ET DU CONSEIL COMMUNAL" ;
- V. MODIFICATION DE L'ORGANIGRAMME DU SERVICE BUREAUTIQUE-INFORMATIQUE ;
- VI. VERSEMENT D'UNE INDEMNITE DIFFERENTIELLE A UN FONCTIONNAIRE COMMUNAL ;
- VII. QUESTIONS DIVERSES.

Avis de vacance n° 2003-036 d'un poste de Chargé de Mission au Secrétariat Général.

Le Secrétaire Général de la Mairie, Directeur du Personnel des Services Municipaux, fait connaître qu'un poste de Chargé de Mission dans le domaine juridique est vacant au Secrétariat Général.

Les conditions à remplir sont les suivantes :

- être de nationalité monégasque ;
- être âgé de 25 ans au moins ;
- être titulaire d'un diplôme de droit, d'un niveau de 3ème Cycle de l'Enseignement Supérieur ;
- une expérience administrative serait souhaitée.

ENVOI DES DOSSIERS

En ce qui concerne l'avis de vacance d'emploi visé ci-dessus, les candidats devront adresser au Secrétariat Général de la Mairie dans un délai de dix jours à compter de sa 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
jusqu'au 22 mars, à 21 h et le 23 mars, à 15 h,
"Doit-on le dire ?" d'Eugène Labiche avec Thierry Liagre,
Dominique Daguier et Jean-Christophe Barc.

les 28 et 29 mars, à 21 h,
"Cent pour sans Gustin", one man show de Didier Gustin.

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.

Sporting Monte-Carlo
le 22 mars, à 21 h,
Bal de la Rose.

Salle des Variétés
le 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...).

le 27 mars, à 21 h,
Dans le cadre de la journée mondiale du théâtre, représentation théâtrale par le Studio de Monaco.

Auditorium Rainier III
le 26 mars, à 20 h 30,
"I Puritani" de Vincenzo Bellini avec Ekaterina Siurina, Jose Bros, Dario Solari, Andrea Papi, Erzsébet Erdélyi, Enrico Turco, Matteo Lee, Les Choeurs de l'Opéra de Monte-Carlo et l'Orchestre Philharmonique de Monte-Carlo sous la direction de Giuliano Carella, organisé par l'Opéra de Monte-Carlo.

Espace Fontvieille
du 27 au 31 mars,
14e Salon "Décoration et Jardin" de Monte-Carlo.

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 musées
- L'essaim
- Méduses : Biologie et Mythologie
- La ferme à coraux

Exposition de l'oeuvre océanographique du Prince Albert 1^{er} 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 m² 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
jusqu'au 21 avril,
Exposition de photographies "Des Volcans et des Hommes".

Congrès

Hôtel Méridien Beach Plaza
jusqu'au 22 mars,
Laboratoire Fervier.

jusqu'au 23 mars,
Kodak.

Hôtel de Paris
du 28 au 30 mars,
MCVities.

Hôtel Columbus
les 27 et 28 mars,
Harper Collins.

Grimaldi Forum
du 26 au 28 mars,
Salon Professionnel Biopharmos.

les 28 et 29 mars,
Organ Livial Expert Meeting 2003.

Sports

Stade Louis II-Salle Omnisports Gaston Médecin
le 22 mars, à 20 h,
Championnat de France de Basketball, Nationale 2, Monaco-Toulouges.

Quai Albert 1er
le 23 mars,
Critérium cycliste du Printemps.

Monte-Carlo Golf Club
le 23 mars,
Coupe S. et V. Pastor - Greensome Medal.



INSERTIONS LEGALES ET ANNONCES

GREFFE GENERAL

TRIBUNAL SUPRÊME
de la Principauté de Monaco

DECISION DU 11 MARS 2003

Recours en annulation d'une décision en date du 4 juin 2002, par laquelle le Ministre d'Etat a édicté à l'encontre de M. Piotr OSUCH, une mesure de refoulement du territoire monégasque.

En la cause de :

– M. Piotr OSUCH, demeurant Hôtel des BERGUES, avenue des BERGUES à Genève (Suisse), ayant élu domicile en l'étude de M^e Didier ESCAUT, Avocat-défenseur près de la Cour d'Appel de Monaco, et plaidant par ledit avocat-défenseur ;

Contre :

– S.E.M. le Ministre d'Etat de la Principauté de Monaco, représenté par M^e KARCZAG-MENCARELLI, Avocat-défenseur près de la Cour d'Appel de Monaco, et plaidant par la SCP PIWNICA-MOLINI, avocat au Conseil d'Etat et à la Cour de Cassation ;

LE TRIBUNAL SUPRÊME

Siégeant et délibérant en assemblée plénière et statuant en matière administrative,

DECIDE

Article 1^{er} : La requête de M. OSUCH est rejetée.

Article 2 : Les dépens sont mis à la charge de M. OSUCH.

Article 3 : Expédition de la présente décision sera transmise au Ministre d'Etat.

Pour extrait certifié conforme à l'original délivré en exécution de l'article 37 de l'ordonnance souveraine n° 2.984 du 16 avril 1963.

Le Greffier en chef,
B. BARDY.

TRIBUNAL SUPRÊME
de la Principauté de Monaco

DECISION DU 11 MARS 2003

Recours en annulation de l'ordonnance souveraine n° 15.342 du 6 mai 2002, publiée le 10 mai 2002, portant révocation du Brigadier de Police Serge GIET.

En la cause de :

M. Serge GIET, de nationalité française, demeurant à Nice, 73 rue de Roquebilière (06300) ;

Ayant pour Avocat-défenseur M^e Franck MICHEL, et plaidant par ledit avocat-défenseur ;

Contre :

S.E.M. le Ministre d'Etat de la Principauté de Monaco ;

Ayant pour Avocat-défenseur M^e Didier ESCAUT et plaidant par M^e MOLINIE, avocat au Conseil ;

LE TRIBUNAL SUPRÊME

Siégeant et délibérant en assemblée plénière et statuant en matière administrative,

DECIDE

Article 1^{er} : l'ordonnance souveraine n° 15.342 du 6 mai 2002 est annulée.

Article 2 : Les dépens sont mis à la charge de l'Etat.

Article 3 : Expédition de la présente décision sera transmise au Ministre d'Etat.

Pour extrait certifié conforme à l'original délivré en exécution de l'article 37 de l'ordonnance souveraine n° 2.984 du 16 avril 1963.

Le Greffier en chef,
B. BARDY.

TRIBUNAL SUPRÊME
de la Principauté de Monaco

DECISION DU 12 MARS 2003

Recours en annulation d'une décision en date du 9 juillet 2002, par laquelle le Ministre d'Etat a édicté à l'encontre de M. Luigi BATTIFOGLIO une mesure de refoulement du territoire monégasque.

En la cause de :

- M. Luigi BATTIFOGLIO, demeurant Quartier Bestagne 06190 Roquebrune Cap Martin (AM), ayant élu domicile en l'étude de M^e PASQUIER-CIULLA, Avocat-défenseur près de la Cour d'Appel de Monaco, et plaidant par ledit avocat-défenseur ;

Contre :

- S.E.M. le Ministre d'Etat de la Principauté de Monaco, représenté par M^e KARCZAG-MENCARELLI, Avocat-défenseur près de la Cour d'Appel de Monaco, et plaidant par la SCP PIWNICA-MOLINIE, avocat au Conseil d'Etat et à la Cour de Cassation ;

LE TRIBUNAL SUPRÊME

Siégeant et délibérant en assemblée plénière et statuant en matière administrative,

DECIDE

Article 1^{er} : Le Ministre d'Etat est invité à produire dans le délai d'un mois à compter de la notification de la présente décision tous éléments permettant au Tribunal Suprême d'exercer son contrôle sur la légalité de la décision attaquée.

Article 2 : Expédition de la présente décision sera transmise au Ministre d'Etat.

Article 3 : Les dépens sont réservés.

Pour extrait certifié conforme à l'original délivré en exécution de l'article 37 de l'ordonnance souveraine n° 2.984 du 16 avril 1963.

Le Greffier en chef,
B. BARDY.

TRIBUNAL SUPRÊME
de la Principauté de Monaco

DECISION DU 12 MARS 2003

Recours en annulation de la décision du Conseiller de Gouvernement pour l'Intérieur du 3 décembre 2001, ensemble la décision de S.E.M. le Ministre d'Etat du 29 avril 2002 rejetant le recours gracieux de Mme le Maire de Monaco contre la décision du 3 décembre 2001.

En la cause de :

- LA COMMUNE DE MONACO, représentée par M^e Etienne LEANDRI, Avocat-défenseur près de la Cour d'Appel de Monaco, plaidant par ledit Avocat-défenseur, et par M^e DEFRENOIS, avocat au Conseil d'Etat;

Contre :

- S.E.M. le Ministre d'Etat de la Principauté de Monaco, représenté par M^e KARCZAG-MENCARELLI, Avocat-défenseur près de la Cour d'Appel, et plaidant par la SCP PIWNICA-MOLINIE, avocat au Conseil d'Etat et à la Cour de Cassation ;

LE TRIBUNAL SUPRÊME

Siégeant et délibérant en assemblée plénière et statuant en matière administrative,

DECIDE

Article 1^{er} : La décision du Conseiller de Gouvernement du 3 décembre 2001 et celle du Ministre d'Etat du 29 avril 2002 sont annulées.

Article 2 : Les dépens sont mis à la charge de l'Etat.

Article 3 : Expédition de la présente décision sera transmise à Monsieur le Ministre d'Etat.

Pour extrait certifié conforme à l'original délivré en

exécution de l'article 37 de l'ordonnance souveraine n° 2.984 du 16 avril 1963.

Le Greffier en chef,
B. BARDY.

EXTRAIT

Par ordonnance en date de ce jour, M. Gérard LAUNOY, Juge Commissaire de la cessation des paiements de la société anonyme monégasque THE WORLD SPORT ORGANISATION, sise 14, avenue de Grande-Bretagne à Monaco, a prorogé jusqu'au mercredi 10 septembre 2003 le délai imparti au syndic Bettina DOTTA, pour procéder à la vérification des créances de la cessation des paiements précitée.

Monaco, le 12 mars 2003.

Le Greffier en chef,
B. BARDY.

EXTRAIT

Par jugement en date de ce jour, le Tribunal de Première Instance a, avec toutes conséquences de droit,

Autorisé pour une durée de TROIS MOIS (3 mois) à compter du 7 mars 2003, la poursuite de l'activité de la société anonyme monégasque TRAVAUX MARITIMES ET SOUS-MARINS DE MONACO, en abrégé TRASOMAR, sous le contrôle du syndic Jean-Paul SAMBA, à charge pour ce dernier d'informer le Tribunal de toute circonstance de nature à motiver, même d'office, la révocation de la présente autorisation ;

Dit que le présent jugement, non susceptible de recours, sera exécutoire sur minute et par provision ;

Ordonné l'enrôlement des dépens en frais privilégiés de la cessation des paiements ;

Pour extrait conforme délivré en application de l'article 415 du Code de Commerce.

Monaco, le 13 mars 2003.

Le Greffier en chef,
B. BARDY.

EXTRAIT

Par ordonnance en date de ce jour, Mme Isabelle BERRO-LEFEVRE, Juge-Commissaire de la cessation des paiements de la société anonyme monégasque S.M.P. exerçant le commerce sous les enseignes "SABI et MONNET (MONACO NET SHOW) et SEAFINANCE", a prorogé jusqu'au 17 décembre 2003 le délai imparti au syndic André GARINO, pour procéder à la vérification des créances de la cessation des paiements précitée.

Monaco, le 17 mars 2003.

Le Greffier en chef,
B. BARDY.

DISTRIBUTION PAR CONTRIBUTION
N° 2003/03

Conformément aux dispositions de l'article 726 du Code de procédure civile

Les créanciers ayant un droit à faire valoir sur la somme de TROIS CENT SOIXANTE DIX NEUF MILLE QUARANTE CINQ EUROS ET QUATRE VINGT QUATRE CENTIMES (379.045,84 euros), représentant partie du prix de la cession intervenue le 18 janvier 2002 entre la société anonyme monégasque UNIVERSITY OF SOUTHERN EUROPE MONACO et la société anonyme monégasque UNIVERSITY OF SOUTHERN EUROPE MANAGEMENT, sont invités à se réunir devant M. Gérard LAUNOY, Juge-Commissaire de cette distribution, au Palais de Justice, rue Colonel Bellando de Castro à Monaco, le vendredi 4 avril 2003 à 14 heures 15, aux fins de participer à la procédure de distribution amiable de ladite somme.

Monaco, le 17 mars 2003.

Le Greffier en chef,
B. BARDY.

Etude de M^e Paul-Louis AUREGLIA
Notaire
4, boulevard des Moulins - Monaco

CESSION DE DROIT AU BAIL

Première Insertion

Aux termes d'un acte reçu par le notaire soussigné, le 13 janvier 2003, réitéré le 12 mars 2003, la société

anonyme monégasque dénommée "ETABLISSEMENTS VINICOLES DE LA CONDAMINE" (L'ABONDANCE - LA MAISON DU WHISKY), dont le siège est à Monaco, 11 et 11 bis, rue Grimaldi, assistée de M. André GARINO, Syndic de la cessation des paiements de ladite société, a cédé à Mme Muriel DALL'OSSO, commerçante, demeurant à Monaco 24, boulevard d'Italie, le droit au bail portant sur des locaux sis à Monaco, 11 bis, rue Grimaldi.

Oppositions, s'il y a lieu, auprès des Bureaux de M. André GARINO, syndic, 2, rue de la Lùjernetà à Monaco, dans les dix jours de la deuxième insertion.

Monaco, le 21 mars 2003.

Signé : P.- L. AUREGLIA.

Etude de M^e Magali CROVETTO-AQUILINA
Notaire
26, avenue de la Costa - Monte-Carlo

MONTE-CARLO ART FACTORY
anciennement
PORCELAINES D'ART
DE MONACO ET DE
MONTE-CARLO
 (Société Anonyme Monégasque)

MODIFICATION AUX STATUTS

1) Aux termes d'une délibération prise à Monaco, au siège social 16, rue des Géraniums, le 6 octobre 2002, les actionnaires de la société PORCELAINES D'ART DE MONACO ET DE MONTE-CARLO, réunis en Assemblée Générale Extraordinaire ont décidé :

- * la modification de la dénomination sociale,
- * et la modification corrélative de l'article premier des statuts.

Ledit article désormais libellé comme suit :

"ARTICLE PREMIER (nouveau)

"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 sous le nom de "MONTE-CARLO ART FACTORY".

2) Le procès-verbal de ladite Assemblée Extraordinaire a été déposé avec les pièces annexes au rang des minutes de M^e CROVETTO-AQUILINA, notaire soussignée, le 14 novembre 2002.

3) Les modifications des statuts ci-dessus ont été approuvées par arrêté de S.E.M. le Ministre d'Etat de la Principauté de Monaco, en date du 23 janvier 2003, dont une ampliation a fait l'objet d'un dépôt au rang des minutes de M^e CROVETTO-AQUILINA, le 12 mars 2003.

4) Les expéditions des actes précités des 14 novembre 2002 et 12 mars 2003, ont été déposées au Greffe des Tribunaux de la Principauté de Monaco, ce jour même.

Monaco, le 21 mars 2003.

Signé : M. CROVETTO-AQUILINA.

Etude de M^e Henry REY
Notaire
2, rue Colonel Bellando de Castro - Monaco

CESSION DE FONDS DE COMMERCE

Deuxième 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 présente insertion.

Monaco, le 21 mars 2003.

Signé : H. REY.

Etude de M^e 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

Deuxième 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 de :

- 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 présente insertion.

Monaco, le 21 mars 2003.

Signé : H. REY.

Etude de M^e 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

Deuxième 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 présente insertion.

Monaco, le 21 mars 2003.

Signé : H. REY.

Etude de M^e Henry REY
Notaire
2, rue Colonel Bellando de Castro - Monaco

CONTRAT DE GERANCE LIBRE

Première Insertion

Aux termes d'un acte reçu par le notaire soussigné, le 7 février 2003, M. et Mme Robert MARTINI, demeurant 19, rue Princesse Florestine, à Monaco, ont concédé en gérance libre pour une durée de trois années à compter du 4 mars 2003, à Mme Florence MARTINI, demeurant 11, rue Louis Aureglia, à Monaco, un fonds de commerce de vente d'appareils et articles sanitaires, appareils ménagers, meubles de cuisine, linge de maison et art de la table, dénommé “SANI CONFORT”, exploité 28, rue Grimaldi, à Monaco-Condamine.

Oppositions, s'il y a lieu, au domicile des bailleurs, dans les dix jours de la deuxième insertion.

Monaco, le 21 mars 2003.

Signé : H. REY.

Etude de M^e Henry REY
Notaire
2, rue Colonel Bellando de Castro - Monaco

“MAUBOUSSIN MONACO S.A.M.”
(Nouvelle dénomination :
**“MIKIMOTO MONTE-CARLO
S.A.M.”**)

(Société Anonyme Monégasque)

MODIFICATIONS AUX STATUTS

I. - Aux termes d'une Assemblée Générale Extraordinaire du 28 octobre 2002, les actionnaires de la société anonyme monégasque “MAUBOUSSIN MONACO S.A.M.”, ayant son siège Place du Casino, Hôtel de Paris à Monte-Carlo ont décidé de modifier les articles 1^{er} (dénomination sociale) et 3 (objet social) qui deviennent :

“Article 1^{er}”

Forme - Dénomination sociale

“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.

La société prend la dénomination de “MIKIMOTO MONTE-CARLO S.A.M.”.

“Article 3”

Objet social

“La société a pour objet :

L'exploitation de fonds de commerce d'achat et de vente au détail d'articles de bijouterie, de parfums, de joaillerie et perles de culture, ainsi que d'accessoires de ces dernières, dans les boutiques portant l'enseigne MIKIMOTO.

Et généralement, toutes opérations commerciales, financières, mobilières et immobilières se rattachant

directement à l'objet social ci-dessus".

II. – Les résolutions prises par l'Assemblée susvisée, ont été approuvées par Arrêté Ministériel du 23 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^e REY, le 7 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 19 mars 2003.

Monaco, le 21 mars 2003.

Signé : H. REY.

Etude de M^e Henry REY
Notaire

2, rue Colonel Bellando de Castro - Monaco

“MONACO TELECOM MULTIMEDIA”

(Nouvelle dénomination :

“MONACO INTERACTIVE”)

(Société Anonyme Monégasque)

MODIFICATION AUX STATUTS

I. - Aux termes d'une Assemblée Générale Extraordinaire du 15 novembre 2002, les actionnaires de la société anonyme monégasque “MONACO TELECOM MULTIMEDIA”, ayant son siège 25, boulevard de Suisse à Monte-Carlo ont décidé de modifier l'article 3 (dénomination sociale) des statuts qui devient :

“Article 3”

“La dénomination de la société est “MONACO INTERACTIVE”.

II. – Les résolutions prises par l'Assemblée susvisée, ont été approuvées par Arrêté Ministériel du 6 février 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^e REY, le 7 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 19 mars 2003.

Monaco, le 21 mars 2003.

Signé : H. REY.

Etude de M^e Henry REY
Notaire

2, rue Colonel Bellando de Castro - Monaco

“R & D PHARMA”

(Société Anonyme Monégasque)

MODIFICATION AUX STATUTS

I. - Aux termes d'une Assemblée Générale Extraordinaire du 18 octobre 2002, les actionnaires de la société anonyme monégasque “R & D PHARMA”, ayant son siège 7, boulevard des Moulins à Monte-Carlo ont décidé de modifier l'article 3 (objet social) des statuts qui devient :

“Article 3”

“La société a pour objet en Principauté de Monaco ou à l'étranger :

La conception, la recherche, le développement, la fabrication, le conditionnement, l'exploitation, la commercialisation, la représentation de produits pharmaceutiques, parapharmaceutiques, diététiques, cosmétologiques, d'hygiène corporelle, de parfumerie, de dispositifs médicaux, intervenant dans la santé humaine ou vétérinaire, sous toutes ses formes.

L'achat, la création, le dépôt, l'exploitation de toutes marques, brevets et produits se rapportant à l'activité ci-dessus.

L'activité de conseil dans les domaines ci-dessus.

Le développement de ces activités.

Et plus généralement, toutes opérations industrielles, commerciales, financières, mobilières, immobilières se rattachant directement à l'objet social ci-dessus ou susceptible d'en favoriser l'extension ou le développement.”

II. – Les résolutions prises par l'Assemblée susvisée, ont été approuvées par Arrêté Ministériel du 14 février 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^e REY, le 11 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 19 mars 2003.

Monaco, le 21 mars 2003.

Signé : H. REY.

Etude de M^e Henry REY
Notaire

2, rue Colonel Bellando de Castro - Monaco

“PARFUMERIE DE PARIS S.A.”

(Nouvelle dénomination :

“PARFUMERIE DOUGLAS MONACO S.A.M.”)

(Société Anonyme Monégasque)

MODIFICATION AUX STATUTS

I. - Aux termes d'une Assemblée Générale Extraordinaire du 18 novembre 2002, les actionnaires de la société anonyme monégasque “PARFUMERIE DE PARIS S.A.”, ayant son siège 20, boulevard des Moulins à Monte-Carlo ont décidé de modifier l'article 1^{er} (dénomination sociale) des statuts qui devient :

“Article 1er”

“Il est formé entre les propriétaires des actions ci-après créées et de celles qui pourront l'être ultérieurement sous le nom de “PARFUMERIE DOUGLAS MONACO S.A.M.”, une société anonyme monégasque dont le siège est à Monaco et pourra être transféré à tout endroit de la Principauté de Monaco, par décision du Conseil d'Administration.”

II. – Les résolutions prises par l'Assemblée susvisée, ont été approuvées par Arrêté Ministériel du 20 février 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^e REY, le 11 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 19 mars 2003.

Monaco, le 21 mars 2003.

Signé : H. REY.

Etude de M^e Henry REY
Notaire

2, rue Colonel Bellando de Castro - Monaco

“LOLA”

(Société Anonyme Monégasque)

MODIFICATION AUX STATUTS

I. - Aux termes d'une Assemblée Générale Extraordinaire du 18 novembre 2002, les actionnaires de la société anonyme monégasque “LOLA”, ayant son siège 1, avenue Henry Dunant à Monte-Carlo ont décidé de modifier l'article 19 (année sociale) des statuts qui devient :

“Article 19”

Année sociale

“L'année sociale commence le premier juillet et finit le trente juin.”

II. – Les résolutions prises par l'Assemblée susvisée, ont été approuvées par Arrêté Ministériel du 20 février 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^e REY, le 10 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 19 mars 2003.

Monaco, le 21 mars 2003.

Signé : H. REY.

Etude de M^e Henry REY

Notaire

2, rue Colonel Bellando de Castro - Monaco

FONDATION SANCTA DEVOTA

MODIFICATIONS AUX STATUTS

I.- Aux termes d'un acte reçu par Me Henry REY, notaire soussigné, le dix septembre 2001, les représentants habilités du Conseil d'Administration de la Fondation SANCTA DEVOTA, avec siège à MONACO, 57, rue Grimaldi, dont les statuts, après autorisation Souveraine, ont été publiés sur le Journal de Monaco n° 7.169 du 17 février 1995,

ont modifié les articles 2, 5, 8, 12 et 15 des statuts de la manière suivante :

Nouvel Article 2

La Fondation a pour but de distribuer ses revenus à des œuvres de bienfaisance monégasques ou situées en d'autres pays, dont l'objet est d'apporter des aides et des secours, sous quelques formes que ce soit, à des nécessiteux, sans discrimination de race ou de religion, et plus particulièrement aux enfants des pays défavorisés.

Chaque année le Conseil d'Administration fixe la part des revenus nets qu'il distribuera dans des proportions qu'il déterminera, aux personnes physiques ou morales, sans distinction aucune, librement choisies par le Conseil d'Administration parmi celles qui assurent au mieux les buts humanitaires fixés par le Fondateur telles, notamment, l'Association MONACO AIDE ET PRESENCE, le SECOURS CATHOLIQUE FRANCAIS, le FOYER SAINTE DEVOTE, MEDECINS DU MONDE et MEDECINS SANS FRONTIERES.

Etant expressément stipulé :

- que la Fondation, ayant pour but de secourir les nécessiteux, les revenus distribués par le Conseil aux œuvres qui seront choisies par le Conseil d'Administration, devront être utilisés en principe en faveur des enfants, sauf cas exceptionnels approuvés par le Conseil d'Administration ;

- et que toute attribution sera conditionnée aux obligations que devront prendre les bénéficiaires à l'égard de la Fondation, conformément aux règles stipulées sous l'article 8-2, ci-après.

Nouvel Article 5

Les trois premiers alinéas de l'article ne sont pas modifiés.

Apport de Monsieur LEMOINE, fondateur,

Monsieur LEMOINE a apporté à la Fondation, lors de son approbation par Ordonnance Souveraine, une somme en espèces de UN MILLION DE FRANCS (1.000.000) qu'il a versée dans la caisse sociale.

Il s'engage en outre à verser de son vivant, annuellement, toute somme qu'il lui plaira, qu'il destinera soit à une augmentation du capital social, soit à une distribution complémentaire de revenus qu'il mettra à la disposition du Conseil d'Administration chaque année, sous l'appellation de « dotation annuelle ».

Il se réserve le droit, en sus de cette dotation annuelle, d'attribuer des aides supplémentaires à telle œuvre de son choix, sans que les bénéficiaires institués sous l'article 2 puissent prétendre à une augmentation de la part qui leur est attribué audit article.

Nouvel Article 8

8.1.- Sous la surveillance de la Commission de Contrôle, la Fondation est administrée par un Conseil qui la représente vis à vis des tiers et de toutes autorités et administrations publiques ou privées, avec les pouvoirs les plus étendus, sans limitations ni réserves, autres que celles pouvant résulter des dispositions légales, pour gérer et administrer les affaires de la Fondation, et, d'une manière générale, accomplir au nom de celle-ci, tous les actes de la vie civile rentrant dans sa capacité juridique.

Le Conseil se réunit au moins deux fois par semestre, sur convocation du Président ou de l'un des membres du Bureau Exécutif.

Le Conseil délibère sur toutes les affaires et questions intéressant la Fondation qui ne sont pas de la compétence du Bureau et dont il n'a pas exceptionnellement confié la charge et la direction à un préposé spécial.

Il délibère et statue obligatoirement lui-même, par décision individuelle, sur les révocations d'administrateurs, sur le choix, les engagements et renvois des membres du personnel, et sur les comptes annuels et le budget tel que prévu sous l'article 8.2 ci-après.

Lors des réunions ordinaires, le Conseil prend connaissance des décisions prises en matière de gestion financière par le Bureau Exécutif et donne à ce dernier les directives générales à suivre pour l'avenir.

8.2.- Chaque année, dans les quatre mois de la clôture de l'exercice, le Conseil d'Administration se réunit afin d'approuver les comptes de l'exercice de l'année écoulée et de décider de la part des revenus à distribuer, conformément à l'article 2 ci-dessus.

La distribution des bénéfiques est soumise aux règles suivantes :

a) Le principe dominant pour guider le Conseil d'Administration dans la distribution des revenus devra être la sauvegarde de la vie, étant considéré que l'aide au plus grand nombre, notamment en ce qui concerne les enfants, primera un secours individuel particulièrement onéreux.

b) Le droit à l'attribution est conditionné à l'obligation que devra prendre chacun des bénéficiaires choisis, de rendre compte au Conseil de l'emploi des fonds qui lui auront été attribués l'année précédente.

Ce compte-rendu devra être justifié par la production de tous documents comptables, habituellement tenus par le bénéficiaire, et, au minimum, par l'envoi à la Fondation d'une copie du dernier bilan annuel, légalement certifié et approuvé, faisant ressortir l'emploi direct des fonds qu'il aura reçu de la Fondation.

Nouvel Article 12

Les deux alinéas suivants sont rajoutés en fin de l'ancien article 12 sans changement :

Le remplaçant ne sera élu que pour la durée qu'avait encore à effectuer le membre défaillant.

En cas de vacance d'un membre à vie, il est procédé à la nomination d'un nouveau membre à vie de la manière suivante :

* Chaque membre à vie peut désigner son successeur sous réserve de l'agrément de ce dernier par la majorité des membres à vie restants.

* A défaut de désignation, les membres à vie restants pourvoient au remplacement du membre à vie dont le poste est vacant.

Nouvel Article 15

Le premier alinéa est remplacé par les alinéas suivants, le reste sans changement :

Lors de sa première réunion, et ensuite lors de la première réunion suivant chaque vacance, le Fondateur (ultérieurement le Conseil d'Administration) désigne, parmi ses membres, des dignitaires qui composent le bureau exécutif de la Fondation, et dont les fonctions sont annuelles mais indéfiniment renouvelables, et qui cessent de plein

droit par la perte de la qualité d'administrateur.

Le Bureau Exécutif se réunit à la demande du Président ou à la demande de l'un des trois autres membres qui le composent ; il est convoqué au délai de quinze jours par tout courrier à date certaine.

Il comprend :

1°. Un Présidentetc... ..

II.- Les modifications qui précèdent ont été agréées par Ordonnance Souveraine du 12 décembre 2002, numéro 15.596, publiée au Journal de Monaco du 20 décembre 2002, feuille n° 7.578.

Monaco, le 21 mars 2003.

Signé : H. REY.

Etude de M^e Henry REY

Notaire

2, rue Colonel Bellando de Castro - Monaco

SOCIETE EN COMMANDITE SIMPLE

“S.C.S. Grégory SALERNO & CIE”

Extrait publié en conformité des articles 49 et suivants du Code de Commerce

Suivant actes reçus par le notaire soussigné, les 21 octobre 2002, 12 novembre 2002 et 4 mars 2003, M. Grégory SALERNO domicilié 20, boulevard d'Italie, à Monaco, célibataire, en qualité d'associé commandité,

Et un associé commanditaire,

ont constitué entre eux, une société en commandite simple ayant pour objet :

Assistance en communication, sponsoring, gestion des droits marketing, y compris droits de la personnalité, de personnes sportives physiques ou morales à l'exception de l'activité d'agent de joueurs licenciés d'une association nationale. Conception, réalisation, organisation, promotion et gestion d'animations sportives à l'exclusion de tout ce qui a trait au sport automobile ou au football.

Et généralement, toutes opérations financières, commerciales, industrielles, mobilières ou immobilières.

lières se rattachant à l'objet social ci-dessus.

La raison sociale est "S.C.S. Grégory SALERNO & CIE" et la dénomination commerciale est "YAKAZUR LIVE COMMUNICATION".

La durée de la société est de 50 années, à compter du 23 janvier 2003.

Le siège social est fixé 4, rue du Paradis, à Monaco.

Le capital social, fixé à la somme de 15.000 euros, est divisé en 300 parts sociales de 50 euros chacune, attribuées à concurrence de :

- 210 parts numérotées de 1 à 210 à M. Grégory SALERNO ;

- et 90 parts numérotée de 211 à 300 à l'associé commanditaire.

La société sera gérée et administrée par M. SALERNO avec les pouvoirs tels que prévus aux statuts sociaux.

En cas de décès d'un associé, la société ne sera pas dissoute.

Une expédition desdits actes a été déposée au Greffe Général des Tribunaux de Monaco pour y être affichée conformément à la loi, le 18 mars 2003.

Monaco, le 21 mars 2003.

Signé : H. REY.

SOCIÉTÉ EN COMMANDITE SIMPLE "GUIOLLOT ET CIE"

Suivant acte sous seing privé en date à Monaco du 26 novembre 2002, il a été constitué une société en commandite simple ayant pour raison sociale "GUIOLLOT ET CIE", et dénomination commerciale "PHASE", dont le siège est à Monaco - 1, avenue Henry Dunant - avec pour objet tant à Monaco, qu'à l'étranger :

* le développement et la mise en oeuvre de tout système de "contrôle-commande" électronique, automatique, informatique industrielle, statistique, domotique, supervision parking, moyens de communication V.D.I., ainsi que l'analyse de besoins fonctionnels, et plus généralement, l'achat, la vente, la commercialisation, les études, le développement, l'installation et la maintenance de produits ou matériaux liés à ces activités.

La durée de la société est de 50 années à compter du jour de son immatriculation au Répertoire du Commerce et de l'Industrie.

La société est gérée et administrée par Mme Annick GUIOLLOT, demeurant à Monaco - 7, avenue des Papalins - pour une durée indéterminée, avec les pouvoirs les plus étendus.

Le capital social fixé à la somme de 20.000 Euros, est divisé en 1.000 parts de 20 Euros chacune, sur lesquelles 900 parts ont été attribuées à Mme Annick GUIOLLOT, seule associée commanditée. Les 100 autres ont été attribuées à M. Henri FABRE-SOCCAL, associé commanditaire.

Un original dudit acte a été déposé au Greffe Général des Tribunaux de Monaco pour y être affiché conformément à la loi, le 17 mars 2003.

Monaco, le 21 mars 2003.

S.C.S. F. RAGAZZONI & CIE

Société en Commandite Simple

au capital de 30.500 €

Siège social : 30, boulevard de Belgique - Monaco

MODIFICATION AUX STATUTS

Aux termes d'un acte sous seing privé du 29 novembre 2002, un associé commanditaire a cédé à un nouvel associé commanditaire 39 parts sociales de 305 euros chacune de valeur nominale, numérotées de 1 à 39, lui appartenant dans le capital de la société en commandite simple "S.C.S. F. RAGAZZONI & CIE", au capital de 30.500 euros, avec siège 30, boulevard de Belgique à Monaco.

A la suite de ladite cession, la société continuera d'exister entre :

- M. François RAGAZZONI, en qualité d'associé commandité et deux associés commanditaires.

Le capital social est toujours fixé à la somme de 30.500 euros, divisé en 100 parts de 305 euros chacune.

Une expédition dudit acte a été déposée au Greffe Général des Tribunaux de Monaco pour y être transcrite et affichée conformément à la loi, le 14 mars 2003.

Monaco, le 21 mars 2003.

S.C.S. Jean-Marc PERILLO et Cie
“BATILOC”

Société en Commandite Simple
 au capital de 68.850 €
 Siège social : 4, rue Paradis - Monaco

MODIFICATION AUX STATUTS

Au terme de l'Assemblée Générale Extraordinaire du 6 janvier 2003, les associés de la société en commandite simple Jean-Marc PERILLO et Cie, ont décidé la modification de l'article 2 des statuts comme suit :

La société a pour objet :

“Achat, vente, location, commission, courtage, entretien, réparation, maintenance de matériels, outillages, vêtements professionnels pour le bâtiment et les travaux publics. Et généralement, toutes opérations mobilières se rattachant à l'objet social ci-dessus”.

Une expédition de l'acte précité a été déposée au Greffe Général des Tribunaux de Monaco pour y être transcrite et affichée conformément à la loi, le 13 mars 2003.

Monaco, le 21 mars 2003.

LIQUIDATION DES BIENS
de M. Claude VIOLA

ayant exercé le commerce sous l'enseigne
“BAR-TABACS LE TROCADERO”
 45, avenue de Grande-Bretagne - Monaco

Les créanciers de M. Claude VIOLA, dont la liquidation des biens a été prononcée par jugement du Tribunal de Première Instance du 27 février 2003, sont invités, conformément à l'article 463 du Code de Commerce, à remettre à M. André GARINO, Syndic à Monaco, 2, rue de la Lùjèrneta, leurs titres de créances accompagnés d'un bordereau indicatif des sommes par eux réclamées.

Cette remise devra avoir lieu dans les quinze jours de la présente insertion ; ce délai est augmenté de quinze jours pour les créancier domiciliés hors de la Principauté.

A défaut de production dans les délais, les créanciers seront exclus de la procédure. Ils recouvreront l'exercice de leurs droits à la clôture de la procédure.

Monaco, le 21 mars 2003.

S.A.M. “DOMPE
INTERNATIONAL”

Société Anonyme Monégasque
 au capital de 150.000 euros
 Siège social : 7, boulevard du Jardin Exotique-
 Monaco

DISSOLUTION ANTICIPEE

L'Assemblée Générale Extraordinaire du 14 janvier 2003 a décidé la dissolution anticipée de la société, à compter de la même date, et sa mise en liquidation.

Elle a nommé comme liquidateur :

M. Ezio MOALLI, né le 27 avril 1952 à Gavirate (Italie) de nationalité italienne, demeurant Via Francesco Vigano, 8 - Milan (Italie),

et lui a conféré les pouvoirs les plus étendus pour procéder aux opérations de liquidation.

Le lieu où la correspondance doit être adressée et où les actes et documents doivent être notifiés, a été fixé au cabinet de M. André GARINO, 2, rue de la Lùjèrneta à Monaco.

Un exemplaire du procès-verbal a été déposé, après enregistrement au Greffe du Tribunal de Monaco, pour y être affiché, le 11 mars 2003.

Monaco, le 21 mars 2003.

Le Liquidateur.

“S.A.M. “LANDAL”

Société Anonyme Monégasque
au capital de 762.245,09 euros
Siège social : 29, rue du Portier “Villa Bianca”-
Monaco

DISSOLUTION ANTICIPEE

L'Assemblée Générale Extraordinaire du 31 janvier 2003 a décidé la dissolution anticipée de la société, à compter de la même date, et sa mise en liquidation.

Elle a nommé comme liquidateur :

M. Simon REUBEN, né le 20 mai 1941 à Bombay, de nationalité britannique, demeurant 27, avenue Princesse Grace à Monaco,

et lui a conféré les pouvoirs les plus étendus pour procéder aux opérations de liquidation.

Le lieu où la correspondance doit être adressée et où les actes et documents doivent être notifiés, a été fixé chez M. Simon REUBEN, 27, avenue Princesse Grace à Monaco.

Un exemplaire du procès-verbal a été déposé, après enregistrement au Greffe du Tribunal de Monaco, pour y être affiché, le 11 mars 2003.

Monaco, le 21 mars 2003.

Le Liquidateur.

**“CREDIT MOBILIER
DE MONACO”**

Mont de Piété
15, avenue de Grande-Bretagne - Monte-Carlo

VENTE AUX ENCHERES PUBLIQUES

Les emprunteurs sont informés que les nantissements échus seront livrés à la vente le mercredi 26 mars 2003 de 9 h 15 à 12 h et de 14 h 15 à 17 h.

L'exposition aura lieu le mardi 25 mars 2003 de 10 h à 12 h.

“S.A.M. UNIVERS”

Société Anonyme Monégasque
au capital de 760.000 €
Siège social : 11, avenue Saint Michel - Monte-Carlo

AVIS DE CONVOCATION

Les associés de la société anonyme monégasque “UNIVERS”, sont convoqués en Assemblée Générale Extraordinaire le 7 avril 2003, à 15 heures, à l'effet de délibérer sur l'ordre du jour suivant :

- Extension de l'objet social et de modification subséquente de l'article 3 des statuts ;
- Questions diverses.

Le Président Délégué.

“S.A.M. COTIBA MONACO”

Société Anonyme Monégasque
au capital de 160.000 €
Siège social : 17, boulevard de Suisse - Monaco

AVIS DE CONVOCATION

Les actionnaires sont convoqués en Assemblée Générale Ordinaire, au siège social de la société, 17, boulevard de Suisse à Monaco, le 11 avril 2003 à 16 heures, afin de délibérer sur l'ordre du jour suivant :

- Rapport du Conseil d'Administration sur l'exercice social clos le 31 décembre 2002 et Rapport des Commissaires aux Comptes sur le même exercice ;

- Quitus à donner aux Administrateurs pour leur gestion;

- Approbation des comptes et affectation des résultats ;

- Approbation des opérations visées par l'article 23 de l'ordonnance souveraine du 5 mars 1895 et autorisation à donner aux Administrateurs en conformité dudit article ;

**EXPRESSION EN EUROS DU CAPITAL SOCIAL
DES SOCIETES**

Conformément à la loi n° 1.211 du 28 décembre 1998 et à l'arrêté ministériel n° 99-41 du 19 janvier 1999
relatifs à l'expression en euros de la valeur nominale des actions ou parts sociales
qui composent le capital social des sociétés,
les sociétés ci-après désignées ont rempli les conditions énoncées dans ces textes.

SOCIETE	N° RCI	STATUTS - ARTICLE 4		Accusé de réception de la DEE au
		Ancienne Rédaction	Nouvelle Rédaction	
S.A.M. OFFICE DE DISTRIBUTION D'ACHATS ET DE VENTES	56 S 00200	Le capital social est fixé à la somme de UN MILLION CINQ CENT MILLE (1.500.000) francs, divisé en QUINZE MILLE (15.000) actions de CENT (100) francs chacune de valeur nominale...	Le capital social est fixé à la somme de DEUX CENT QUARANTE MILLE (240.000) euros, divisé en QUINZE MILLE (15.000) actions de SEIZE (16) euros chacune de valeur nominale...	11.03.2003

SOCIETE	N° RCI	STATUTS - ARTICLE 6		Accusé de réception de la DEE au
		Ancienne Rédaction	Nouvelle Rédaction	
S.A.M. HENRI VINCENT	77 S 01654	Le capital social est fixé à la somme de UN MILLION DEUX CENT MILLE (1.200.000) francs, divisé en MILLE DEUX CENTS (1.200) actions de MILLE (1.000) francs chacune de valeur nominale...	Le capital social est fixé à la somme de CENT QUATRE VINGT DOUZE MILLE (192.000) euros, divisé en MILLE DEUX CENTS (1.200) actions de CENT SOIXANTE (160) euros chacune de valeur nominale...	14.03.2003

**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 14 mars 2003
Monaco Patrimoine	26.09.1988	Compagnie Monégasque de Gestion	C.M.B.	2.744,82 EUR
Lion Invest Monaco	17.10.1988	Crédit Lyonnais European Funds	Crédit Lyonnais	4.344,45 EUR
Azur Sécurité - Part "C"	18.10.1988	Barclays Gestion S.N.C.	Barclays Bank PLC	6.655,72 EUR
Azur Sécurité - Part "D"	18.10.1988	Barclays Gestion S.N.C.	Barclays Bank PLC	5.377,27 EUR
Monaco valeurs	30.01.1989	Somoval S.A.M.	Société Générale	358,91 EUR
Americazur	06.01.1990	Barclays Gestion S.N.C.	Barclays Bank PLC	17.096,72 USD
Caixa Actions Françaises	20.11.1991	Caixa Investment Management S.A.M.	Sté Monégasque de Banque Privée	226,48 EUR
Monactions	15.02.1992	M.M.S. Gestion S.A.M.	Banque Privée Fideuram Wargny	464,57 EUR
CFM Court Terme Euro	08.04.1992	B.P.G.M.	C.F.M.	242,29 EUR
Monaco Plus-Value	31.01.1994	Compagnie Monégasque de Gestion	C.M.B.	1.128,87 EUR
Monaco Expansion Euro	31.01.1994	Compagnie Monégasque de Gestion	C.M.B.	4.351,99 EUR
Monaco Expansion USD	30.09.1994	Compagnie Monégasque de Gestion	C.M.B.	4.425,06 USD
Monaco Court Terme	30.09.1994	Compagnie Monégasque de Gestion	C.M.B.	4.150,31 EUR
Gothard Court Terme	27.02.1996	SAM Gothard Gestion Monaco	Banque du Gothard	953,15 EUR
Monaco Recherche sous l'égide de la Fondation Princesse Grace 15	27.02.1996	SAM Gothard Gestion Monaco	Banque du Gothard	1.904,11 EUR
Capital Obligations Europe	16.01.1997	M.M.S. Gestion S.A.M.	Martin Maurel Sella Banque Privée Monaco	3.370,07 EUR

Dénomination FCP	Date d'agrément	Société de gestion	Dépositaire à Monaco	Valeur liquidative au 14 mars 2003
Capital Sécurité	16.01.1997	M.M.S. Gestion S.A.M.	Martin Maurel Sella	1.831,28 EUR
Monaco Recherche sous l'égide de la Fondation Princesse Grace 30	30.10.1997	SAM Gothard Gestion Monaco	Banque Privée Monaco Banque du Gothard	2.665,41 EUR
Monaco Recherche sous l'égide de la Fondation Princesse Grace - USD	09.03.1998	SAM Gothard Gestion Monaco	Banque du Gothard	4.707,73 USD
Monaco Patrimoine Sécurité Euro	19.06.1998	Compagnie Monégasque de Gestion	C.M.B.	1.108,67 EUR
Monaco Patrimoine Sécurité USD	19.06.1998	Compagnie Monégasque de Gestion	C.M.B.	1.021,93 USD
Monaction Europe	19.06.1998	Compagnie Monégasque de Gestion	C.M.B.	716,23 EUR
Monaction International	19.06.1998	Compagnie Monégasque de Gestion	C.M.B.	559,95 USD
Monaco Recherche sous l'égide de la Fondation Princesse Grace 30 BIS	06.08.1998	SAM Gothard Gestion Monaco	Banque du Gothard	2.424,27 EUR
Gothard Actions	25.09.1998	SAM Gothard Gestion Monaco	Banque du Gothard	2.171,51 EUR
CFM Court Terme Dollar	31.05.1999	B.P.G.M.	C.F.M.	1.141,08 USD
Monaco Recherche sous l'égide de la Fondation Princesse Grace 50	29.06.1999	SAM Gothard Gestion Monaco	Banque du Gothard	2.180,54 EUR
Monaco Recherche sous l'égide de la Fondation Princesse Grace 15 BIS	09.07.1999	SAM Gothard Gestion Monaco	Banque du Gothard	2.865,02 EUR
Gothard Trésorerie Plus	15.12.1999	SAM Gothard Gestion Monaco	Banque du Gothard	1.102,01 EUR
HSBC Republic Monaco Patrimoine	05.07.2000	E.F.A.E.	HSBC Republic Bank (Monaco) S.A.	140,52 EUR
CFM Equilibre	19.01.2001	Monaco Gestion FCP	C.F.M.	819,94 EUR
CFM Prudence	19.01.2001	Monaco Gestion FCP	C.F.M.	939,06 EUR
Capital Obligations Internationales	13.06.2001	M.M.S. Gestion S.A.M.	Martin Maurel Sella Banque Privée Monaco	1.227,15 USD
Capital Croissance Internationale	13.06.2001	M.M.S. Gestion S.A.M.	Martin Maurel Sella Banque Privée Monaco	702,01 USD
Capital Croissance Italie	13.06.2001	M.M.S. Gestion S.A.M.	Martin Maurel Sella Banque Privée Monaco	680,66 EUR
Capital Croissance France	13.06.2001	M.M.S. Gestion S.A.M.	Martin Maurel Sella Banque Privée Monaco	596,11 EUR
Capital Croissance Europe	13.06.2001	M.M.S. Gestion S.A.M.	Martin Maurel Sella Banque Privée Monaco	539,37 EUR
Capital Long terme	13.06.2001	M.M.S. Gestion S.A.M.	Martin Maurel Sella Banque Privée Monaco	882,71 EUR
Monaco Globe Spécialisation	28.09.2001	C.M.G.	C.M.B.	1.465,13 EUR
Compartment Monaco Santé	28.09.2001	C.M.G.	C.M.B.	281,41 USD
Compartment Sport Equity Fund	28.09.2001	C.M.G.	C.M.B.	531,03 USD

Dénomination FCP	Date d'agrément	Société de gestion	Dépositaire à Monaco	Valeur liquidative au 13 mars 2003
Monaco Environnement Développement durable	06.12.2002	Monaco Gestion FCP.	C.F.M.	834,37 EUR
CFM Environnement Développement durable	14.01.2003	Monaco Gestion FCP.	C.F.M.	915,18 EUR

Fonds Commun de Placement	Date d'agrément	Société de gestion	Dépositaire à Monaco	Valeur liquidative au 18 mars 2003
Natio Fonds Monte-Carlo "Court Terme"	14.06.1989	Natio Monte-Carlo S.A.M.	B.N.P.	3.232,37 EUR
Paribas Monaco Obli Euro	17.12.2001	Natio Monte-Carlo S.A.M.	B.N.P.	419,48 EUR

IMPRIMERIE GRAPHIC SERVICE
GS COMMUNICATION S.A.M. MONACO
