



Automédication en France : le souhait d'une réalité ?

Christine Bottollier-Curtet

► To cite this version:

Christine Bottollier-Curtet. Automédication en France : le souhait d'une réalité ?. Sciences pharmaceutiques. 1995. dumas-03111782

HAL Id: dumas-03111782

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03111782>

Submitted on 15 Jan 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

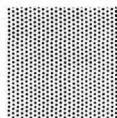
Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr



115 016847 2

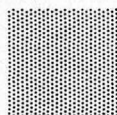
UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
GRENOBLE I
sciences Technologie Médecine
U.F.R. DE PHARMACIE
Domaine de la Merci - La Tronche



Année: 1995

N° d'Ordre: 7026

AUTOMEDICATION EN FRANCE: LE SOUHAIT D'UNE REALITE?



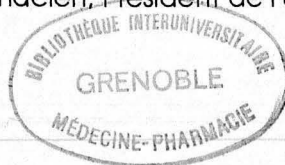
THESE

Présentée à l'Université Joseph FOURIER, GRENOBLE I
pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN PHARMACIE

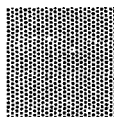
par Mademoiselle Christine Bottollier-Curtet
[Données à caractère personnel]

Thèse soutenue publiquement le 22 Juin 1995
en présence de:

- Madame Martine Delétraz-Delporte, Maître de conférence, Président du Jury;
- Madame Marie-Catherine Bonjean, Pharmacien Responsable des Laboratoires Sterling Midy;
- Madame Annick Villet, Maître de conférence;
- Monsieur Pierre Béras, Pharmacien, Président de l'Union Nationale des Pharmacies de France.



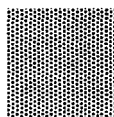
**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
GRENOBLE I**
Sciences Technologie Médecine
U.F.R. DE PHARMACIE
Domaine de la Merci - La Tronche



Année: 1995

N° d'Ordre:

AUTOMEDICATION EN FRANCE: LE SOUHAIT D'UNE REALITE?



THESE

Présentée à l'Université Joseph FOURIER, GRENOBLE I
pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN PHARMACIE

par Mademoiselle Christine Bottollier-Curtet

[Données à caractère personnel]

Thèse soutenue publiquement le 22 Juin 1995
en présence de:

- Madame Martine Delétraz-Delporte, Maître de conférence, Président du Jury;
- Madame Marie-Catherine Bonjean, Pharmacien Responsable des Laboratoires Sterling Midy;
- Madame Annick Villet, Maître de conférence;
- Monsieur Pierre Béras, Pharmacien, Président de l'Union Nationale des Pharmacies de France.



• A Madame M. Delétraz-Delporte, Maître de conférence, qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse, j'adresse tous mes remerciements.

• A Madame M-C. Bonjean, Pharmacien, qui a généreusement consacré du temps pour me conseiller dans mon travail, et me fait l'honneur de participer à mon jury de thèse, j'exprime ma profonde reconnaissance.

• A Madame A. Villet, Maître de conférence, qui a gentiment accepté de siéger à mon jury de thèse, j'adresse mes sincères remerciements.

• A Monsieur P. Béras, Pharmacien, qui me fait l'honneur d'être membre de mon jury de thèse, j'adresse toute ma reconnaissance et mes remerciements.

SOMMAIRE

INTRODUCTION

page 7

PREMIERE PARTIE: Automédication: définition, statut, les attentes. Cinq points de vue.

page 9

I• Le Consommateur	page 10
I.A Définition du terme "automédication".	page 10
I.B Croyances.	page 11
I.C Comment le consommateur est-il informé de l'existence des médicaments d'automédication et de leur bon usage ?	page 12
I.D Quelles sont les attentes?	page 16
II• Le Médecin	page 18
II.A Ses craintes de l'automédication.	page 18
II.B Ses sources d'information sur les produits d'automédication.	page 19
III• Le Pharmacien	page 24
III.A Ses craintes de l'automédication.	page 24
III.B Ses sources d'information sur les produits d'automédication.	page 26
IV• Les Autorités de Santé	page 28
IV.A Définition des spécialités d'automédication et avis aux fabricants n°91/9 bis.	page 28
IV.B Contrôle de la publicité.	page 33
IV.B.1. Historique de la réglementation de la publicité.	page 33
IV.B.2. Textes actuellement en vigueur.	page 34
IV.B.3. Publicité grand public.	page 35
IV.B.4. Publicité professionnelle.	page 37
IV.C Contrôle de l'étiquetage.	page 39

IV.D	Les autorités nationales, au sein de la Communauté Européenne, ont-elles agi en faveur de l'automédication?	page 40
------	---	---------

IV.D.1.	Italie.	page 40
IV.D.2.	Portugal.	page 41
IV.D.3.	Danemark.	page 41
IV.D.4.	Royaume-Uni.	page 42
IV.D.5.	Pays-Bas.	page 42
IV.D.6.	France.	page 43

IV.E	Directive communautaire relative à un statut légal: espoir d'harmonisation?	page 45
------	---	---------

V• L'Industriel page 49

V.A	Tentatives de promotion de l'automédication	page 49
-----	---	---------

V.B	Les perspectives	page 50
-----	------------------	---------

V.B.1.	Déremboursements volontaires	page 50
V.B.2.	Exonération de substances actives	page 51

DEUXIEME PARTIE: page 55 **Enregistrement d'une spécialité d'automédication auprès de l'Agence Française du Médicament.**

I• Les textes sur lesquels l'industriel doit s'appuyer pour préparer un dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché page 57

I.A	Article L.601: obligation d'enregistrement.	page 57
-----	---	---------

I.B	Constitution du dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché.	page 58
-----	--	---------

I.B.1.	Textes réglementaires.	page 58
I.B.2.	Contenu du dossier .	page 60
I.B.3.	Particularités du dossier d'une spécialité d'automédication.	page 66

a/	Article R.5133 du Code de la Santé Publique.	page 66
----	--	---------

b/	Avis aux fabricants n° 91/9 bis.	page 68
----	----------------------------------	---------

II • En pratique, quelles documentations fournir en réponse aux exigences actuelles de la Commission d'A.M.M.	<i>page 69</i>
II.A Le dossier pharmaceutique.	<i>page 70</i>
II.B Le rapport d'expert pharmaceutique.	<i>page 94</i>
II.C Documentations toxicologiques, pharmacologiques, et cliniques. Essais complémentaires aux données bibliographiques.	<i>page 95</i>
II.C.1. Etude de passage systémique.	<i>page 95</i>
II.C.2. Etude de biodisponibilité.	<i>page 96</i>
a/ Définition.	<i>page 96</i>
b/ Réalisation de l'étude.	<i>page 96</i>
c/ Contraintes réglementaires et soumission à l'avis du C.C.P.P.R.B.	<i>page 98</i>
d/ En pratique.	<i>page 99</i>
e/ Intérêt.	<i>page 100</i>
II.C.3. Etude d'acceptabilité.	<i>page 101</i>
a/ Définition.	<i>page 101</i>
b/ Réalisation de l'étude.	<i>page 101</i>
c/ En pratique.	<i>page 102</i>
d/ Intérêt.	<i>page 102</i>
II.C.4. Comparaison avec le contenu des dossiers toxico-cliniques en Grande-Bretagne.	<i>page 103</i>
II.D Procédure d'étude des dossiers à l'Agence du Médicament.	<i>page 104</i>

CONCLUSION	<i>page 107</i>
-------------------	-----------------

BIBLIOGRAPHIE	<i>page 109</i>
----------------------	-----------------

ANNEXES	<i>page 113</i>
----------------	-----------------

INTRODUCTION

L'automédication est définie dans le dictionnaire comme étant *"le choix et la prise de médicaments sans avis médical"*.

C'est à dire qu'il s'agit d' un comportement, celui de se soigner seul, sans consulter son médecin pour un diagnostic et une prescription médicale. La gestion par le malade de son capital santé, a en fait existé depuis toujours. Mais quels sont les médicaments qui peuvent être utilisés en automédication? Comment les définir? C'est alors que tout se complique. En effet, pour désigner ces médicaments, ont été évoqués de nombreux termes tels que : "O.T.C., grand public, médication familiale, médication officinale". Mais sous ces appellations les mêmes produits ne sont pas toujours considérés. Ainsi, jusqu'à présent aucun terme et aucune définition ne font l'unanimité.

La spécialité d'automédication, comme toute spécialité pharmaceutique, doit être enregistrée auprès de l'Agence Française du Médicament et doit obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (A.M.M.) avant d'être commercialisée. Afin de répondre à un usage en automédication, une spécialité doit satisfaire aux conditions suivantes énoncées dans un avis aux fabricants 91/9bis émis par le Ministère des Affaires Sociales et de la Solidarité: elle n'est pas inscrite sur une liste de substances vénéneuses, ni sur les listes des médicaments remboursables, elle a un rapport efficacité/sécurité très favorable, la mise sur le marché de ses principes actifs est ancienne, elle peut faire l'objet de publicité directement auprès du public.

L'automédication en France n'a toujours pas, en 1995, d'existence reconnue et les autorités de santé se heurtent à de nombreux obstacles : les médecins et les pharmaciens expriment leurs craintes face à la clarification d'un statut pour les médicaments d'automédication, les consommateurs expriment leurs attentes pour une meilleure information sur les moyens de se soigner par eux-mêmes, les industriels appellent de leurs vœux un environnement réglementaire favorable à l'automédication. Ce sont ainsi cinq points de vue sur l'automédication que nous présenterons dans une première partie: celui du consommateur, du médecin, du pharmacien, des autorités de la santé et de l'industriel.

Nous décrivons dans une seconde partie ce que doit contenir un dossier d'enregistrement pour une spécialité d'automédication. Le dossier de demande d'A.M.M. doit être rédigé selon des formats standards, mais il présente des particularités dans son contenu.

Nos commentaires seront illustrés par une expérience acquise au sein du département des Affaires Pharmaceutiques d'un laboratoire d'automédication.

PREMIERE PARTIE

**Automédication = définition, statut, les attentes.
Cinq points de vue.**

I. Le Consommateur

Interressons-nous tout d'abord au consommateur. C'est la personne qui va acheter et utiliser la spécialité d'automédication. Que signifie pour lui le terme "automédication" ?

Nous citerons les différents moyens actuels dont dispose le consommateur pour être informé sur l'existence des spécialités d'automédication disponibles sur le marché et sur la possibilité de s'automédiquer sans risques avec des conseils utiles. Nous décrirons les attentes du consommateur dans ce domaine. Nous nous appuierons notamment sur les résultats d'une enquête qui a été réalisée en France, par la SOFRES, en Septembre 1994, sur un échantillon national de 1004 personnes. Cette enquête a été effectuée à la demande de l'association AFSGP (Association Française des Fabricants de Spécialités Grand Public) et les résultats furent présentés lors de la 2ème journée professionnelle de la médication familiale, organisée par l'AFSGP, le 22 Novembre 1994 à Paris, sous le thème "A l'écoute des consommateurs". (1)

Nous présenterons aussi les actions qui ont été menées dans certains autres pays membres de la Communauté Européenne, pour mieux communiquer vers le public au sujet de l'automédication.

I.A DEFINITION DU TERME "AUTOMEDICATION"

Pour le consommateur, l'automédication est un **comportement**, c'est à dire celui de se soigner seul sans l'intervention du médecin pour une prescription, et avec les conseils du pharmacien.

"Automédication" dérive de la traduction de "self medication", couramment utilisé en Europe.

L'automédication peut alors être la prise de médicaments qui peuvent être délivrés au patient sans prescription et destinés à traiter un petit mal, mais ce peut être aussi la réutilisation spontanée de médicaments inscrits sur une liste de substances vénéneuses et qui, de ce fait, avaient été préalablement prescrits par le médecin lors d'une première pathologie, par exemple des antibiotiques, restés rangés dans l'armoire à pharmacie. L'automédication devient alors synonyme d'**autoprescription**.

I.B CROYANCES

Il existe en France une vieille crédibilité, à savoir que l'admission au remboursement d'un produit est le gage de son efficacité. De plus *"les habitudes de remboursement sont très ancrées dans la mentalité des Français"*. (2)

Rappelons-nous la décision du gouvernement en 1991, de dérembourser les médicaments antiasthéniques. La raison évoquée a été que *"ces produits ne servaient à rien et n'étaient pas utiles à la santé"*. Dans un souci d'économie de la santé, ces médicaments ont été déremboursés, ceci a eu pour objectif de *"déclasser ces médicaments par rapport aux médicaments remboursables"*. (3)

Nous avons vu les malades venir à l'officine avec leur ordonnance, et refuser le traitement après avoir appris que ces produits ne pouvaient plus être remboursés.

Mais ceci semble changer. En effet, l'enquête SOFRES de 1994, montre que pour presque deux français sur trois, il n'y a aucune différence entre les médicaments remboursés et non-remboursés. En particulier, il n'y a pas entre eux de différence d'efficacité : pour 76 % des consommateurs, les produits avec ou sans vignette sont tout aussi efficaces. Ils n'y voient pas non plus de différence de sécurité : 3 français sur 4 estiment que les uns comme les autres sont sûrs.

Par contre, ils perçoivent une différence de prix : pour 1/3 des français, les médicaments non remboursés sont plus chers que les autres, alors que pour 1 français sur 10, ils sont au contraire moins chers. (1)

Pour de nombreuses catégories de médicaments, il existe des spécialités sur le marché, de formules identiques deux à deux (mêmes principes actifs aux mêmes teneurs), mais l'une remboursable, et l'autre non remboursable, le prix de la seconde étant supérieur de plus de 20 % en moyenne de celui de la première. Le patient achètera souvent la première pour plusieurs raisons :

- il ne connaît pas le médicament non remboursable ;
- il connaît les deux et choisit le moins cher ;
- le médicament a pu être prescrit depuis longtemps par le médecin de famille, donc le patient le connaît bien et pour lui c'est un bon médicament. En étant satisfait, il le rachètera spontanément puisqu'il n'a pas besoin d'une ordonnance. Ce qui fait la différence entre ces deux produits, est le remboursement uniquement.

Le remboursement par la sécurité sociale d'un grand nombre de spécialités délivrables sans ordonnance constitue encore un obstacle au développement de l'automédication. En effet, tant qu'il y aura deux catégories de médicaments, remboursables et non remboursables, pour les mêmes principes actifs à la même

teneur et sous la même forme pharmaceutique, le système français actuel ne pourra pas évoluer en faveur de l'automédication.

Les prix des médicaments sont aussi un obstacle. En effet, nous l'avons cité ci-dessus, le prix d'une spécialité d'automédication est généralement au moins 20 % plus élevé que celui d'une spécialité similaire remboursable. Or, le niveau de prix des médicaments remboursables est bas, en France. Les prix ont peu évolué depuis des années. Ainsi le développement du médicament d'automédication en est freiné, et compte-tenu du blocage des prix, le marché est faussé. (4)

Cependant, le facteur prix est à prendre en considération. La même étude SOFRES conclut que 63 % des français déclarent s'intéresser au prix des médicaments qu'ils achètent sans ordonnance. On note alors une évolution significative par rapport à 1993 : d'une part une plus grande sensibilité de l'ensemble des consommateurs à l'élément-prix (la part des sans opinion diminuant de 8 à 1 %), d'autre part un noyau de consommateurs pour qui le prix est très important augmentant de 24 à 32 %.

Cette sensibilité croissante au prix, que l'on observe de façon très nette pour les produits de consommation courante, laisse supposer qu'il s'agit d'une évolution générale des comportements qui a rejailli également sur les comportements à l'égard des médicaments. (1)

I.C COMMENT LE CONSOMMATEUR EST-IL INFORME DE L'EXISTENCE DES MEDICAMENTS D'AUTOMEDICATION ET DE LEUR BON USAGE?

- Le consommateur est informé par la publicité qui est faite par le laboratoire auprès du public. Elle peut avoir comme support : la télévision, les panneaux-vitrine placés dans les officines, les brochures d'informations sur le produit distribuées dans les pharmacies, ou les annonces presse publiées dans les magazines grand public de santé ou autres.

En 1991, une enquête (SECODIP - Boulogne - Mars 1991) reporte que 40 % des français considèrent que la publicité est un moyen d'être au courant de la disponibilité d'un produit sur le marché.(5)

- Le consommateur est aussi informé par le pharmacien, qui aura conseillé un produit particulier. C'est le cas pour 19 % des français. (5)

- 36 % des français trouvent une information dans les livres spécialisés, non seulement sur l'existence d'un médicament mais également sur son bon usage. (5)

Parmi ces livres, nous pouvons citer ceux écrits et publiés par deux médecins, le Professeur Jean-Paul GIROUD et le Docteur Charles HAGEGE. Ils ont publié trois livres. Le premier parut en 1984, intitulé "Quand et comment peut-on se soigner sans danger avec 1000 médicaments en vente libre ?". Le second sortit en 1991, intitulé

"Le guide des médicaments vendus sans ordonnance". Le troisième parut sous le titre "Se soigner seul sans danger" en Janvier 1994.

Ces livres sont en vente libre dans toutes les librairies. Ils listent tous les médicaments qui peuvent être délivrés sans ordonnance, à savoir les médicaments hors liste de substances vénéneuses, remboursables et non remboursables. Ils reprennent en effet par ordre alphabétique les préparations allopathiques classiques, les produits homéopathiques, les produits de phytothérapie.

Ces ouvrages rappellent la composition, l'indication proposée par le laboratoire, la classe thérapeutique de chaque produit, quand l'utiliser, à quelles doses, la présentation et le prix s'il s'agit d'un produit remboursable. Pour chacun de ces produits, les auteurs émettent leur avis qui est parfois très subjectif. Ils mentionnent des associations illogiques de principes actifs, ou précisent que le produit est dépassé, allergisant. Parfois, ils sont plus directs dans leur critique *"Un médicament qui soigne à la fois les poumons et les articulations ! Le directeur de ce laboratoire se moque de vous!"*.

Ils ont noté chacun des produits (de 0 à 20/20) et ont expliqué la façon dont ils ont attribué leurs notes.

Ces livres comprennent en complément:

- les réponses aux questions que devraient susciter les troubles de santé en regroupant plusieurs centaines de signes, symptômes ou maladies classés par ordre alphabétique.
- les problèmes de prévention
- les notions essentielles sur la bonne utilisation des médicaments.

Lors d'une conférence de presse qui s'est tenue le 27 janvier 1994, les deux médecins ont présenté leur nouvelle version. Ils ont justifié la raison de publier un tel livre par les propos suivants : *"Nous souffrons en France, d'un manque d'information **objective** du grand public sur le médicament, dont le bon usage serait préservé par le seul fait qu'il est distribué exclusivement en pharmacie... Ce livre se veut combler une lacune d'information, apporter des conseils de prudence"*.

Ils ont également apporter des appréciations critiques sur la majorité des produits existants. Ils jugent que *"seuls 15 % des médicaments d'automédication présents sur le marché s'avèrent utiles et bien conçus pour une automédication efficace et sans risque, 80 % de ces médicaments seraient même inefficaces ou dangereux, et 20 % seraient la cause d'hospitalisation"*.

Ils estiment ainsi que *"cet ouvrage est destiné à permettre à chacun de faire face à tous les problèmes quotidiens de santé et de se procurer, sans ordonnance et au moindre coût, le médicament le plus efficace, le plus sûr et le mieux adapté à son cas personnel"*.

La publication de ces livres a suscité de nombreuses réactions car ils ne ménagent personne.

Citons les réactions de deux organismes, l'AFSGP ou Association Française des Fabricants de Spécialités Grand Public et l'IBUMEFA ou Institut du Bon Usage du Médicament de Médication Familiale. Les deux associations travaillent pour essayer de promouvoir l'automédication en France.

Elles ont contesté le principe même d'un tel guide , *"réitérant leur confiance dans l'A.M.M. et les organismes qui la délivrent"*.

De plus l'information fournie par ces ouvrages sur les produits est relativement succincte. (6)

Monsieur Caulin, Président de la Commission d'A.M.M., s'est exprimé à ce sujet lors de la journée API (Association des Pharmaciens de l'Industrie) du 22 mars 94 en ces termes: *"Ces trois livres parlent de quatre à cinq mille médicaments vendus sans ordonnance et la liaison est immédiatement faite entre le fait que ces médicaments soient vendus sans ordonnance et le fait qu'il s'agisse de spécialités d'automédication. Certains journaux comme le Canard Enchaîné, nous expliquent à partir d'interviews de Messieurs Giroud et Hagège que des remèdes miracles peuvent ruiner la santé... L'image de l'automédication en France est catastrophique"*. (3)

En Février 1995 a été publié un "Vidal du Particulier" en France. Il est en vente dans les librairies et les grandes surfaces. Il est destiné à délivrer au public une information de qualité, en conformité avec l'A.M.M., sur les médicaments dits "de prescription" et sur les médicaments d'automédication. Ce n'est donc pas un dictionnaire spécifique de l'automédication. Il contient un lexique des termes médicaux, la liste des médicaments par ordre alphabétique avec des recommandations sur les dosages en principes actifs, la durée du traitement, les âges faisant l'objet de contre-indications, des conseils pratiques sur la santé au quotidien, etc.

- Aux Pays-Bas, depuis 1993, une brochure émanant du Ministère de la Santé, sur l'automédication, est distribuée massivement auprès du public, par les organismes de sécurité sociale. Le titre du document est le suivant : "Wat doe ik / Ga ik naar de huisarts" , ce qui signifie : "Que dois-je faire ? Dois-je consulter mon médecin ?"

Cette brochure invite le patient à se rendre chez son pharmacien ou chez son droguiste pour toute une série de maux bénins (maux de tête, piqûres d'insectes, petits troubles digestifs, diarrhées, brûlures, etc...) plutôt que de consulter son médecin. Elle liste ainsi une cinquantaine de troubles mineurs pouvant être résolus par les médicaments d'automédication. Elle précise ce que peut faire le malade par lui-même : conseils diététiques, activités sportives...et elle précise quand la consultation médicale est nécessaire. Cette brochure ne donne aucune liste de médicaments, elle ne fournit que des conseils sur la façon de se soigner seul.

Cette mesure a pour objectif de responsabiliser le consommateur pour la prise en charge de ses petits maux. Elle est issue d'une

constatation : les malades consultent trop leur médecin pour des pathologies mineures et 50 % des consultations ne seraient pas suivies d'ordonnance.

Cette brochure a été soutenue par l'Association Hollandaise des Généralistes et la Fédération Hollandaise des Patients et Consommateurs. En complément à cette brochure le Ministre Néerlandais de la Santé a sponsorisé, pendant l'année 1994, l'émission de quatre-vingts spots télévisés d'une minute traitant l'automédication de façon humoristique. (7).(8)

- En 1989, une initiative similaire avait été lancée au Danemark. Il en est résulté que les visites chez le médecin ont chuté de 2 % environ.

- Au Royaume-Uni, de nombreux livres ont été publiés par des médecins essentiellement, pour faire connaître aux consommateurs les petits maux qu'ils pouvaient soigner par eux-mêmes et les catégories de produits qu'ils pouvaient acheter spontanément. Là aussi, aucune liste de médicaments n'est donnée.

Citons l'exemple suivant : "The home pharmacy. The consumer's guide to over-the-counter medicine". Dr. Vernon COLEMAN 1980 Mac MILLAN London Limited.

Ce livre contient six rubriques :

- la fabrication et la publicité des médicaments d'automédication ;
- la liste des dix catégories de médicaments susceptibles d'être utilisés en automédication : "*Cough and cold remedies, Painkillers, Vitamins, Indigestion remedies, Germicides and antiseptics, Laxatives, Tonics, Rubs and liniments, Eye preparations, Foot care products*".
- le rôle des pharmaciens chimistes
- la loi et les médicaments d'automédication
- les médicaments disponibles : chimiques, à base de plantes, homéopathiques.
- les dangers de l'automédication: les interactions possibles, les surdosages, les médicaments et l'alcool, la conduite dangereuse lors de la prise de certains médicaments.

I.D QUELLES SONT LES ATTENTES ?

L'enquête SOFRES de 1994 apporte de précieux renseignements en ce qui concerne les attentes des consommateurs dans le domaine global des médicaments sans ordonnance. Les points essentiels sont présentés ci-après.

Aujourd'hui 85 % des consommateurs s'estiment globalement satisfaits du conseil de leur pharmacien pour l'achat de médicaments sans ordonnance. Ce taux de satisfaction, globalement positif, doit être apprécié de façon nuancée, car 47 % des français n'en sont qu'assez satisfaits. Cela montre qu'il existe aujourd'hui des besoins et des attentes qui ne sont pas bien couverts. Il faut prêter d'autant plus d'attention à ce point qu'il s'est érodé entre 1993 et 1994, la proportion de personnes très satisfaites passant de 44 à 38 %. Cette évolution doit inciter les pharmaciens à être plus attentifs aux attentes de leurs clients en matière de conseil.

A l'égard de l'information sur les médicaments vendus sans ordonnance, le niveau de satisfaction des consommateurs est plus faible : 82 % s'estiment bien informés, mais seulement 25 % se disent très bien informés. Là encore, les pharmaciens ont un rôle important à jouer, en synergie avec les laboratoires pour relayer les actions menées auprès du public.

Dans l'ensemble, ces données montrent bien que les consommateurs ont une perception **très** positive de leur pharmacien. Mais quel est leur degré d'attachement aux valeurs traditionnelles de la pharmacie ?

2 français sur 10 refusent au moins de temps en temps, un médicament que le pharmacien conseille, mais 8 français sur 10 ne le refusent jamais ou rarement.

Quant aux motifs éventuels de refus d'un médicament proposé par le pharmacien, ils prouvent là encore tout le crédit dont celui-ci bénéficie auprès des consommateurs ; ils refuseraient un médicament pour des raisons liées surtout à la non-tolérance ou à son prix. Le manque de confiance dans le conseil du pharmacien a été très peu cité.

Les principales raisons de rejet montrent bien l'importance dans le conseil de la prise en compte de l'individualité de chacun : la prise en compte d'une intolérance éventuelle, d'une expérience antérieure décevante, de la dépense maximum souhaitée. Le consommateur se révèle ainsi attaché à la compétence du pharmacien dont il suit les conseils, et ce, d'autant mieux que ceux-ci lui sont donnés de façon personnalisée.

Aujourd'hui, ils sont plus nombreux à souhaiter le libre-accès aux médicaments que le maintien de ceux-ci derrière le comptoir : 50% contre 44%. Par rapport à 1993, la tendance est plutôt favorable au libre-accès. En effet le souhait de la visibilité ou de

l'accessibilité progresse de 3 points de 47 à 50%, tandis que la faveur à l'égard d'une présentation non visible baisse de 47 à 44%.

Il s'agit là d'un nouveau concept. Les consommateurs ne veulent pas un pharmacien entre eux et les médicaments mais plutôt un pharmacien à côté d'eux. (1)

Conclusion:

Les résultats précédents montrent que le consommateur est attaché à la **caution pharmaceutique** et à la **compétence du pharmacien**. Il apprécie et suit d'autant mieux ses conseils que ceux-ci sont personnalisés. Il aimerait retrouver en officine ce qui l'attire en grandes surfaces : autonomie, liberté dans le choix, prix compétitifs. (1)

Il faut aussi améliorer la connaissance des consommateurs sur l'acte d'automédication et sur la nature des médicaments disponibles sur le marché. Ceci est une étape importante qui mène à une automédication responsable. Les consommateurs veulent être au courant à la fois des différentes affections qu'ils peuvent traiter seuls, sans l'intervention d'un médecin, et des gammes de produits adaptés au traitement de ces affections bénignes, c'est à dire les médicaments d'automédication au sens strict.

A l'image de ce qui est fait aux Pays-Bas, en Grande-Bretagne, il faut **informer** le patient sur l'automédication - cas où il peut se soigner seul - et ses limites - cas où il doit demander conseil à son pharmacien ou consulter un médecin.

Le rôle de l'Etat apparaît important dans le fait de sensibiliser le citoyen sur les coûts de la santé et lui apprendre à se soigner seul. Récemment sur les chaînes de télévision française, on a pu voir en Octobre 94 des campagnes publicitaires qui rappelaient à l'individu que la santé coûtait cher et qu'il ne fallait pas abuser de la sécurité sociale. Il faudrait aussi mieux informer le citoyen sur ce qu'est réellement l'automédication. Il faudrait favoriser son développement en créant des listes de principes actifs autorisés en automédication et qui seraient connues de tous.

Mieux informer le patient demande une contribution des médecins, des pharmaciens, des industriels et des autorités de santé. C'est un travail d'équipe. Ces quatre pôles peuvent en effet intervenir directement auprès du consommateur par des conseils d'utilisation des produits.

Cependant, avant de conseiller un produit, il faut le connaître. Interrogeons-nous donc sur ce que pense chacun de ces groupes professionnels de l'automédication et sont-ils eux aussi suffisamment informés ?

II. Le Médecin

Le médecin peut être amené, lors d'une consultation, à conseiller la prise d'un médicament d'automédication, soit spontanément, soit en réponse à des questions de la part de son patient. Nous présenterons le point de vue du médecin sur l'automédication et ses craintes. Le médecin connaît-il l'existence des spécialités d'automédication et quels sont les moyens dont il dispose pour être informé sur ces produits ?

II.A SES CRAINTES DE L'AUTOMEDICATION

Pour le médecin, tout comme pour le consommateur, l'automédication est un **comportement** qui consiste à prendre soi-même des médicaments sans l'avis de son médecin, que ce soient des médicaments destinés à être non prescrits et/ou prescrits.

Le médecin n'aime pas l'automédication et ceci s'explique par le fait qu'il peut craindre que son rôle dans l'établissement d'un diagnostic, la prescription de médicaments et le suivi d'une pathologie, soit exclu.

Il se trouve parfois dans la situation où le patient connaît un médicament d'automédication parce qu'il en aura entendu parler par ses voisins ou à la télévision, et lui ne le connaît pas. (3)

Le médecin n'est pas assez informé. Aussi, pour les raisons évoquées ci-après, il pense que la spécialité d'automédication n'est pas un médicament.

La notion d'A.M.M. est une notion un peu floue. Certains ont entendu parler d'"A.M.M. allégées". Or, tout médicament, d'automédication ou non, est approuvé par l'Agence du Médicament avec l'octroi de son A.M.M. Seul le contenu des dossiers d'enregistrement peut être "allégé" pour une spécialité d'automédication, ceci est lié à la connaissance ancienne des principes actifs la constituant.

La différence entre un médicament remboursable, comme des comprimés de Doliprane® dosés à 500 mg de Paracétamol par unité, et un médicament non remboursable comme des comprimés de Panadol® dosés aussi à 500 mg de Paracétamol par unité, réside uniquement dans le remboursement. Seul le deuxième est un médicament d'automédication, et pourtant ces deux spécialités ont le même principe actif, à la même teneur, et

sous la même forme pharmaceutique. Ils peuvent tous deux être achetés sans ordonnance et répondent aux mêmes normes d'enregistrement.

Le médecin déteste toute forme de publicité grand public sur le médicament. Pour lui la publicité auprès du public décline le médicament.

Il y a un travail important d'information à faire vers le médecin.

Celui-ci a besoin de connaître ces produits, ne serait-ce que pour éviter des interactions médicamenteuses lorsqu'il prescrira à l'un de ses patients un médicament qui pourrait interagir avec une spécialité d'automédication que celui-ci a l'habitude de prendre pour des petits maux.

Les médecins voient aussi apparaître de nouvelles contraintes, avec la mise en place des Références Médicales Opposables (RMO). Ils seront sûrement amenés à prescrire ou à recommander des médicaments d'automédication dans le cas de pathologies bénignes.

II.B SES SOURCES D'INFORMATION SUR LES PRODUITS D'AUTOMEDICATION

Les industriels sont les partenaires idéaux pour informer directement les médecins sur l'existence de leurs produits en diffusant une information fiable et de qualité.

- Cette information peut être faite sous forme de fiches signalétiques remises au médecin :
 - soit sur sa demande,
 - soit en accompagnant des échantillons du produit après en avoir effectué la demande par écrit auprès du laboratoire,
 - soit au cours de la visite des délégués commerciaux faite chez les médecins afin de présenter les nouveaux (ou non) médicaments d'automédication. Cette pratique de visiter les médecins est souvent faite par les laboratoires qui possèdent dans leurs porte-feuilles des spécialités de prescription et d'automédication. En effet, les laboratoires d'automédication ne disposent pas, le plus souvent, de réseaux pour la visite des médecins.

Ces fiches signalétiques correspondent chacune au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Elles comprennent pour chaque spécialité les indications, les propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques, les posologies, les contre-indications, les mises en garde et les précautions, les interactions médicamenteuses, les précautions en cas de grossesse et d'allaitement, les effets indésirables.

L'information portée sur ces fiches doit être en conformité avec le contenu de l'A.M.M.

- L'information peut également se présenter sous forme de monographies parues dans les dictionnaires des spécialités : Vidal, Théra.

. Le Vidal est édité depuis 1914.

Il liste les spécialités de prescription et d'automédication, les accessoires, les produits d'hygiène et cosmétologie, les produits diététiques, les produits de désinfection, les réactifs et les centres de thermalisme. Une "Commission chargée du contrôle et de la révision des dictionnaires de spécialités pharmaceutiques destinés au corps médical" avait été créée par arrêté du 26 Mai 1976. Elle fut dénommée aussi "Commission Alexandre", du nom de son responsable, Monsieur le Professeur Jean-Michel Alexandre. Elle entreprit la vérification des monographies et leur harmonisation afin de vérifier la conformité des textes avec l'A.M.M. de chaque spécialité. Les monographies ont été majoritairement approuvées, d'autres ont dûes d'abord être modifiées et certains laboratoires ont dû même revoir leurs dossiers d'enregistrement ou leurs études cliniques pour conserver les indications, contre-indications de leurs produits. Dans les monographies ainsi approuvées par le Ministre de la Santé, le libellé des indications thérapeutiques a suivi trois catégories :

- "le plein et entier", c'est à dire que les indications sont portées directement sans mention particulière, lorsque leur efficacité est communément connue et/ou démontrée par des essais cliniques contrôlés.
- les indications sont précédées de la mention "proposé dans" lorsque les spécialités possèdent une ou plusieurs propriétés pharmacologiques reconnues, et qu'en raison de leur ancienneté, les indications n'ont pas pu être mises en évidence par des essais cliniques.
- les indications sont précédées de la mention "utilisé comme" ou "utilisé dans", lorsqu'il s'agit de spécialités dont, dans l'état actuel des connaissances, l'activité spécifique reste à établir, bien que leur utilisation corresponde à des habitudes de prescription ou d'automédication.

Le Vidal est un support publicitaire.

Chaque industriel est libre de décider quels produits doivent y figurer et est tenu de faire paraître le texte figurant dans l'"Annexe I" de l'A.M.M. ou "Résumé des Caractéristiques du Produit".

Avant chaque publication annuelle, les Editions du Vidal contactent chaque laboratoire pour connaître toutes les

modifications survenues depuis l'édition précédente et faire confirmer la liste des produits qu'il veut faire paraître.

. Le Théra est bien plus récent, sa première édition date de 1989. Il ne contient que les médicaments hors listes de substances vénéneuses et non remboursables, les produits diététiques et de cosmétologie.

Jusqu'en 1993, le Théra était très succinct. Il était élaboré par la maison d'édition, sans contacter les laboratoires et l'information relative à chaque produit était très insuffisante. Depuis 2 ans, le Théra publit des monographies élaborées par les laboratoires, en se basant aussi sur l'annexe I de l'A.M.M. de chaque produit. De ce fait, les textes sont de plus en plus similaires à ceux figurant dans le Vidal. Chaque laboratoire est tenu aussi de mettre à jour ces monographies lors de chaque édition annuelle. L'industriel est libre de choisir les produits qui doivent figurer au Théra. Il peut faire paraître des photographies couleur afin de présenter un produit ou une gamme de produits.

Le Théra est aussi un support publicitaire.

- La société IMS France avait proposé en Juillet 1993, un service en France appelé *"OTC Single Source Sampling"*. IMS ou *Informations Médicales et Statistiques* est une importante société spécialisée dans les études de marché dans le milieu médical.

Ce service avait pour objectif de faire connaître aux médecins généralistes, les médicaments d'automédication disponibles sur le marché et d'offrir aux laboratoires qui ne disposent pas de visiteurs médicaux, le moyen d'entrer en contact avec les médecins.

Son principe était le suivant : IMS faisait parvenir à des médecins généralistes de ville un catalogue leur proposant un certain nombre d'échantillons de produits pharmaceutiques. Ceux-ci étaient présentés par une photo et le rappel de leur monographie. Le médecin intéressé, n'avait qu'à cocher les produits qu'il souhaitait recevoir et renvoyer le formulaire à l'IMS qui se chargeait de l'envoi des produits.

Comme son nom l'indique, ce service n'a pas été inventé en France. Ce média connaît un franc succès depuis de nombreuses années en Angleterre, en Australie et aux USA dans le domaine de l'automédication.

Mais, au vu de la législation française, la distribution de médicaments - et donc d'échantillons - ne peut être effectuée que par un établissement pharmaceutique, conformément à l'article L.596 du Code de la Santé Publique. Or l'IMS n'est pas un établissement pharmaceutique. Ainsi l'Agence du Médicament a rappelé la réglementation et il n'est plus possible pour un laboratoire de passer par ce service. Actuellement les demandes d'échantillons ne sont traitées qu'à la suite d'une demande écrite d'un médecin, adressée directement au laboratoire.

IMS avait envisagé de poursuivre son idée et d'apporter la même aide aux officinaux. Cette initiative s'avère aussi sans issue (9).

- Qu'en est-il à l'étranger ?

Au Royaume-Uni, un annuaire des produits d'automédication a été publié en 1993 pour la première fois par la PAGB (Proprietary Association of Great Britain, équivalent de l'AFSGP) et distribué à tous les médecins sous le nom "OTC Directory". Il est remis à jour chaque année. Il se présente sous forme d'un livre et comprend la photo de chaque produit OTC disponible pour lequel sont précisés : le nom, la quantité de principes actifs, l'indication, les recommandations en fonction de l'âge et le prix.

Ce livre permet aux médecins de se familiariser avec les spécialités d'automédication présentes sur le marché.

Une enquête réalisée en Grande-Bretagne en 1993 par un institut, fait ressortir que dans ce pays, 97 % des médecins recommandent au moins un produit d'automédication par semaine, 50 % au moins 6 fois par semaine et 25 % plus de 10 fois par semaine. Ce mouvement peut s'expliquer par essentiellement les phénomènes suivants :

- le gouvernement britannique communique en faveur du développement de l'automédication vers les professionnels de la santé, notamment les médecins.
- les institutions sont devenues plus favorables au passage de produits remboursables à un statut de produits d'automédication (opérations de "switch") (3).

Une étude auprès de 1 600 consommateurs britanniques, réalisée par une agence de sondage, a démontré que 68 % des patients se sentent plus responsables des petits maux et décident de se soigner par eux-même plutôt que d'aller voir le médecin. Mais 70 % des patients consultent leur médecin, quand les symptômes s'aggravent, 19 % lorsque les mêmes symptômes persistent depuis quelques jours et 10 % lorsque les médicaments achetés n'ont pas été efficaces après 3 jours de traitement.

Ces chiffres montrent que les personnes ont recours facilement à la visite chez le médecin quand ils le jugent nécessaire (10).

Conclusion:

Le médecin doit prendre conscience d'une part qu'il garde un rôle majeur vis-à-vis du patient. D'autre part l'achat du produit dépend de l'information que le consommateur reçoit en amont. Pour cela, le médecin doit savoir que les médicaments d'automédication existent, doit les connaître, et être mieux informé sur ces produits, ceci afin de pouvoir les recommander à ses patients. Il doit aussi comprendre que la seule différence entre les médicaments d'automédication et les autres similaires et remboursables est le remboursement.

Il faut plus communiquer vers le patient, par l'intermédiaire des médecins. Des brochures d'information, des documents sur les produits et les pathologies qu'ils traitent devraient être mis à la disposition des malades dans les salles d'attente. C'est pratique courante déjà dans les pays anglo-saxons. Il faut mieux **informer** le patient pour qu'il se prenne en charge de façon plus **responsable**.

III. Le Pharmacien

Le pharmacien est un autre acteur qui a aussi son rôle à jouer auprès du consommateur, en ce qui concerne son éducation sanitaire et l'information qu'il peut donner sur l'automédication. Mais des problèmes de termes et de définition de l'automédication gênent le pharmacien, qui émet alors certaines craintes face au développement de l'automédication. Nous évoquerons également les sources d'information dont dispose la profession pour connaître les spécialités d'automédication existantes.

III.A SES CRAINTES DE L'AUTOMEDICATION

Le pharmacien n'aime pas le terme "automédication", car *"si le patient s'automédique sans le conseil du pharmacien, ceci peut avoir à ses yeux une incidence négative sur la santé publique"*. Ce sont les propos qui ont été tenus par le Président du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens, Monsieur J. PARROT, lors de la journée API (Association des Pharmaciens de l'Industrie) du 22 Mars 1994. *"Ainsi, précise-t-il, le choix du vocabulaire est très significatif quant au rôle du pharmacien d'officine"*.

Il propose plutôt l'usage du terme *"médication officinale"*.

Ce terme implique *"la responsabilité et l'engagement du pharmacien au service du malade et désigne le lieu de délivrance du médicament"*.(3)

"Ce terme permet de couvrir tous les médicaments qui ne sont pas des médicaments dits de prescription appartenant aux classes I ou II des substances vénéneuses ou bien encore des stupéfiants. Sont donc englobés ainsi sous ce vocable, les appellations : médicament familial, médicament conseil, médicament grand public, médicament OTC (non vignettés donc non remboursables), les médicaments vignettés remboursables dont la délivrance n'est pas soumise à restriction, de même sont considérés tout ce qui peut être vendu en pharmacie : objets, etc." (3)

Considérons les différents termes cités ci-dessus. Le terme "médication familiale" est celui choisi par le Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique (SNIP) et par l'AFSGP (Association Française des Fabricants de Spécialités Grand Public).

Les termes de médicaments "conseil" et "grand public" résultent plus souvent du choix que l'industriel fait sur les conditions de

vente de leurs produits aux pharmaciens: pour les médicaments dits *Grand Public*, le laboratoire a choisi d'investir dans la publicité auprès du public et offre une remise plus ou moins importante aux pharmaciens. Pour les produits dits *Conseil*, le laboratoire ne fait pas de publicité auprès du public, ainsi l'argent qui n'a pas été utilisé dans la publicité permet une plus forte remise au pharmacien.

La différence n'est aucunement liée au fait qu'un produit est plus approprié qu'un autre au conseil auprès du patient .

Les pharmaciens refusent totalement l'usage du terme "O.T.C." pour désigner la spécialité d'automédication. L' "O.T.C." ou "Over the Counter", signifie en traduction littérale "de l'autre côté du comptoir". Ce terme est un terme anglo-saxon qui ne peut s'appliquer en France car les voies de distribution des médicaments sont différentes.

Au Royaume-Uni, il y a 3 catégories de médicaments :

- les POM'S "Prescription Only Medicines" : ils sont délivrés uniquement sur prescription médicale,
- les PO'S "Pharmacy Only" : ils peuvent être remboursés après passage chez le médecin.
- les OTC'S : ils sont en libre service, les consommateurs ont libre accès à ces médicaments.

En France, les médicaments ne sont vendus qu'en officine et il subsiste une habitude de placer tous les médicaments "derrière le comptoir", donc hors de portée du consommateur. Or, il n'y avait pas, jusqu'ici, d'obligation légale de laisser le médicament hors de l'accès direct au public. Mais cette ambiguïté est définitivement supprimée par les dispositions de l'article R.5015-55 du nouveau Code de Déontologie des Pharmaciens, paru au Journal Officiel du 16 Mars 1995. En effet, cet article établit que le pharmacien doit veiller à ce que le public ne puisse accéder directement aux médicaments, qu'ils soient en vente libre ou sur prescription, remboursables ou non. Les pharmaciens se réjouissent de cette réaction car ils se refusent de proposer les médicaments en libre accès, à l'image britannique. Les pharmaciens craignent de ce fait que leur rôle soit occulté et que ce soit la fin de leur monopole avec la vente en grandes surfaces de ce type de médicaments.

Le monopole pharmaceutique est un élément fondamental pour la sauvegarde de la santé publique.

Le monopole pharmaceutique est défini, en France, par l'article L.512 du Code de la Santé Publique. (Annexe n°1).

Cet article liste les produits dont la préparation et la vente sont réservées aux pharmaciens. Ainsi, les médicaments destinés à

l'usage humain ne peuvent être délivrés qu'exclusivement en pharmacie sous contrôle obligatoire d'un pharmacien. Les spécialités d'automédication répondant à la définition du médicament, font partie intégrante du monopole pharmaceutique.

Le monopole pharmaceutique français est qualifié d'application extensive. Il en est de même pour d'autres pays d'Europe tels que l'Italie, l'Espagne, la Belgique, le Portugal et la Grèce.

Il s'accompagne parfois de dérogations afin de garantir un bon approvisionnement en médicaments à une population qui, dans certaines régions, n'est pas suffisamment importante pour permettre à une officine d'être rentable. Il existe ainsi, par exemple, en France, des médecins propharmaciens qui détiennent et peuvent délivrer des médicaments à leurs patients, dans des régions isolées dépourvues de pharmacies.

Pour d'autres pays européens, le monopole pharmaceutique est plus restreint, c'est le cas aux Pays-Bas, en Irlande, au Danemark, au Royaume-Uni, en Allemagne, au Luxembourg, où certaines catégories de médicaments sont distribuées en pharmacie et hors du circuit pharmaceutique (en drogueries).

III.B SES SOURCES D'INFORMATION SUR LES PRODUITS D'AUTOMEDICATION

Comment le pharmacien est-il informé sur l'existence des spécialités d'automédication ?

- Par la visite des représentants pharmaceutiques des laboratoires d'automédication. Ils viennent régulièrement rencontrer les pharmaciens de leur région, afin de prendre des commandes et présenter les nouvelles spécialités. A cette occasion, des fiches d'information sur les produits peuvent être remises, pour apporter aux pharmaciens une meilleure connaissance du médicament, de ses indications, du mode d'administration, et de ses limites d'emploi.
- Par les dictionnaires des spécialités, Vidal et Théra, que le médecin consulte également. Ils permettent au pharmacien d'avoir des éléments suffisants pour conseiller un médicament à ses clients. Mais ces dictionnaires ne sont pas spécifiques de l'automédication, nous l'avons déjà évoqué.

Conclusion:

Les pharmaciens craignent le développement de l'automédication et ont peu fait pour la promouvoir. Or, ils ont une occasion extraordinaire à saisir et ils peuvent investir ce terrain d'information pour la santé et aider plus directement le consommateur dans le choix des produits d'automédication. Une enquête menée par l'IBUMEFA (Institut pour le Bon Usage du Médicament de Médication Familiale) en 1989, en France, a montré que *"les consommateurs voient la pharmacie comme un espace accueillant où des conseils peuvent être obtenus. Il est prouvé que deux clients sur trois ont besoin d'une forme de conseil. Mais d'un autre côté, les consommateurs attendent un conseil plus systématique. Le dialogue doit donc être encore amélioré entre le pharmacien et son client"*. (11)

L'enquête SOFRES 1994 vient confirmer ceci.

En effet, elle montre que le pharmacien est la personne désignée pour jouer un rôle fondamental dans le développement de l'automédication. Il peut donner des **conseils** d'éducation en matière de santé publique (particulièrement dans le domaine de la prévention) afin de **responsabiliser** le consommateur et délivrer des médicaments appropriés à leurs symptômes. Il est le technicien du médicament et son conseiller et joue le rôle d'intermédiaire entre l'industriel et le consommateur.

Mais là encore, pour pouvoir mieux conseiller le consommateur, le pharmacien doit recevoir en amont une information claire et détaillée de la part des industriels au sujet de leurs spécialités d'automédication. Une enquête du Moniteur auprès de 600 pharmaciens, en Avril 1994, montre que seulement 38 % des officinaux s'estiment très informés par les laboratoires pharmaceutiques. (12)

Les pharmaciens ont certes peur du développement de l'automédication car, au vu de certains systèmes européens, ils craignent que l'automédication leur échappe et qu'à long terme elle aille en grandes surfaces. Or, les consommateurs sont fidèles à leur pharmacie et croient aux conseils du pharmacien. Ils savent prendre en charge leur propre santé et se soigner seuls pour des petits maux.

L'automédication ne peut qu'avoir sa place en officine. C'est une occasion que l'officinal doit saisir et qui lui permettra de jouer pleinement son rôle de conseiller en matière de santé.

IV. Les Autorités de Santé

Il ressort clairement des points de vue présentés précédemment, que l'automédication est considérée au sens large, c'est à dire qu'il s'agit du fait de se soigner seul sans avis médical. Mais l'automédication peut présenter certains risques pour le malade. Les autorités françaises ont publié en 1991, un avis aux fabricants qui définit les spécialités d'automédication, et les critères auxquels doivent répondre ces spécialités pour permettre la constitution d'un dossier allégé. Nous présenterons le contenu de cet avis. La publicité auprès du public est autorisée pour ces spécialités. Elle est sous le contrôle de l'Agence du Médicament. Les textes actuellement en vigueur sont récents.

Un décret important est paru aussi très récemment, pour imposer des règles de rédaction d'une notice et de l'étiquetage, également sous le contrôle de l'Agence.

Nous présenterons un bref récapitulatif des actions menées par les autorités des différents Etats membres de la Communauté Européenne au niveau de leur système de santé. Ces actions n'ont pas toujours agi dans le sens d'une promotion de l'automédication.

IV.A DEFINITION DES SPECIALITES D'AUTOMEDICATION ET AVIS AUX FABRICANTS N° 91/9BIS

L'administration ne connaît pas les mots "médication familiale", et ne veut pas évoquer l' "O.T.C." car la notion de vente directe au public n'existe pas en France. Elle a peu entendu parler de "médication officinale", d'autant plus qu'il s'agit de termes récents.

Le seul terme que l'administration ait retenu jusqu'à ce jour est l'automédication. Mais *"l'on confond trop souvent l'automédication avec le mauvais usage du médicament. L'automédication n'est pas la réutilisation de médicaments inscrits sur une liste (a fortiori la liste I) dans l'armoire à pharmacie, ni l'utilisation d'un médicament de prescription, ni la réutilisation de certains médicaments non inscrits à un tableau, mais c'est utiliser les médicaments qui ont été conçus pour cet usage"*. Ainsi s'exprimait Monsieur Bernard Avouac, Président de la Commission de Transparence, lors de la journée API, organisée le 22 Mars 1994 à Paris. (3)

La Commission d'A.M.M. a jugé alors important de définir l'automédication. Monsieur Charles Caulin, Président de la

Commission d'A.M.M., a présenté lors de la même journée API du 22 Mars 1994, pourquoi il a été nécessaire de définir l'automédication, par les propos suivants : *"Vers 1985, la Commission d'A.M.M. s'était penchée sur une situation qui semblait d'une confusion extrême : certains évoquaient les "OTC", d'autres parlaient de "médication familiale", de produit "grand public", de produit "conseil", de possibilité de publicité... Il semblait nécessaire de définir une nouvelle sorte de médicaments. Cette définition s'est faite en fonction de l'objectif, c'est à dire de la prise en charge des patients par eux-mêmes, et en 1986, le Directeur de la Pharmacie et du Médicament, a publié une lettre, où il définissait les spécialités d'automédication (c'est le terme que nous avons gardé jusqu'à ce jour)".*

En 1991, la Direction de la Pharmacie et du Médicament a publié un avis aux fabricants concernant les demandes d'A.M.M. des médicaments d'automédication (Annexe n° 2).

Cet avis a été publié au Journal Officiel sous le numéro 91/9 bis, sans caractère réglementaire et contraignant. Il comprend 3 parties :

- La première reprend la définition des spécialités d'automédication et précise les conditions auxquelles elles doivent répondre en terme de choix des substances actives, des indications susceptibles d'être traitées en automédication, d'information sur le produit...,
- La seconde fixe les conditions d'établissement des dossiers d'enregistrement allégés (simplifiés) pour ces spécialités pharmaceutiques,
- La troisième présente la première liste des principes actifs reconnus comme utilisables en automédication et dont l'enregistrement se fera avec un dossier allégé.

Reprenons les points essentiels de cet avis :

Première partie :

- *Les spécialités d'automédication sont des spécialités pharmaceutiques telles qu'elles sont définies dans l'article L. 601 du Code de la Santé Publique (Annexe n° 3). Celui-ci précise que toute spécialité doit faire l'objet, avant sa commercialisation, d'une A.M.M. délivrée par l'Agence du Médicament. Cette A.M.M. ne sera accordée que si le dossier d'enregistrement justifie la qualité, l'intérêt thérapeutique et l'innocuité de la spécialité.*

Les spécialités d'automédication sont définies de la façon suivante: les spécialités d'automédication sont **prévues** et **conçues** pour être utilisées sans l'intervention d'un médecin pour le diagnostic, la prescription ou la surveillance du traitement, au besoin avec le conseil du pharmacien.

Les spécialités devront satisfaire aux conditions suivantes :

- vente sans ordonnance, ce qui signifie que le ou les principes actifs ne sont inscrits sur aucune des listes de substances vénéneuses,
 - indications limitées aux situations où l'absence d'avis médical ne fait courir aucun risque (ni du fait d'un éventuel retard de diagnostic, ni du fait d'un éventuel retard de traitement).
 - choix de substances ayant un rapport efficacité/sécurité très favorable.
 - conditionnement adapté à l'indication et à la durée prévue du traitement. En effet, si la prise recommandée d'un médicament sous forme comprimé, est de 2 fois par jour, pendant 5 jours : une boîte ne devra pas comprendre plus de 10 comprimés.
 - information permettant au consommateur de juger de l'opportunité du traitement, de comprendre les bonnes modalités d'administration et de connaître les signes dont la survenue doit inciter à demander l'avis d'un médecin. Cette information figurera sur le conditionnement du produit.
 - les spécialités d'automédication ne peuvent pas être remboursables,
 - elles peuvent faire l'objet d'une publicité grand public. Ceci fait leur grande caractéristique.
- Les indications d'automédication correspondent aux situations usuelles où chacun souhaite se traiter lui-même ou prendre en charge dans un cadre familial une anomalie de santé, et ne sont en aucune manière une alternative à la consultation médicale.
Ce peut être une affection banale guérissant spontanément en quelques jours (rhinite commune), un trouble bénin prévisible et devant être prévenu (mal des transports) ou une affection que l'on peut souhaiter atténuer immédiatement (diarrhée aiguë).
Ces indications sont limitées dans le temps, et en principe si les signes persistent au delà de 5 jours, le recours à un avis médical s'impose.

- Les substances actives sont sélectionnées pour être compatibles avec un usage en automédication. *Elles doivent être caractérisées par un rapport efficacité/ sécurité très favorable c'est à dire par :*

- * *une large marge thérapeutique;*
- * *une mise sur le marché ancienne (le produit a été largement utilisé par les malades) et n'ayant pas entraîné des effets indésirables inattendus fréquents ou graves.*

L'expérience acquise dans les pays étrangers, s'ils disposent de systèmes de pharmacovigilance efficaces, peut venir appuyer le choix de l'industriel à vouloir commercialiser un produit en France, car il peut justifier d'une utilisation déjà très large et sans risques, localement ou à l'étranger.

- L'information sur ces produits doit être double :
 - une information est destinée aux professions de santé pour notamment signaler des interférences possibles avec les autres affections et les interactions médicamenteuses éventuelles. Elle correspond au texte du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).
 - une information est destinée au public : elle doit être complète et utiliser un vocabulaire compréhensible par le public. Elle correspond au texte du conditionnement. Elle doit préciser, outre les informations usuelles, les limites de l'automédication et les informations d'éducation sanitaire éventuelles.

Deuxième partie

Cette partie traite de la constitution du dossier d'enregistrement. *Le dossier d'enregistrement d'une spécialité d'automédication, comme pour tout autre médicament, doit établir les données de qualité pharmaceutique du médicament, et les données toxicopharmacologiques et cliniques de chacune des substances actives.*

Cette partie précise que le dossier pharmaceutique doit être complet et que les documentations toxicopharmacologiques et/ou cliniques peuvent:

- soit être constituées par référence à la littérature scientifique. Ceci constitue le cas général où les principes actifs sont des substances bien connues,

• soit, ne pas être fournies. Ceci correspond au cas particulier où le ou les principes actifs figurent dans la liste de principes actifs reconnus pour un usage en automédication qui a été établie et présentée en troisième partie de cet avis. Ce sont pour ces raisons que la notion de "dossier allégé" a été évoquée pour une spécialité d'automédication.

Troisième partie

Cette partie présente la première liste de principes actifs utilisables en automédication ORL, stomatologique et broncho-pulmonaire (avec dossier allégé).

Cette liste a été établie sur proposition des industriels à l'issue de groupes de réflexion qui ont fourni un dossier de toxicopharmaco-clinique sur chaque principe actif. A partir de là, la commission a retenu et publié cette liste.

Elle concerne neuf groupes de substances actives. Il s'agit

- des antitussifs
- des expectorants
- des vasoconstricteurs à visée nasale
- des antihistaminiques H1
- des antiseptiques à usage bucco-pharyngé
- des antibiotiques d'action locale
- du lysozyme
- des anesthésiques d'action locale
- de la vitamine C.

Elle concerne certaines formes pharmaceutiques et certaines associations.

Toute autre forme pharmaceutique ou toute autre association proposée à l'enregistrement devra être justifiée dans le dossier, soit avec des données bibliographiques, soit en présentant des études toxicologiques, pharmacologiques et cliniques appropriées.

Pour chacun de ces neuf groupes est précisée la rédaction de certaines mentions du RCP, destinées aux professionnels de la santé d'une part et de l'information destinée au public d'autre part.

Par exemple :

- le libellé exact des indications thérapeutiques,
- les voies d'administration et les formes pharmaceutiques,
- les limites d'utilisation (limites de dose, limites d'âge),
- les posologies : ce sont celles retenues dans la pharmacopée lorsque les principes actifs y figurent. Sinon, elles sont définies en fonction des habitudes d'utilisation en

France ou dans d'autres pays, ou en fonction des doses indiquées dans les A.M.M. récentes.

- . les contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi.

Cet avis constitue le premier texte officiel définissant les spécialités de l'automédication et établissant une première liste des substances autorisées à cet usage, avec dossier allégé.

L'avis mentionne que cette première liste sera progressivement complétée et périodiquement remise à jour. Or, depuis 1991, cette liste n'a pas été revue et aucune autre liste n'a encore été publiée concernant l'usage de principes actifs pour d'autres pathologies en automédication.

IV.B CONTROLE DE LA PUBLICITE

Les spécialités d'automédication peuvent faire l'objet de publicité auprès des professionnels de la santé. Mais ce qui fait leur grande caractéristique est que l'industriel peut aussi faire de la publicité auprès du public sous le contrôle de l'Agence du Médicament. Quels sont les textes en vigueur ?

IV.B.1. Historique de la réglementation de la publicité

La publicité pharmaceutique était entièrement libre jusqu'à la loi du 11 Septembre 1941 dont les articles 16 et 18 ont initié une première réglementation de la publicité. Ce texte établissait une distinction fondamentale entre la publicité "technique" destinée aux professions de santé et la publicité s'adressant au public, dont le régime de contrôle était plus strict. En effet, ce texte imposait de soumettre la publicité des spécialités pharmaceutiques, lorsque celle-ci s'adressait au public, à un régime de visas délivrés par le Ministre de la Santé (contrôle a priori). La publicité auprès du corps médical était libre mais le texte interdisait toute concession d'avantages matériels aux praticiens.

Puis quatre décrets successifs ont vu le jour :

- Le décret n° 63-253 du 14 mars 1963 soumettait au régime du visa, la publicité auprès du corps médical mais prévoyait, notamment, une dispense générale de visa pour la publicité destinée aux praticiens, à la condition de comporter un minimum d'informations sur les produits en faisant l'objet.
- Le décret n° 68-499 du 24 mai 1968, instaura le principe général d'un visa de publicité, quels que soient les destinataires avec la possibilité d'obtenir des dispenses pour les messages adressés aux praticiens et un régime de faveur pour la presse médicale.

- Le décret n° 76-807 du 24 Août 1976 marque un durcissement de la réglementation : principe général d'un visa avec dispenses expressément définies, mais aussi interdiction visant toute publicité par voie postale ou remise par le visiteur médical, sauf autorisation ministérielle distincte du visa et réglementation très stricte de la remise des échantillons médicaux.
- Le décret n° 87-772 du 23 Septembre 1987, a modifié profondément la réglementation en écartant, notamment, le régime d'autorisation préalable à la diffusion de messages publicitaires destinés aux professionnels de santé. Ce texte marquait le retour à la distinction "publicité technique" et "publicité grand public", telle que le législateur de 1941 l'avait établie et instaurait, à nouveau, des procédures de contrôle différenciées en fonction des cibles: a priori (visa de publicité) pour les messages destinés au grand public, a posteriori (dépôt préalable) pour ceux visant les professionnels de santé. (13) (14)

IV.B.2. Textes actuellement en vigueur

Le texte actuellement en vigueur en France date de Janvier 1994, modifiant le décret du 23 Septembre 1987.

Il s'agit de la loi n° 94-43 du 18 Janvier 1994 relative à la Santé Publique et à la Protection Sociale, qui transcrit en droit national les recommandations de la Directive Européenne 92/28/CEE du 31 mars 1992, parue au Journal Officiel de la Communauté Economique Européenne du 30 Avril 1992, et concernant la publicité faite à l'égard des médicaments à usage humain (Annexe n° 4). La réglementation française n'a pas subi de modifications substantielles pour s'adapter à ce texte européen. On constate le maintien du contrôle a posteriori (publicité professionnelle) et du visa a priori pour la publicité grand public. Une modification importante est la suppression du visa de conditionnement mais nous aborderons ce point ultérieurement.

Quel que soit le type de publicité, l'article L.551-2 de la loi citée ci-dessus, rappelle que *"seuls peuvent faire l'objet d'une publicité les médicaments pour lesquels ont été obtenus l'autorisation de mise sur le marché mentionnée à l'article L.601 ou l'enregistrement mentionné à l'article L.601-3"* (il s'agit du cas particulier des médicaments homéopathiques).

IV.B.3. Publicité grand public

L'article L.551-3 précise que *"la publicité auprès du public pour un médicament n'est admise :*

- *qu'à la condition que ce médicament ne soit pas soumis à prescription médicale (c'est à dire qu'il n'est pas inscrit sur une liste de substances vénéneuses)*
- *qu'il ne soit pas remboursable par les régimes obligatoires d'assurance maladie*
- *et que l'A.M.M. ou l'enregistrement ne comporte pas de restrictions en matière de publicité auprès du public en raison d'un risque possible pour la santé publique.*
C'est le cas, par exemple, des spécialités à base de codéine pour lesquelles l'industriel n'est autorisé à faire de la publicité auprès du public que sur les lieux de vente, donc à l'officine, et que si elles sont présentées sous forme effervescente. Mais ceci constitue une recommandation ponctuelle de l'Agence et n'est pas retranscrite dans un texte réglementaire.

Ce même article précise que *"la publicité auprès du public pour un médicament est nécessairement accompagnée d'un message de prudence et de renvoi à la consultation d'un médecin en cas de persistance des symptômes"*. Ceci se traduit de façon pratique par l'obligation de faire figurer sur les supports publicitaires les mentions suivantes :

- Pour tout support : "Ceci est un médicament" et "Lire attentivement la notice".
- Pour tout support restant en place dans la pharmacie, rajouter: "Demandez conseil à votre pharmacien".
- Pour les supports hors de la pharmacie (spot télévisé) ou sortant de la pharmacie (prospectus de comptoir), rajouter: "Si les symptômes persistent consultez votre médecin".

Les supports publicitaires peuvent être mis en place dans l'officine, il s'agit d'un panneau-vitrine, d'un présentoir, d'une brochure d'information, d'un stop-rayon...

Ce peut être aussi un film TV, un spot radio, une annonce-presse dans la presse grand public.

Ont été récemment admis aussi des supports tels que : porte-parapluie, tee-shirt, horloge murale...

La publicité auprès du public pour les médicaments d'automédication est soumise à un contrôle a priori en France. Ces dispositions figurent dans l'article L.551-5: *"La publicité auprès du public pour un médicament mentionné à l'article*

L.551-3 (ainsi que les campagnes publicitaires auprès du public pour les vaccinations) sont soumises à une autorisation préalable de l'Agence du Médicament dénommée visa de publicité". Ainsi l'industriel doit adresser à l'Agence du Médicament un dossier de demande de visa publicitaire par produit et par support, et doit obtenir l'approbation de l'Agence avant de diffuser la publicité. Ce dossier comprend la copie de l'A.M.M. et du projet de publicité.

La demande de visa publicitaire doit être adressée à l'Unité de la Publicité et du Bon Usage, qui dépend de l'Agence du Médicament. Une commission se réunit tous les deux mois pour étudier toutes les demandes de publicité déposées. Quand elle émet un avis favorable, après avoir étudié la conformité avec l'A.M.M. et notamment le respect des indications thérapeutiques, elle délivre un numéro de visa dit "visa GP" ou visa grand public. Il peut être accompagné de certaines modifications et dans ce cas le visa sera accordé sous réserve de corrections.

"Ce visa est délivré pour une durée qui ne peut excéder la durée de l'A.M.M. pour les médicaments soumis à cette autorisation"... "Le visa peut être suspendu en cas d'urgence ou retiré par décision motivée de l'Agence". (article L.551-5)

Toute publicité diffusée auprès du public devra faire mention du numéro sous lequel le visa a été délivré. Cette mention doit aussi apparaître clairement notamment à l'écran en cas de publicité télévisée afin que chacun puisse voir qu'il s'agit d'une publicité autorisée.

La publicité des produits d'automédication est aujourd'hui autorisée dans tous les pays de l'espace économique européen. Jusqu'en 1992, il existait quelques restrictions sur certains médias. Par exemple, les supports publicitaires tels que la radio, la télévision, les affiches, les enseignes lumineuses... étaient interdits au Danemark et en Belgique. La directive communautaire précédemment citée, du 31 Mars 1992 sur la publicité des médicaments, n'exclut aucun média. Ceci doit permettre d'assouplir la réglementation dans ces pays où certains médias étaient encore interdits.

Il reste cependant une différence qui concerne le contrôle de la publicité grand public, qui est propre à chacun des pays de la CEE.

Dans les pays tels que la France, l'Italie, l'Espagne, le Danemark, la publicité est contrôlée avant la publication (contrôle a priori). En Allemagne, en Belgique et au Portugal, il y a un système de contrôle après la publication de la publicité (contrôle a posteriori).

En France, en Espagne, en Italie, la publicité est contrôlée par les autorités compétentes en matière de santé et de publicité.

Dans d'autres pays comme l'Irlande, les Pays-Bas, le Royaume-Uni, la responsabilité est déléguée aux représentants de l'industrie, ou encore à des organismes indépendants comme le KOAG aux Pays-Bas. Cet organisme est constitué de membres de l'industrie, de la publicité (agences), de droguistes. Il fonctionne très bien depuis 1923 et le gouvernement n'a jamais mis en place un contrôle de la publicité par l'Etat.(11)

IV.B.4. Publicité professionnelle

Les spécialités d'automédication peuvent aussi faire l'objet de publicité auprès des professionnels de la santé (personnes appelées à prescrire, à délivrer ou à utiliser ces médicaments dans l'exercice de leur art). Il s'agit surtout d'annonces presse dans les revues médicales. Nous rappelons que ce type de publicité est autorisé pour tout médicament, qu'il soit de prescription ou d'automédication.

Cette publicité est soumise à un contrôle a posteriori en France. Ceci est repris par l'article L.551-6 de la loi précédemment citée: *"La publicité pour un médicament auprès des professionnels de santé, habilités à prescrire ou à dispenser des médicaments ou à les utiliser dans l'exercice de leur art, doit faire l'objet dans les huit jours suivant sa diffusion d'un dépôt auprès de l'Agence du Médicament... L'Agence peut a) ordonner la suspension de la publicité, b) exiger qu'elle soit modifiée, c) l'interdire et éventuellement exiger la diffusion d'un rectificatif".*

C'est la même commission de contrôle de la publicité qui émettra un avis positif ou négatif et dans ce cas elle peut demander le retrait de la publicité ou continuer la publication sous réserve de corrections. Les mentions légales doivent figurer sur la publicité. Elles correspondent au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Elles comprennent la composition, les propriétés, les indications, la posologie, les mises en garde, les précautions, les interactions, les contre-indications, les effets indésirables. Ces mentions doivent être lisibles et intégrées dans la publicité de manière à ce que le lecteur soit attiré sur les deux éléments du message (accroche publicitaire et mentions légales) et il doit être précisé si le produit est remboursé par la sécurité sociale ou non, et s'il est agréé ou non à l'usage des collectivités.

Un décret n° 91-87 du 21 Janvier 1991 a remanié les dispositions relatives à la commission de contrôle de la publicité, devenue depuis cette date *"Commission chargée du contrôle de la publicité et de la diffusion de recommandations sur le bon usage du médicament"*, et étendu les pouvoirs de sanctions du Ministre chargé de la Santé dans l'hypothèse d'inobservation des textes en vigueur.

Pour concrétiser le partage des compétences entre le Ministre chargé de la Santé et le Directeur de l'Agence du Médicament en matière de promotion des biens de la santé, le décret

n° 93-982 du 5 Août 1993 a apporté quelques modifications mineures au texte intégral.

La commission de publicité a été renouvelée dans sa composition par arrêté du 15 Mars 1994, publié au Journal Officiel du 25 Mars 1994. Elle est composée de trois représentants des caisses nationales maladie, de deux représentants des organismes représentatifs des fabricants de produits pharmaceutiques, d'un représentant des organismes de consommateurs faisant partie du conseil national de la consommation, de deux personnalités compétentes en matière de publicité, de deux représentants de la presse médicale, d'une personnalité compétente en matière de visite médicale, de dix personnalités compétentes en matière de médicament.

Elle a pour missions :

- d'assurer le contrôle de la publicité pour les médicaments et certains produits à usage humain, par le contrôle de l'ensemble des moyens publicitaires et promotionnels mis en œuvre par l'industrie,
- de diffuser des recommandations sur le bon usage des médicaments.

Ce terme "bon usage" est un terme récent. Il y a une volonté de la part de l'Agence de pousser l'industriel vers la diffusion d'une information juste évitant tout risque de mésusage. Cette commission vérifiera non seulement la conformité de la publicité avec l'A.M.M., mais l'information en général, délivrée à propos du médicament, et portera ainsi un avis sur le support choisi, l'accroche publicitaire, le visuel, le produit.

En effet, l'article L.551-1 de la loi n° 94-43 précise de façon générale que *"la publicité définie à l'article L.551 ne doit pas être trompeuse ni porter atteinte à la protection de la santé publique. Elle doit présenter le médicament ou produit de façon objective et favoriser son bon usage. Elle doit respecter les dispositions de l'autorisation de mise sur le marché"*. Ce sont ces critères qui seront évalués par la commission lors de l'étude des dossiers de publicité.

Qu'en est-il de la publicité comparative dans le domaine du médicament?

Il existe d'une part une loi sur la publicité comparative, la loi n°92-60 du 18 Janvier 1992 (articles L 121-8 à L 121-14 du Code de la Consommation) où aucun secteur particulier n'est expressément exclu de son champ d'application. D'autre part, la loi du 18 Janvier 1994 relative au médicament, n'interdit pas le principe de la publicité comparative. En conséquence, la publicité qui met en comparaison des médicaments est légale. Mais elle est limitée à la publicité à destination des professionnels de santé. L'utilisation croissante de résultats d'études comparatives dans les publicités, a rendu nécessaire une

réflexion au sein de la commission de publicité des médicaments. Des discussions sont ainsi en cours à l'Agence. Elles doivent conduire à des propositions de recommandations destinées aux industriels, afin d'induire une réelle transparence dans l'information en matière de comparaison de médicaments.

IV.C CONTROLE DE L'ETIQUETAGE

Jusqu'au début de l'année 1994, l'industriel français devait demander auprès de l'Agence du Médicament, un visa de publicité de conditionnement (ou visa PC), conformément aux dispositions du décret du 23 Septembre 1987.

Ce visa était généralement demandé lorsque l'industriel imprimait des mentions sur le conditionnement, qui étaient légèrement différentes du texte de l'A.M.M., afin d'adapter ce texte à un langage grand public. Après un avis favorable de la commission de publicité, un numéro de visa était délivré pour chaque spécialité. Ce numéro devait figurer sur l'étui de conditionnement.

Ainsi l'information destinée au public était approuvée, a priori, par la commission de publicité.

Ce visa n'existe plus dorénavant.

En effet, le décret n° 94-19 du 5 Janvier 1994 modifiant le Code de la Santé Publique, a transcrit en droit national les recommandations de la Directive Européenne du 31 Mars 1992, 92/27/CEE concernant l'étiquetage et la notice des médicaments à usage humain et parue au Journal Officiel CEE le 30 Avril 1992. (Annexe n° 5)

Ce décret exclut de fait l'étiquetage du champ de la publicité. Dorénavant, les questions relatives à l'étiquetage sont gérées par la Direction de l'Evaluation du Médicament, c'est à dire la direction qui gère les enregistrements au sein de l'Agence du Médicament.

Ce décret reprend le caractère obligatoire de la présence d'une notice d'information, du moment que les mentions obligatoires ne peuvent pas figurer en totalité sur la boîte, et liste toutes les mentions relatives au bon usage du médicament, qui devront figurer sur la notice et le conditionnement de la spécialité.

L'industriel est tenu de se mettre en conformité avec les dispositions de ce nouveau décret en soumettant à l'Agence à l'occasion du prochain renouvellement quinquennal ou à l'occasion d'une modification d'A.M.M., un dossier notice-étiquetage pour chacune de ses spécialités.(15)

Ce décret s'applique à tout médicament.

Mais le texte ne précise pas si une notice pour une spécialité d'automédication doit comporter ou non des informations complémentaires ou des libellés particuliers. Si l'on considère

l'avis aux fabricants n° 91/9 bis, la notice devrait comporter au tout début une mise en garde pour le consommateur sous forme d'un encadré, à savoir :

Ce médicament est une spécialité d'AUTOMEDICATION :

- . il est destiné à l'adulte et l'enfant de plus de 6/12/15 ans.
- . l'absence de guérison au bout de 5 jours de traitement impose de prendre un avis médical.

EN CAS DE DOUTE, NE JAMAIS HESITER A FAIRE APPEL
A VOTRE MEDECIN OU A VOTRE PHARMACIEN.

IV.D LES AUTORITES NATIONALES, AU SEIN DE LA COMMUNAUTE EUROPEENNE, ONT-ELLES AGI EN FAVEUR DE L'AUTOMEDICATION?

Il est clair tout d'abord que la situation financière précaire des systèmes de santé en Europe et l'urgence pour tous les gouvernements de réduire les coûts de santé créent un environnement qui influence le marché pharmaceutique dans sa totalité.(16)

Ainsi des mesures ont été prises dans la plupart des pays européens avec pour objectif l'allègement des coûts en matière de santé. Mais elles n'ont pas toujours été prises politiquement pour promouvoir l'automédication. Ce sont souvent deux démarches différentes.

Nous résumons ci-après les différents mouvements qui ont été récemment constatés dans quelques pays membres de la C.E.E. .

IV.D.1. Italie

En décembre 1993, le Ministre de la Santé a fait passer une première liste de cinquante-huit spécialités du statut éthique au statut de produit d'automédication. Il s'agit de produits qui étaient inscrits sur la liste des spécialités remboursables. Ils ont tout simplement été déremboursés par décision gouvernementale et ils sont désormais dispensés de prescription médicale. Cette mesure ne fait que récupérer un retard par rapport aux voisins européens, car ces produits correspondent à des produits déjà largement disponibles en vente libre dans d'autres pays de l'Union Européenne, tels que le paracétamol, les vitamines,...

Cette mesure a été suivie par la publication d'un décret par le gouvernement Italien, mis en application dès le 1er Janvier 1994,

fixant les nouvelles règles du jeu de la distribution des produits pharmaceutiques. Ainsi, les spécialités ont été reclassées en trois catégories :

- . la classe "A" : 2727 présentations (496 principes actifs) sont toutes prises en charge à 100 % par le S.S.N. (Système Sanitaire National), avec un forfait de 5 000 livres par ordonnance (environ 17 FF),
- . la classe "B" : 595 présentations (134 principes actifs) contre 4 582 en 1993. Leur prise en charge varie, elle est associée à l'âge des patients.
- . la classe "C" : 5 134 médicaments entièrement à la charge des assurés sociaux, quelque soit leur âge et indépendamment de leur type d'affection.

C'est cette dernière classe qui a été surchargée. Les médicaments de cette classe ont des prix élevés pour la plupart. Seuls près de 19 % sont des médicaments d'automédication.

Ces mesures de déremboursement concernent majoritairement des médicaments délivrés uniquement sur ordonnance. Ce décret a bien entendu suscité la colère des industriels, des pharmaciens et médecins, qui n'ont pas été consultés et n'ont pas eu le temps de s'organiser avant son application. Les consommateurs ont aussi été très surpris et ont dorénavant à leur charge de nombreux médicaments relativement coûteux.(17)

IV.D.2. Portugal

L'automédication occupe un très petit marché : moins de 5 % du marché total pharmaceutique.

Le marché d'automédication est essentiellement constitué de produits initialement de prescription. Ainsi quand ils sont lancés en automédication ils obtiennent la reconnaissance immédiate du public. Tout laisse à penser que le gouvernement portugais pourrait à son tour décider de dérembourser des produits de prescription pour accroître le panier de l' "OTC"...(18)

IV.D.3. Danemark

Le marché de l'automédication a explosé en 1989 avec le "switch" de quatre-vingt médicaments de prescription. Le "switch", dans ce cas précis, désigne l'opération qui consiste à passer un produit du statut de médicament de prescription à celui de médicament vendu sans ordonnance. Le marché a affiché une croissance de 25 % sur la période 1990-1992. Des molécules majeures telles que la Ranitidine (anti-ulcéreux), la Terfénadine

(anti-histaminique), le Clotrimazole (anti-fongique), etc..., sont passés en automédication.

Le Danemark fut le premier pays à mettre sur le marché de l'automédication la Cimétidine, la Ranitidine, le Sucralfate (anti-ulcéreux). Certes ces changements ont provoqué le mécontentement des Industriels et des médecins.

Après certaines négociations avec le gouvernement, la possibilité de rembourser les anti-ulcéreux (anti H₂) a été accordée pour certaines catégories de malades. Après une période de confusion, la situation est redevenue calme. Le marché de l'automédication s'accroît avec une politique de "switch". En effet, l'établissement de nouvelles listes de molécules à switcher, est en cours d'élaboration.

Le développement de l'automédication, par des opérations de "switch", correspond à une approche relativement récente qui est celle qui considère que le consommateur acquiert une capacité d'autodiagnostic pour des pathologies considérées jusqu'à maintenant comme complexes. C'est le cas du bouton de fièvre (herpès) soigné par l'Aciclovir (Zovirax®) (18).

IV.D.4. Royaume-Uni

Des opérations similaires ont été entreprises au Royaume-Uni. Le gouvernement britannique a publié des listes de principes actifs qui sont passés de la classe POM à la classe OTC. Entre 1983 et 1992, ont été délistés l'Astémizole, le Crotamiton, le Dextrométhorphan SR, l'association Dihydrocodéine et Paracétamol, l'Hydrocortisone (topique), l'Hyoscine, l'Ibuprofène (topique et voie orale), le Lopéramide, la Nicorette (patch et chewing-gum), la Terfénadine, les Imidazolés vaginaux.

Et en 1993-1994, ont été délistés l'Acrivastine, l'Aciclovir, l'Anhydrol forte, le Dipropionate de Béclo méthasone, le Cétirizine, la Cimétidine, Corlan pellets, la Famotidine, le Kétoprofène (topique), le Mébendazole, la Nicorette plus (chewing-gum 4 mg), la Pseudoéphédrine (hydrochlorate), le Cromoglycate de Sodium, le Tioconazole.

Ces listes montrent qu'il y a eu autant de délistages en dix ans, de 1983 à 1992, qu'entre 1993 et 1994.

IV.D.5. Pays-Bas

Le marché de l'automédication est encore relativement petit mais est amené à s'accroître dans un futur proche. On note une augmentation de 6,4 % en 1992. La politique du gouvernement d'améliorer l'efficacité du système de santé en promouvant la prise en charge de sa santé par le public d'une part et en "déremboursant" ou modifiant la classe d'appartenance de certains médicaments d'autre part, aura pour conséquence de rendre plus importante la place occupée par l'automédication

sur le marché du médicament. En effet, le gouvernement agit à deux niveaux :

- au niveau des citoyens, en les sensibilisant à la prise en charge de leurs petits maux, par la publication d'une brochure largement distribuée par la sécurité sociale (nous l'avons déjà évoqué, page 14).
- au niveau de la classification des médicaments. (Elle est d'ailleurs très proche de celle existant en Grande-Bretagne). Actuellement il y a trois catégories de médicaments :
 - . POM (Prescription Only Medicines) : médicaments délivrés par des pharmaciens uniquement, sur prescription médicale obligatoire, et remboursés.
 - . PO (Pharmacy Only) : médicaments délivrés sans ordonnance, dans les pharmacies, pouvant être remboursés s'il y a eu passage chez le médecin avec une prescription.
 - . OTC : médicaments vendus en pharmacies ou en drogueries.

Il a été constaté que 50 % des consultations chez le médecin n'étaient pas suivies d'ordonnance, et que les malades consultaient souvent leur médecin pour des pathologies mineures. Le Ministère de la Santé , Hans J. SIMONS, a alors envisagé de supprimer la catégorie des "Pharmacy Only".

L'objectif était de revoir tous les médicaments de la classe PO et de les classer soit en OTC, soit en POM. Ceci conduirait à deux catégories de médicaments correspondant aux situations suivantes :

- le malade se soigne pour une pathologie légère avec des médicaments d'automédication qu'il achète en pharmacie ou dans une droguerie,
- si les symptômes persistent ou pour un problème plus grave, il consulte un médecin et les frais de prescription seront pris en charge par la collectivité.(18)-(19)

IV.D.6. En France

Dans notre pays, les individus sont habitués à une bonne couverture sociale et à la prise en charge de leurs frais de santé, par les organismes de sécurité sociale. Il est de ce fait difficile de promouvoir des produits d'automédication, donc non remboursables, qui seront à la charge totale du patient. Cette difficulté est appuyée par deux faits. Le premier est qu'il existe sur le marché des mêmes molécules qui peuvent être soit

d'automédication, soit prescrites par le médecin et généralement moins chères.

Le second est la différence de prix existant entre ces deux types de produits. Elle s'explique en partie par une TVA différente: 5,5% pour les produits d'automédication et 2,1% pour les produits vignettés. Afin d'illustrer ces faits, citons l'exemple de deux molécules figurant dans l'avis aux fabricants n° 91/9 bis: le Dextrométhorphan (antitussif) et la Carbocistéine (expectorant). Deux spécialités existent sur le marché français, à base de Dextrométhorphan et sous forme de capsules: Capsyl® et Tuxium®. Tuxium® est dosé à 30 mg par capsule, est remboursable à 65 % et son prix de vente au public est de 14,10 Fr, pour une boîte de 12 unités. Capsyl® est dosé à 15 mg par capsule afin de répondre aux doses unitaires préconisées dans l'avis aux fabricants (15 à 30 mg chez l'adulte). Cette spécialité n'est pas remboursable, son prix de vente au public est de 34,80 Fr en moyenne, pour une boîte de 12 unités.

Les spécialités à base de Carbocistéine sont relativement nombreuses. Citons Rhinathiol® et Bronchathiol®, deux formes sirop dosées à 5% de Carbocistéine. La première est remboursable à 65% et est disponible sur le marché sous forme de flacon de 300 ml au prix de vente de 30,70 Fr. Alors que la seconde, non remboursable, est vendue au public au prix moyen de 37,20 Fr pour un flacon de 150 ml.

Dans le cadre des maîtrises des dépenses de santé, le Ministère a imposé en 1991 le déremboursement de tous les médicaments antiasthéniques.

Or un déremboursement autoritaire ne signifie pas que les produits concernés deviennent automatiquement des produits d'automédication. Le problème fut démontré pour le cas des spécialités antiasthéniques. Celles-ci n'étant plus remboursables, les laboratoires ont déposé de nombreux dossiers de demandes de visas publicitaires grand public, auxquels le Ministère a parfois donné son désaccord, ayant estimé que certains de ces médicaments n'étaient pas sans danger pour un usage en automédication. Pour la plupart, un accord a été donné, mais des indications restreintes ou des réductions de la taille de conditionnement ont été imposées.

Récemment, il a été dit que tout déremboursement, qu'il soit autoritaire ou volontaire, devrait être approuvé après passage des dossiers concernés devant la Commission d'AMM, afin qu'ils soient étudiés en vue de définir si ces produits satisferaient aux conditions d'un usage en automédication.

IV.E DIRECTIVE COMMUNAUTAIRE RELATIVE À UN STATUT LEGAL: ESPOIR D'HARMONISATION?

Nous avons un espoir d'harmonisation européenne puisque la Directive Européenne DIR 92/26/CEE, concernant la classification en matière de délivrance des médicaments à usage humain, a été adoptée par le Conseil des Communautés Européennes le 31 Mars 1992. Cette directive est aussi appelée "directive du statut légal des médicaments" (Annexe n°6).

Elle concerne donc la classification en matière de délivrance des médicaments à usage humain, dans la Communauté, en deux catégories de médicaments:

- médicaments soumis à une prescription médicale,
- médicaments non soumis à une prescription médicale.

L'article 2 de cette directive précise, que, lors de la délivrance de l'A.M.M. pour une spécialité, les autorités compétentes devront spécifier si le médicament entre dans la catégorie des médicaments soumis à prescription médicale ou celle des médicaments non soumis à prescription.

Les autorités compétentes pourront fixer des sous-catégories pour les médicaments qui ne peuvent être délivrés que sur prescription médicale. Ils se réfèrent alors à la classification suivante:

"a) médicaments sur prescription médicale renouvelable ou non renouvelable,

b) médicaments soumis à prescription médicale spéciale (par exemple les psychotropes ou les stupéfiants).

c) médicaments sur prescription médicale restreinte, réservés à certains milieux spécialisés (par exemple pour des traitements en milieu hospitalier)."

L'article 3 mentionne que les médicaments seront soumis à prescription médicale si:

- . *"ils sont prescrits, sauf exception, par un médecin pour être administrés par voie parentérale,*
- . *ils sont susceptibles de présenter un danger directement ou indirectement même dans des conditions normales d'emploi, s'ils sont utilisés sans surveillance médicale,*
- . *ils sont utilisés souvent et dans une très large mesure, dans des conditions anormales d'emploi et que cela risque de mettre en danger directement ou indirectement la santé,*
- . *ils contiennent des substances ou des préparations à base de ces substances, dont il est indispensable d'approfondir l'activité et/ou les effets secondaires."*

L'article 4 précise que *"les médicaments non soumis à prescription, sont ceux qui ne répondent pas aux critères listés à l'article 3"*.

Dans l'article 5, on peut lire que *"les autorités établissent la liste des médicaments dont la délivrance est soumise sur leur territoire à l'obligation de prescription médicale, en précisant, si nécessaire, la catégorie de classement. Elles mettent à jour cette liste annuellement"*.

Chaque Etat devait donc revoir tous les produits présents sur le marché pour établir cette liste. Celle-ci devait être communiquée à la Commission dans un délai de deux ans à compter de l'adoption de la présente directive (article 6).

Il est difficile de connaître l'issue de cette directive en ce qui concerne les spécialités d'automédication puisque cette directive ne définit pas le médicament d'automédication. Et il n'est pas écrit non plus que tout ce qui ne sera pas classé dans les médicaments de prescription, sera automatiquement de l'automédication.

En France, le décret n° 94-1030 du 2 Décembre 1994 a intégré, dans notre droit interne, les dispositions de la directive européenne précitée (Annexe n°7). Ce décret ne reprend pas le principe de l'établissement d'une liste des médicaments soumis à prescription et de sa mise à jour annuelle. Néanmoins, modifiant l'article R.5135 du Code de la Santé Publique, il instaure notamment que l'A.M.M. fasse figurer le régime de prescription auquel est soumis le médicament. Cette mention doit se retrouver sur l'étiquetage extérieur. Ce décret aborde les médicaments à prescription spéciale et restreinte, et les catégories de prescripteurs auxquelles est réservée la prescription de ces médicaments.

Aux Pays-Bas, les autorités sont en train de revoir la classification de leurs médicaments, suite à cette directive, pour n'avoir plus que deux catégories : les POM'S et les OTC.

Le Royaume-Uni fut le premier pays européen à introduire des recommandations intitulées "OTC switching guidelines" après l'adoption de la Directive 92/26/EEC. Ainsi les textes ont établi des listes de principes actifs et produits qui devront être sortis de la classe POM'S pour aller en OTC : en 1993, quatorze molécules ont été délistées.

Cette directive avait pour objectif de favoriser une harmonisation de la classification des médicaments entre les pays membres de la Communauté Européenne. En effet, les conditions de délivrance au public des médicaments à usage humain, varient considérablement d'un pays membre à un autre, malgré les

recommandations publiées par le Conseil de l'Europe depuis 1969.

Certains médicaments vendus sans prescription dans certains Etats, peuvent être obtenus uniquement sur prescription dans d'autres Etats membres. Ces médicaments constituent ce que l'on appelle la "zone grise".

La diversité est telle que l'on comprend aisément les difficultés rencontrées pour harmoniser la situation.

En ce qui concerne les spécialités autorisées en automédication, une harmonisation peut être envisagée au niveau européen. Elle ne peut se faire que par l'établissement de listes de principes actifs sélectionnés pour un usage possible en automédication, qui seraient approuvées par tous les Etats membres.

Afin d'aboutir à ces listes, il faut d'abord étudier les principes actifs les uns après les autres. Ce travail a déjà commencé avec l'établissement de Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) communs à l'Europe. Les RCP déjà établis concernent le Paracétamol, l'Aspirine, le Bisacodyl, l'Ibuprofène, la Diméticone, le Dextrométhorphan, la Carbocistéine, le Lactulose, l'Hydrocortisone (acétate), la Diphénhydramine (comme aide à l'endormissement), l'Oxymétazoline et le Picosulfate de sodium. Ils ont été proposés aux différentes autorités nationales. Ils ont été aussi publiés par l'AESGP (Association Européenne des Fabricants de Spécialités Grand Public) sous forme de brochures intitulées "Passport to Europe". Un seul a donné lieu à un accord commun, il s'agit du RCP du Bisacodyl (laxatif). Le texte a en effet été adopté par le Comité des Spécialités Pharmaceutiques le 13 Juillet 1993 pour une mise en application dès Juillet 1993. Il a été publié sous forme de note explicative n° III/3719/92-FINAL : "Product characteristics for Bisacodyl for use without medical prescription".

Nous sommes donc encore loin de l'harmonisation.

Conclusion:

Nous constatons, neuf ans après que le Directeur de la Pharmacie et du Médicament en France ait défini la spécialité d'automédication (1986), qu'il ne s'est rien passé. En effet, l'environnement réglementaire de l'automédication reste restreint. Certes, les obstacles sont nombreux et tout le monde n'est pas favorable au développement de l'automédication.

Il semble que sous la pression européenne, la France sera amenée à établir clairement un **statut** pour l'automédication, et à autoriser des molécules autres que celles qui figurent déjà dans l'avis aux fabricants n° 91/9 bis, pour un usage en automédication. Ceci permettra de rattraper notre retard par rapport à d'autres pays de la Communauté Européenne, tels que le Royaume-Uni, les Pays-Bas où des antiulcéreux, des antiviraux, sont déjà autorisés en automédication. Des listes positives de principes actifs seront constituées et étudiées par la Commission d'A.M.M. en appréciant le rapport efficacité/sécurité dans le cadre spécifique de l'automédication.

Il reste un point important : c'est celui de l'information qui doit être diffusée sur l'automédication. Les autorités ont un rôle important à jouer en matière de santé publique et doivent sensibiliser les consommateurs, les médecins et les pharmaciens sur le fait de se soigner seul, de façon responsable.

V. L'Industriel

L'industriel attend un environnement réglementaire favorable à l'automédication. L'automédication doit de plus s'ouvrir à d'autres principes actifs que ceux référencés dans l'avis aux fabricants N°91/9bis.

Afin d'initier des réflexions dans ce but, les industriels ont soumis des propositions aux autorités de santé qui n'ont, malheureusement, abouti à aucune discussion et aucune décision.

Néanmoins, ils espèrent toujours une évolution de ce secteur et voient de nouvelles perspectives susceptibles d'aider à promouvoir l'automédication. Ceci consiste en des opérations de "switch" que nous décrivons.

V.A TENTATIVES DE PROMOTION DE L'AUTOMEDICATION

Les laboratoires pharmaceutiques d'automédication ont constitué dès 1980-1985, des groupes de travail en collaboration avec le Syndicat National des Industries Pharmaceutiques (SNIP), afin de discuter des moyens qu'ils avaient pour essayer de promouvoir l'automédication et de faire des suggestions aux autorités de la santé.

Des groupes de travail ont répertorié tous les principes actifs qui se trouvaient actuellement sur le marché français dans les domaines de l'antalgie, de la dermatologie, de la gastro-entérologie et de l'ORL. Ces quatre domaines représentent plus de 65 % (en unités) du marché de l'automédication en France. Ils ont retenu ceux qui étaient susceptibles d'être utilisés en automédication et ainsi ont établi des listes de principes actifs, de leurs associations, et des indications thérapeutiques qu'ils estimaient pouvoir revendiquer en automédication.

Ils ont également établi des monographies pour chacun de ces principes actifs, sous forme de RCP. Les groupes de travail ont alors proposé leurs réflexions à l'Agence du Médicament en vue d'une approbation.

Les autorités n'ont pas donné de suite à ces propositions et aucun texte n'a vu le jour.

Les discussions avec l'Agence étant bloquées à l'heure actuelle, les groupes de travail au sein du SNIP n'ont encore pas programmé de futures rencontres, depuis la rentrée 1994/1995.

V.B LES PERSPECTIVES

Les industriels voient une très belle opportunité de développer l'automédication, par des opérations de "switch".

Tout d'abord qu'appelle-t-on le "switch" ?

Au sens littéral de "tourner" ou "passer", switcher est un terme anglo-saxon employé pour signifier : changer un médicament de statut, c'est à dire passer du statut de médicament de prescription à celui de médicament vendu sans ordonnance. Par exemple, si l'on est aux Etats-Unis, nous parlerons de passage "Rx to OTC", de "POM to OTC" si l'on est au Royaume-Uni.(20)

Plus précisément on peut distinguer deux grands types de "switch". Le premier, consiste à dérembourser un produit, soit parce que le déremboursement a été imposé par les autorités, soit parce qu'il a été voulu par le laboratoire lui-même.

Le second consiste à la libération d'un principe actif, c'est à dire la mise à disposition pour le patient de doses exonérées offrant un rapport bénéfice/risque maximal. Détaillons ci-après le déremboursement volontaire et l'exonération de molécules actives.

V.B.1. Déremboursements volontaires:

Les déremboursements volontaires sont à l'initiative des laboratoires. Ils doivent être anticipés. Ils doivent être précédés d'études fiables sur les attentes des consommateurs. Des critères économiques doivent être évalués.

Une phase de pré-lancement consiste à mettre au point des nouveaux plans marketing et à respecter les nouvelles contraintes réglementaires relatives aux visas publicitaires grand public. La communication sur le produit sera en effet très différente, puisqu'elle pourra se faire directement auprès du public. Il faut former les équipes au sein du laboratoire, et préparer une information vis-à-vis des médecins, pharmaciens et consommateurs.

Un médicament est prédisposé à un switch s'il répond aux critères suivants :

- il a été prescrit pendant longtemps par les médecins,
- il bénéficie de l'image d'un bon médicament,
- il bénéficie d'une notoriété importante, avec un nom de marque bien connu,
- son taux de rachat spontané est supérieur à 50 %,

- son prix unitaire est peu élevé
- il traite des affections où l'automédication est possible et où le conseil du pharmacien sera très important.

Les objectifs d'un déremboursement volontaire sont clairs : prolonger le cycle de vie du produit et augmenter le chiffre d'affaire et la rentabilité du produit.

Citons l'exemple de Synthol® des laboratoires SmithKline Beecham. Il s'agit d'un médicament antalgique, commercialisé en France sous forme de gel et de solution pour application locale.

Ce produit a été mis sur le marché en 1925. Son volume de vente, avant déremboursement était important, mais son prix faible. Le laboratoire n'avait pas de marge sur ce produit, et le produit vieillissait. Il était également difficile de le promouvoir en prescription en 1980 car les quelques études cliniques existantes n'avaient plus de raison d'être et les indications apparaissaient non adaptées.

Il bénéficiait d'un rachat spontané à plus de 80 %.

Ainsi un déremboursement volontaire a été mis en place en 1981. Le prix a été augmenté de 25 %, suivi d'augmentations annuelles pour reconstituer des marges.

Un budget promotionnel très important a été prévu. Nous pouvons voir notamment à la télévision des campagnes de publicité importantes.

Seule la forme solution était sur le marché. En 1986 ont été lancés la forme gel, et un spray, pour rajeunir le produit et créer une gamme.

Le volume des ventes a régressé de 18 % en 12 ans et le chiffre d'affaires a progressé de + 196 % en 13 ans.

Synthol® est actuellement un produit qui se vend fort bien en pharmacie. Il est, en effet, le premier sur le marché français.(21)

V.B.2. Exonération de substances actives

Le "switch" correspondant à la sortie des listes de substances vénéneuses des spécialités soumises à prescription, paraît avoir à terme un grand avenir. On parle aussi de "délistage".

Il impose un nouveau passage devant la Commission d'A.M.M. et devant la Commission des stupéfiants.

En effet pour cela, l'industriel doit constituer un dossier conséquent qu'il soumettra aux autorités de la santé, pour appuyer sa demande. Ce dossier devra :

- contenir des données de pharmacovigilance prouvant un rapport efficacité/sécurité très favorable ;

- positionner le médicament au regard de la prescription médicale dans l'Union Européenne;
- justifier de l'usage en automédication, ce qui devra être attesté par un expert pharmacotoxicologue.

Le dossier sera également étudié par le Groupe de Travail Thérapeutique d'Automédication afin de juger de l'utilisation du médicament en automédication.

Un délistage peut être accompagné ou non d'un déremboursement du produit.

De nombreux produits, encore soumis à prescription en France, sont depuis longtemps en vente libre dans beaucoup d'autres pays. En effet, les pays anglo-saxons accusent plusieurs longueurs d'avance puisque le Royaume-Uni a déjà autorisé la commercialisation en OTC de molécules telles que l'Aciclovir, la Cimétidine, la Ranitidine, etc...

En France, nous marquons un retard certain. Les deux exemples les plus marquants de "switchs" au sens de "délistages", sont l'Ibuprofène, et le Lopéramide. Ils datent seulement de 1992 et 1993.

En France, les laboratoires Boots ont été les premiers à déposer un dossier de demande d'exonération pour l'Ibuprofène, en 1992.

L'Ibuprofène reste inscrit sur la liste II des substances vénéneuses mais bénéficie d'une exonération octroyée par l'arrêté du 9 Janvier 1992. Celui-ci limite l'exonération à 200 mg par prise et 4 g par conditionnement. Très récemment cet arrêté a été modifié par l'arrêté du 23 Décembre 1994 augmentant la quantité maximale de substance exonérée remise au public, qui passe de 4 g à 6 g.

Dorénavant, peuvent être délivrées sans ordonnance, les spécialités pharmaceutiques renfermant l'Ibuprofène, administrées par voie orale, sous une forme solide, dosées à 200 mg et dont le conditionnement ne renferme pas plus de 6g d'Ibuprofène.(22)

Depuis, de nombreux autres laboratoires ont mis sur le marché un produit à base d'Ibuprofène aux mêmes doses exonérées.

Jusqu'à présent les autorités de la santé ont interdit la publicité grand public pour ces spécialités.

Il semblerait que cette interdiction soit levée depuis quelque temps.

Les laboratoires Janssen ont procédé de même pour une molécule antidiarrhéique, le Lopéramide. Cette molécule reste inscrite sur la liste II des substances vénéneuses mais bénéficie, depuis 1993, d'une exonération limitée à 2 mg par prise et 12 mg par conditionnement, sous formes solides destinées à la voie orale. Le produit exonéré fut lancé en 1994 en France, sous le

nom de marque Imosset®. Celui-ci est le seul sur le marché actuellement.

La publicité grand public n'est pas autorisée.

Du fait que la publicité soit interdite pour ces produits, la communication sur ces médicaments est faite surtout auprès des pharmaciens pour qu'ils puissent conseiller les médicaments à leurs clients.

Conclusion:

Le "switch" paraît avoir à terme un grand avenir, puisqu'il correspond à un triple enjeu : une belle opportunité pour le pharmacien d'officine qui va progressivement voir son rôle de conseil s'élargir, un nouveau champ d'exploration pour une industrie pharmaceutique à la recherche de solutions nouvelles, et une opportunité pour les collectivités sous contrainte en matière de dépenses de santé.(20)

Mais pour l'instant, aucune liste n'a été établie pour les futures molécules susceptibles d'être "switchées". C'est l'attente du côté des industriels.

De même les industriels attendent impatiemment que soient engagées des rencontres avec les autorités de santé pour discuter ensemble du secteur de l'automédication et des moyens pour la développer.

CONCLUSION

Il règne un climat général de crainte de l'automédication chez les médecins, les pharmaciens et les pouvoirs publics.
Les autorités de la santé ne savent pas comment ou ne semblent pas vouloir, laisser se développer l'automédication.
Mais il y a les attentes des consommateurs et des industriels.
Il semble nécessaire de clarifier la situation et d'établir un véritable statut de l'automédication.

Pour cela, il faudra d'abord approuver l'usage en automédication de substances relativement modernes et actives, et rédiger des monographies pour chacune de ces substances, où seront définies l'information diffusable vers les professions de santé et l'information diffusable vers le public.

L'automédication ne pourra atteindre son développement que par une éducation des consommateurs sur leur santé et les moyens de la prise en charge de leurs maux de tous les jours. Une information de qualité et continue est nécessaire.

Nous pouvons prendre exemple sur nos voisins hollandais ou britanniques pour imaginer les moyens de diffuser cette information. Il conviendra de l'actualiser au fur et à mesure des évolutions.

Ceci est le rôle de tous : les organismes de sécurité sociale, les industriels, les pharmaciens, les autorités de la santé, les médecins, qui doivent mener une action commune.

DEUXIEME PARTIE

Enregistrement d'une spécialité d'automédication auprès de l'Agence Française du Médicament

Toute spécialité pharmaceutique, qu'elle soit d'automédication, ou non, doit faire l'objet d'une autorisation de mise sur le marché avant d'être commercialisée. Avant l'octroi de cette autorisation, l'industriel doit en effectuer la demande auprès des autorités d'enregistrement et doit fournir à l'appui, des données suffisantes permettant de répondre aux trois critères suivants : qualité, intérêt thérapeutique et sécurité.

Il existe un format standard européen que chaque industriel est tenu de suivre afin de présenter et ordonner toutes les données requises. Ce format est décrit dans un avis aux fabricants européens, publié en 1986 et révisé depuis. Il a permis d'harmoniser la présentation des dossiers au sein de la Communauté Européenne.

Cet avis précise aussi les procédures d'enregistrement auxquelles l'industriel peut avoir recours, c'est à dire les procédures nationales et européennes. Depuis janvier 1995, nous parlons, en Europe, de procédures centralisées et décentralisées, selon que l'industriel souhaite enregistrer un médicament dans tous les pays de la Communauté Européenne, ou dans certains de ces pays seulement, et selon aussi le type de médicaments.

Nous ne traiterons dans la suite de ce travail que des procédures nationales, notamment au niveau de la France, en faisant référence aux exigences actuelles de la commission d'enregistrement.

Le format standard européen que l'industriel doit suivre pour préparer un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché d'une spécialité, est, d'une part, applicable aussi bien dans le cadre de procédures européennes que dans le cadre de procédures nationales d'enregistrement, et, d'autre part, unique, que la spécialité soit d'automédication, ou non. Mais le contenu du dossier d'une spécialité d'automédication peut présenter des particularités, en ce fait que la totalité des documentations pourra ne pas être fournie.

En effet, l'industriel pourra par référence à des dérogations que nous décrirons, être dispensé de fournir des données toxico-pharmacocliniques, ou pourra "alléger" celles-ci. Ceci dépendra étroitement de la nature du ou des principes actifs proposés à l'enregistrement.

I. Les textes sur lesquels l'industriel doit s'appuyer pour préparer un dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché

I.A ARTICLE L.601 : OBLIGATION D'ENREGISTREMENT

L'article L. 601 du Code de la Santé Publique précise que *"Toute spécialité pharmaceutique...doit faire l'objet, avant sa commercialisation ou sa distribution à titre gratuit, en gros ou au détail, d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'Agence du Médicament"*. (Annexe n° 3).

Une spécialité d'automédication est une spécialité pharmaceutique à part entière, et répond de ce fait à cet article. Il est écrit également que l'autorisation *"n'est accordée que lorsque le fabricant justifie :*

1/ qu'il a fait procéder à la vérification de l'innocuité du produit dans des conditions normales d'emploi et de son intérêt thérapeutique, ainsi qu'à son analyse qualitative et quantitative.

2/ qu'il dispose effectivement d'une méthode de fabrication et de procédés de contrôle de nature à garantir la qualité du produit au stade de la fabrication en série".

Ceci signifie que l'industriel doit prouver que les données fournies répondent aux trois critères requis : qualité, sécurité et intérêt thérapeutique.

Cette autorisation est délivrée pour une durée de cinq ans. Elle est renouvelable par période quinquennale, à la demande du titulaire d'A.M.M.. Elle peut également être suspendue ou supprimée par l'Agence du Médicament.

I.B CONSTITUTION DU DOSSIER DE DEMANDE D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

I.B.1. Textes réglementaires

Nous présenterons tout d'abord un bref historique.

La première directive qui ait vu le jour en ce qui concerne l'harmonisation européenne relative aux médicaments, date de 1965. Il s'agit de la Directive du Conseil 65/65/CEE du 26 Janvier 1965, publiée au JOCE 22 du 9 Février 1965. Elle concerne le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux médicaments.

L'article 4 liste les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'A.M.M. (Annexe n°8)

Puis la Directive 75/318/CEE du 20 Mai 1975, publiée au JOCE L.147, le 9 Juin 1975, vint modifier l'article 4 de la précédente directive.

Elle précise que les éléments qui doivent être joints à la demande d'A.M.M., doivent être présentés en quatre parties qui sont les suivantes :

Première partie : résumé du dossier (présentation de la spécialité et du laboratoire demandeur).

Deuxième partie : essais chimiques, pharmaceutiques et biologiques des médicaments.

Troisième partie : essais toxicologiques et pharmacologiques.

Quatrième partie : documentation clinique.

Ces quatre parties constituent le dossier de demande d'A.M.M. . Elle précise aussi que des rapports d'experts doivent être présentés respectivement sur les documentations pharmaceutique, pharmacotoxicologique et clinique. (Annexe n°9)

Les Etats membres devaient alors mettre en place les dispositions nécessaires pour se conformer à cette directive.

Pour faciliter la constitution des dossiers, un avis aux demandeurs a été préparé et publié en Janvier 1986, il s'agit de l'"Avis aux Demandeurs d'A.M.M. de Médicaments à Usage Humain dans les Etats Membres de la Communauté Européenne".

Il décrit un format standard pour la présentation des dossiers. Il comprend aussi les instructions nécessaires à la préparation des rapports d'experts.

Ces éléments ont été établis par le Comité des Spécialités Pharmaceutiques, et acceptés par les Etats membres, tant pour

les demandes soumises conformément à la procédure communautaire que pour les demandes soumises en vertu de procédures purement nationales.

Cet avis a été appliqué en France en Novembre 1987. Cependant, une période de transition supplémentaire de six mois a été accordée, pendant laquelle les dossiers qui avaient été préparés selon un autre plan, avant Novembre 1987, ont été acceptés, mais uniquement dans le cadre de la procédure nationale.

Puis cet avis a été révisé et a été remplacé par une nouvelle version, qui est entrée en vigueur à compter du 1er Janvier 1989 et fut d'application immédiate en France.

Ainsi cet avis de 1989 décrit les procédures européennes existantes à cette date et le plan que chaque industriel doit suivre pour établir son dossier. Celui-ci reprend les quatre parties de la Directive 75/318/CEE, et ajoute une 5ème partie concernant des "renseignements particuliers" (lieux de production, enregistrement de la spécialité dans d'autres pays, projet d'étiquetage).

En France, a été publié au JO du 13 Janvier 1991, un "Avis aux Demandeurs d'Autorisation de Mise sur le Marché des Spécialités Pharmaceutiques à Usage Humain". Cet avis ne reprend pas le plan à suivre pour la constitution des dossiers, il renvoie pour cela à l'avis européen de 1989. Il a son intérêt en ce sens qu'il précise de façon détaillée, les modalités pratiques de dépôt du dossier auprès de l'Agence Française du Médicament seulement, c'est à dire le nombre d'exemplaires de chacune des parties qui doivent être fournis, le montant des redevances, la présentation des données en chemises cartonnées oranges...

Les discussions, en vue d'une harmonisation des enregistrements au niveau européen, ont abouti à des accords et des décisions qui ont entraîné la réactualisation des textes des avis européen et français. Ceci a conduit à la publication, dans un premier temps, d'un nouvel avis aux demandeurs au niveau européen constituant le volume II.A "Notice to applicants for marketing authorization for medicinal products for human use in the member states of the european community" - Reference III/3567/92 - Cette version finale a été adoptée en Mai 1993 par le Comité des Spécialités Pharmaceutiques et est entrée en vigueur le 1er Octobre 1993.

Cette révision anticipe sur un certain nombre d'exigences du système futur d'autorisation de mise sur le marché à l'échelle de l'Europe et permettra une transition en douceur vers l'activité de la nouvelle Agence Européenne du Médicament.

Ce volume II-A traite des procédures administratives et des procédures de soumission des demandes d'A.M.M. .

Il modifie également le format standard du dossier en ne proposant plus que quatre parties, la première regroupant en fait les parties I et V décrites dans l'avis précédent de 1989, les autres parties restent inchangées. On trouve alors la partie I-Résumé du

dossier, la partie II-Documentation chimique, biologique et pharmaceutique, la partie III-Documentation toxicologique et pharmacologique, et la partie IV-Documentation clinique. Seul est détaillé le nouveau plan de la première partie. L'avis de 1989 reste en vigueur en ce qui concerne le contenu des parties II, III et IV du dossier, mais il est prévu de le réviser et de préciser les recommandations inhérentes au contenu des dossiers, ce qui constituera le volume II-B non encore publié. Il devrait être finalisé en 1996.

Ainsi, l'avis aux fabricants finalisé comprendra un volume I qui regroupera tous les textes officiels des directives et règlements européens servant de référence. Il sera réactualisé régulièrement, au fur et à mesure des publications. Un volume II constituera le volume réglementaire, avec une partie décrivant les procédures européennes et nationales (volume II-A) et une partie détaillant le plan des dossiers (volume II-B).

La France a elle aussi, fait paraître, dans un deuxième temps, un nouvel avis aux demandeurs, en Juillet 1994. Il résulte de la révision de l'avis de 1991 par l'Agence du Médicament. Cette version tient compte donc du volume II.A européen et refait une mise à jour sur les modalités pratiques de dépôt des dossiers de demande d'A.M.M. en France, et rappelle les spécificités nationales. Il reprend également en français le plan détaillé de la nouvelle partie I du dossier.

En résumé, les textes applicables au 1er Janvier 1995 sont les suivants :

- la mise à jour de Juillet 1994 de l'avis français aux demandeurs d'A.M.M. pour les modalités de dépôt du dossier, le plan général du dossier à soumettre aux autorités françaises de la santé, le plan particulier de la partie I.
- l'avis européen de 1989 pour le détail de la composition des parties II, III et IV et des rapports d'experts.

I.B.2. Contenu du dossier

Concrètement, le dossier actuellement exigé par les autorités françaises et par les autorités européennes, doit être constitué de quatre parties, qui sont la partie I ou Résumé du Dossier, la partie II ou Documentation Chimique, Pharmaceutique et Biologique, la partie III ou Documentation Pharmacotoxicologique, et la partie IV ou Documentation Clinique.

Nous reprenons ci-après ces quatre éléments afin de les décrire.

Partie I : Résumé du dossier

Cette partie est divisée en trois sections IA, IB, IC.

Partie I.A. : Données administratives

Elle comprend les renseignements administratifs concernant le médicament et le demandeur d'autorisation de mise sur le marché.

Partie I.B. : Résumé des Caractéristiques du Produit

1) Annexe I ou Résumé des Caractéristiques du Produit

Cette annexe comprend dix rubriques qui sont les suivantes :

1. Dénomination
2. Composition qualitative et quantitative
3. Forme pharmaceutique
4. Données cliniques
 - 4.1. indications thérapeutiques
 - 4.2. posologie et mode d'administration
 - 4.3. contre-indications
 - 4.4. mises en garde et précautions particulières d'emploi
 - 4.5. interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
 - 4.6. grossesse et allaitement
 - 4.7. effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines
 - 4.8. effets indésirables
 - 4.9. surdosage
5. Propriétés pharmacologiques
 - 5.1. propriétés pharmacodynamiques
 - 5.2. propriétés pharmacocinétiques
 - 5.3. données de sécurité précliniques
6. Données pharmaceutiques
 - 6.1. incompatibilités
 - 6.2. durée de conservation
 - 6.3. précautions particulières de conservation
 - 6.4. nature et contenance du récipient
 - 6.5. mode d'emploi, instructions concernant la manipulation
7. Présentation et numéro d'identification administrative
8. Classification en matière de délivrance

9. Titulaire de l'A.M.M.

10. Date d'approbation/révision

Le Résumé des Caractéristiques du Produit comprend dix rubriques tout comme celui du texte européen. Mais les rubriques 7 à 10 ont été remaniées de manière à faire apparaître une rubrique relative à la classification en matière de délivrance. Dans celle-ci, il doit être mentionné si la spécialité est inscrite sur une liste de substances vénéneuses et si elle est remboursable par la sécurité sociale.

Le Résumé des Caractéristiques du Produit sera repris par l'Agence du Médicament, et constituera l'annexe I de l'autorisation de mise sur le marché qui sera rédigée.

2) Annexe II ou Notice

Une notice est obligatoire dans la mesure où toutes les données relatives au médicament, ne peuvent pas figurer sur le conditionnement extérieur.

Elle doit reprendre les rubriques listées ci-après, en respectant impérativement leur ordre, et le libellé des titres.

1. Identification du médicament

- a) dénomination
- b) composition qualitative (principes actifs et excipients) et composition quantitative (principes actifs)
- c) forme pharmaceutique
- d) classe pharmaco-thérapeutique ou type d'activité
- e) nom et adresse de l'exploitant, et nom et adresse du fabricant si l'exploitant n'est pas le fabricant

2. Dans quel(s) cas utiliser ce médicament (indications thérapeutiques)

3. Attention !

- a) dans quel(s) cas ne pas utiliser ce médicament (contre-indications)

Ce médicament NE DOIT PAS ETRE UTILISE dans les cas suivants :

EN CAS DE DOUTE, IL EST INDISPENSABLE DE DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN.

- b) mises en garde spéciales
- c) précautions d'emploi

Utiliser ce médicament AVEC PRECAUTION en cas de :

*EN CAS DE DOUTE, NE PAS HESITER A DEMANDER
L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN.*

- d) interactions médicamenteuses et autres interactions

*AFIN D'EVITER D'EVENTUELLES INTERACTIONS ENTRE PLUSIEURS
MEDICAMENTS, IL FAUT SIGNALER SYSTEMATIQUEMENT TOUT
AUTRE TRAITEMENT EN COURS A VOTRE MEDECIN OU A VOTRE
PHARMACIEN.*

- e) grossesse et allaitement
- f) conducteurs et utilisateurs de machines
- g) sportifs
- h) liste des excipients dont la connaissance est nécessaire
pour une utilisation sans risque chez certains patients

4. Comment utiliser ce médicament

- a) posologie
- b) mode et voie d'administration
- c) fréquence et moment auquel le médicament doit
être administré
- d) durée du traitement
- e) conduite à tenir en cas de surdosage
- f) conduite à tenir au cas où l'administration d'une ou
plusieurs doses a été omise
- g) risque de syndrome de sevrage

5. Effets non souhaités et gênants (effets indésirables)

*SIGNEZ A VOTRE MEDECIN OU A VOTRE PHARMACIEN
TOUT EFFET NON SOUHAITE ET GENANT QUI NE SERAIT
PAS MENTIONNE DANS CETTE NOTICE.*

6. Conservation

- a) ne pas dépasser la date limite d'utilisation figurant sur
le conditionnement extérieur
- b) précautions particulières de conservation
- c) mise en garde en cas de signes visibles de détérioration

7. Date de révision de la notice

3) Annexe III ou Etiquetage

Il faudra respecter le schéma suivant :

- dénomination
- composition qualitative et quantitative (principes actifs)
- forme pharmaceutique (contenu en poids, volume ou unités de prises)
- liste des excipients qui ont un effet notoire. Les mentionner tous pour les produits injectables, les préparations topiques et collyres
- indications thérapeutiques pour les médicaments non soumis à prescription
- mode et voie d'administration
- ne pas laisser à la portée des enfants
- mises en garde spéciales
- précautions particulières de conservation
- précautions particulières d'élimination des produits non utilisés ou des déchets dérivés de ces produits
- nom et adresse de l'exploitant et nom et adresse du fabricant si l'exploitant n'est pas le fabricant
- médicament autorisé n°
- classification thérapeutique en matière de délivrance
- numéro de lot de fabrication
- date limite d'utilisation (en clair)

Ce texte figurera sur le conditionnement extérieur .

La notice et l'étiquetage ne sont pas évoqués dans l'avis européen aux demandeurs, néanmoins ils constituent le fond de la Directive Européenne 92/27/CEE qui fut transcrite en droit français par la loi n° 94-19 du 5 Janvier 1994 (Annexe n°5).

Les annexes II et III constituent une particularité française. Elles doivent être proposées dans le dossier d'enregistrement et elles seront également reprises par l'Agence du Médicament pour figurer avec le Résumé des Caractéristiques du Produit dans l'A.M.M. .

Partie I.C. Rapports d'experts

Partie I.C.1. Rapport d'expert pharmaceutique

Partie I.C.2. Rapport d'expert toxicopharmacologique

Partie I.C.3. Rapport d'expert clinique

Conformément à la Directive 75/319/CEE, article 2, les parties pharmaceutique, toxico-pharmacologique et clinique du dossier doivent comprendre chacune un rapport d'expert. L'absence de rapports d'experts correctement préparés constitue un motif de rejet de la demande d'A.M.M..

Chaque rapport d'expert doit inclure une discussion critique des propriétés du produit. L'expert doit prendre clairement position sur le produit, en la justifiant, compte-tenu de l'état des connaissances scientifiques.

Les rapports d'experts facilitent la tâche des autorités chargées de l'évaluation du dossier et contribuent à accélérer l'instruction de la demande d'A.M.M.. Il est important de présenter des rapports d'experts correctement établis, suffisamment documentés, détaillés et critiques. Le choix de l'expert, de ce fait, par l'industriel est très important.

La partie I doit obligatoirement être rédigée en français. Ceci diffère pour les trois parties suivantes, qui peuvent être présentées aussi bien en langue française qu'en langue anglaise.

Partie II : Documentation chimique, biologique et pharmaceutique

Cette partie décrit tous les essais qui ont été effectués dans une phase de développement du produit (formulation galénique et mises au point analytiques), ceux qui ont permis de valider la fabrication et les contrôles qui seront réalisés en routine après l'octroi de l'A.M.M., et ceux qui ont vérifié la bonne stabilité du produit.

Tous les éléments présentés doivent permettre de garantir la qualité finale du produit qui sera sur le marché.

Partie III : Documentation toxicologique et pharmacologique

Cette partie comprend toutes les données de pharmacocinétique, pharmacologie du ou des principes actifs de la spécialité pharmaceutique ainsi que les données sur la toxicité des mêmes principes actifs ou de leur non toxicité.

Partie IV : Documentation clinique

Cette partie comprend les données démontrant l'effet thérapeutique de la spécialité après étude chez l'animal et/ou chez l'homme et dans les indications revendiquées.

I.B.3. Particularités du dossier d'une spécialité d'automédication

Les spécialités pharmaceutiques proposées en automédication doivent contenir des substances actives garantissant un rapport efficacité/sécurité très favorable, et pour cela ces substances doivent avoir les caractéristiques suivantes : une large marge thérapeutique, une mise sur le marché ancienne et n'ayant pas entraîné d'effets indésirables fréquents ou graves.

L'ensemble des données à fournir pour l'enregistrement d'une spécialité, sera fonction de la nature des principes actifs proposés et sera à évaluer au cas par cas.

Néanmoins un dossier pharmaceutique complet doit être constitué, quelque soit le produit proposé en automédication, et une expertise pharmaceutique doit obligatoirement être présentée en partie I.C.1 du dossier.

En ce qui concerne les documentations toxico-pharmacologiques et/ou cliniques, elles peuvent être constituées par référence à la littérature scientifique publiée.

En effet, dans la mesure où ces substances actives sont bien connues et utilisées depuis longtemps en France et/ou dans le monde, elles sont généralement largement décrites dans la littérature. Ceci constitue la caractéristique des dossiers des spécialités d'automédication par rapport à ceux des spécialités contenant des principes actifs nouveaux.

L'industriel peut aussi être dispensé de soumettre ces documentations bibliographiques et leurs expertises, ou celles-ci peuvent être "allégées". Ces particularités sont possibles par référence:

- à l'article R. 5133 du C.S.P. (Annexe n°10) qui est la transcription en droit français de la Directive Européenne DIR 87/21/CEE du 22 Décembre 1986. (Celle-ci proposa, pour la première fois, des dossiers dits allégés) ;
- à l'avis français aux fabricants n° 91/9 bis.

a/ Article R.5133 du Code de la Santé Publique

Cet article parut sous forme d'un décret n° 78-988 du 20 Septembre 1978, modifié par le décret n° 88-661 du 06/05/88, par application de la directive précédente, et par le décret n° 93-982 du 05/08/93.

Il précise que :

"Par dérogation aux dispositions des articles R. 5128 et R. 5129 :

- a) *lorsque la demande porte sur une modification d'A.M.M., le Ministre de la Santé peut dispenser le demandeur de produire certaines des indications ou justifications exigées par les articles R.5128 et R.5129, s'il apparaît que celles-ci sont manifestement sans objet.*
- b) *lorsque la demande concerne une spécialité correspondant à une préparation figurant à la Pharmacopée française ou au formulaire national, le demandeur peut être dispensé des expertises pharmacologiques, toxicologiques et cliniques.*
- c) *le demandeur n'est pas tenu de fournir les résultats des essais pharmacologiques et toxicologiques, ni les résultats des essais cliniques, s'il peut démontrer :*
 - 1. *soit, que la spécialité pharmaceutique est essentiellement similaire à une spécialité autorisée, et que la personne responsable de la mise sur le marché de la spécialité originale a consenti qu'il soit fait recours, en vue de l'examen de la présente demande, à la documentation pharmacologique, toxicologique ou clinique figurant au dossier de la spécialité originale.*
 - 2. *soit, par référence détaillée à la littérature scientifique publiée, que le ou les composants de la spécialité pharmaceutique sont d'un usage médical bien établi, et présentent une efficacité reconnue, ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité.*
 - 3. *soit, que la spécialité pharmaceutique est essentiellement similaire à une spécialité autorisée depuis au moins 10 ans en France, ou dans un autre pays des communautés européennes selon les dispositions communautaires en vigueur, et commercialisée en France.*

Cependant, dans le cas où la spécialité pharmaceutique est destinée à un usage thérapeutique différent, ou doit être administrée par des voies différentes ou sous un dosage différent, par rapport aux autres médicaments commercialisés, les résultats des essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques appropriés doivent être fournis.
- d) *en ce qui concerne une spécialité nouvelle, renfermant des composants connus, mais qui n'ont pas encore été associés dans un but thérapeutique, les résultats des essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques relatifs à l'association doivent être fournis*

sans qu'il soit nécessaire de fournir la documentation relative à chaque composant individuel. Lorsqu'il est fait référence à la littérature scientifique publiée, des experts doivent justifier le recours à cette documentation bibliographique".

"L'essentiellement similaire" est défini par l'article R. 5133-1 du C.S.P. (Décret 88-66 du 6 Mai 1988). *"Une spécialité est considérée comme étant essentiellement similaire à une autre spécialité si elle a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et si, le cas échéant la bioéquivalence entre les deux spécialités a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité."*

b/ Avis aux fabricants n° 91/9 bis

Lorsque le demandeur souhaite enregistrer une spécialité contenant un ou plusieurs principes actifs figurant sur la seule liste de principes actifs avalisés pour l'automédication, et référencée dans l'avis aux fabricants n° 91/9 bis, il pourra être dispensé de fournir des données pharmaco-toxico-cliniques et leurs expertises. Nous rappelons que cette liste concerne les principes actifs utilisés dans les domaines ORL, stomatologie et bronchopulmonaire. Le dossier sera alors réduit à une partie I -Résumé du dossier allégée comprenant une expertise pharmaceutique et une partie II -Documentation Pharmaceutique complète. Ceci est possible si l'indication, la durée du traitement, la forme pharmaceutique, la posologie qui sont proposées pour la spécialité, sont exactement celles définies dans l'avis aux fabricants. Ainsi, si une forme pharmaceutique ou une association de principes actifs, autres que celles énoncées dans l'avis, sont proposées, il faudra fournir les justifications appropriées.

Ce même avis précise, que le dossier d'enregistrement peut être complété éventuellement par une étude d'acceptabilité et/ou de biodisponibilité.

La première étude (étude d'acceptabilité) est réalisée chez des sujets malades, et permet de mettre en évidence d'éventuelles intolérances, de survenue immédiate et fréquente.

La seconde étude (étude de biodisponibilité) est généralement réalisée comparativement à une spécialité très proche ou "essentiellement similaire" et déjà commercialisée. Elle est réalisée chez des sujets sains. Elle permet d'évaluer la vitesse avec laquelle le ou les principes actifs du médicament sont libérés à partir de la forme pharmaceutique et passent dans le compartiment sanguin.

Ces études sont fréquemment demandées par les autorités d'enregistrement.

Si ces essais ne sont pas réalisés, la position du demandeur devra être justifiée par des experts.

II. En pratique, quelles documentations fournir en réponse aux exigences actuelles de la Commission d'A.M.M.

Nous détaillerons dans un premier temps ce que doit contenir une partie II -Documentation Pharmaceutique, de manière à répondre aux exigences actuelles de la Commission d'A.M.M.. Pour plus de clarté, nous avons choisi de reprendre le plan du dossier pharmaceutique, tel qu'il figure dans l'avis européen aux demandeurs de 1989.

Nos commentaires s'appuieront sur une expérience vécue de l'enregistrement de spécialités d'automédication en France. Nous établirons une comparaison avec la présentation des données dans les dossiers en Grande-Bretagne. En effet, le groupe Sterling Health auquel appartient Sterling-Midy France, possède un centre de développement britannique, qui a pour mission notamment de préparer les dossiers de demande d'A.M.M..

Lorsque nous avons voulu enregistrer en France des produits issus du développement anglais, nous avons rencontré de nombreuses difficultés. En effet, les dossiers pharmaceutiques qui avaient été préparés sur place ne correspondaient pas complètement aux exigences françaises.

Mais nous tenons à préciser que nous avons basé nos commentaires sur un cas particulier que nous avons vécu, et de ce fait, nous ne pouvons pas généraliser à tous les dossiers de demande d'A.M.M. déposés en Angleterre.

Nous décrirons dans un deuxième temps, les essais complémentaires aux données bibliographiques, qui sont actuellement exigés par la Commission Française d'A.M.M., dans le cadre des documentations pharmaco-toxico-cliniques. Ces essais correspondent aux études de passage systémique, de biodisponibilité et d'acceptabilité. Nos commentaires seront également issus de cas concrets rencontrés au sein de notre société.

II.A LE DOSSIER PHARMACEUTIQUE

Le dossier pharmaceutique constitue la partie II du dossier d'enregistrement.

Les exigences, quant à la qualité de cette partie, sont identiques, qu'il s'agisse d'une spécialité d'automédication ou non.

D'ailleurs, lorsque les dossiers pharmaceutiques sont étudiés par la Commission d'A.M.M., ils sont tous étudiés quelle que soit la spécialité, par un groupe de travail commun pharmaceutique.

Ce dossier est subdivisé en sept paragraphes qui sont les suivants :

- II.A Composition*
- II.B Méthode de préparation*
- II.C Contrôle des matières premières*
- II.D Contrôle des produits intermédiaires*
- II.E Contrôle du produit fini*
- II.F Stabilité*
- II.Q Autres informations*

Chaque item doit trouver un commentaire. Il faut en effet démontrer que rien n'a été oublié. Et si un item ne peut être complété, il faut alors en donner les raisons.

Nous reprenons ci-après chacune des rubriques les unes après les autres en décrivant de façon détaillée ce qu'elles doivent contenir en fonction des exigences actuelles des autorités françaises de l'enregistrement des médicaments.

Notons dès à présent que nous ne considérerons pas le cas des médicaments à base de plantes, pour lesquels les spécificités du dossier pharmaceutique concernent essentiellement les parties II.C-Contrôle des principes actifs et II.F-Stabilité. Ceux-ci sont abordés dans un autre avis aux fabricants (Médicaments à base de plantes - Avis aux fabricants concernant les demandes d'autorisation de mise sur le marché n° 90/22 bis).

Partie II.A. Composition

II.A.1 Composition de la spécialité pharmaceutique

Nom des composants	Formule unitaire	Formule centésimale (%)	Fonctions	Référence aux normes
<u>Principes actifs</u>				
<u>Autres composants</u>				

Tous les ingrédients constituant des intermédiaires de fabrication tels que des solvants (alcool...) et n'étant pas présents dans le produit fini, ne doivent pas figurer dans ce tableau mais seront listés en partie II.B.1 (formule de fabrication). En effet, ce tableau ne présente que les constituants réellement présents et identifiables dans le produit fini.

II.A.2 Récipient (brève description)

Il faut décrire le matériel de conditionnement, sa composition qualitative, le mode d'ouverture et de fermeture.

II.A.3 Formule (s) utilisée (s) pour les essais cliniques

Si des essais ont été réalisés, il faut préciser si la formule utilisée est identique à celle présentée en partie II.A.1 ou si une formule spécifique a été fabriquée.

Dans le cas où aucun essai clinique n'a été réalisé, il faut le préciser également.

II.A.4 Développement galénique

Il convient d'expliquer le choix de la composition, des composants et du récipient, étayé, si nécessaire, par des données concernant le développement galénique. Ceci consiste à décrire les étapes importantes qui ont conduit au choix des excipients. Il n'est pas nécessaire de donner toutes les formulations préliminaires mais il faut justifier le choix et donner le rôle de chacun des composants, principes actifs et excipients. Il faut aussi décrire les tests qui ont pu être réalisés au cours du développement et en fournir les résultats. (23)

Prenons comme premier exemple les tests de dissolution.

Quand un industriel enregistre une forme comprimé effervescent, et souhaite revendiquer une libération plus rapide des principes

actifs par rapport à une forme comprimés non effervescents, déjà sur le marché, il est nécessaire de comparer des profils de dissolution de cette spécialité par rapport à ceux de spécialités effervescente et non effervescente déjà sur le marché (qu'elles appartiennent au même industriel ou à un concurrent) afin de justifier cette revendication. En effet, une spécialité d'automédication ne doit pas être innovante en terme d'efficacité thérapeutique et rapidité d'action par rapport à ce qui est déjà commercialisé.

Citons un second exemple, celui d'une forme suspension orale. D'une part, des essais de taille de particules sont inévitablement exigés afin de démontrer que la répartition des particules en suspension est homogène dans la préparation. D'autre part, des profils de dissolution pourront démontrer que la forme suspension ne ralentit pas la libération des principes actifs à partir de la forme pharmaceutique, ni leur dissolution dans le milieu étudié.

Ces deux types d'essais devront être poursuivis en stabilité de manière à prouver que la préparation conserve ses propriétés galéniques dans le temps.

Il faut noter que les profils de dissolution sont effectués dans un milieu artificiel (aqueux ou organique), à pH acide ou basique selon les caractéristiques de dissolution du ou des principes actifs. Ils ne permettent pas, de ce fait, de transposer directement les résultats à ce qui se passe chez l'homme. En effet, de nombreux paramètres interviennent dans l'absorption digestive du ou des principes actifs : prise du médicament proche des repas, pH du milieu, variabilité individuelle... Tous ces facteurs ne peuvent pas être testés lors de la réalisation des profils de dissolution.

Des études d'interactions contenant-contenu peuvent être réalisées. Elles sont recommandées quand il s'agit d'une forme liquide conditionnée en flacon plastique et fermée avec des bouchons munis de joints d'étanchéité plastiques, où les risques d'adsorption sont plus importants. Il conviendra alors de démontrer qu'aucun constituant du liquide ne s'adsorbe sur les matériaux de conditionnement et qu'aucun constituant des matières plastiques ne diffuse dans le liquide. Les études devront être réalisées en stabilité, sur des flacons conservés tête en bas. Un résumé des études réalisées, peut être présenté ici, et il peut être fait référence au contenu de ces études qui sera présenté en parties II.C.3.2 -Matériaux d'emballage (Données scientifiques) et II.F.2. -Essais de stabilité du produit fini. (24)

Si la spécialité contient un ou plusieurs conservateurs, il faut expliquer pourquoi ils sont nécessaires.

Il faut en effet prouver leur utilité et leur efficacité dans les conditions d'utilisation du produit en justifiant le choix, la concentration et la dose efficace (en prouvant par des données bibliographiques et expérimentales, l'innocuité et la dose minimale efficace qui a été testée).

Des essais d'efficacité de la conservation microbienne doivent être réalisés sur la préparation pharmaceutique, conformément à la monographie de la Pharmacopée européenne actuellement en vigueur. Ils devront être faits aussi en stabilité jusqu'à la péremption proposée et sur des lots après première ouverture pour les formes multidoses (collyres, sirops, suspensions...).(25)

Rappelons qu'il existait à la Pharmacopée française Xème édition, une liste des conservateurs autorisés dans les médicaments, à laquelle l'industriel pouvait faire référence. Cette liste est apparue à la Pharmacopée en Janvier 83. Elle a été supprimée, par arrêté du 28 Octobre 1993 portant additif n° 24 à la Pharmacopée française Xème, et publié au JO du 11/12/93. Cet arrêté est appliqué depuis Janvier 1994. Ceci explique que désormais l'industriel doit justifier l'utilisation de conservateurs dans une spécialité.

Toutes les exigences décrites précédemment relatives à l'usage de conservateurs, sont contenues dans la note explicative III/3196/91-EN qui a été adoptée par le CSP en 1991 "Excipients in the dossier for application for marketing authorization of medicinal products". Elle est appliquée en France depuis 1994 suite à la suppression à la Pharmacopée de la liste des conservateurs autorisés.(23)

Des conservateurs sont plus fréquemment justifiés pour une forme liquide ou pâteuse.

Des données de la littérature peuvent aussi être fournies pour appuyer notre justification.

Si le volume de données est très important, seuls les résultats des études réalisées peuvent être fournis ici, la description des tests et les articles bibliographiques sont alors décrits en partie II.Q -Autres informations.

Dans les dossiers anglais que l'on a étudiés, cette partie II.A.4 était très succincte. Le développement galénique consistait à lister les constituants et à rappeler que leur rôle est bien connu en pharmacie et que ce sont des matières premières référencées dans une Pharmacopée (européenne, britannique ou américaine).

De plus, cette partie faisait référence dans certains cas, à d'autres formules similaires (dont on précisait les respectives compositions) qui étaient déjà sur le marché britannique depuis des années, pour montrer que la nouvelle spécialité ne présentait pas de caractère innovant.

Or, en France, un développement galénique non suffisamment détaillé et qui fait référence uniquement à d'autres formules, fait l'objet d'une mesure d'instruction de la part de la Commission d'A.M.M.. Que les matières premières soient connues ou non, qu'elles soient inscrites à une Pharmacopée ou non, nous devons décrire de façon spécifique le rôle de chacune d'elles dans la spécialité proposée à l'enregistrement.

Partie II.B. Méthode de préparation

II.B.1 Formule de fabrication

Il faut préciser la taille du lot à l'échelle industrielle. Elle est définie par la capacité des différents mélangeurs utilisables. Si l'on propose un intervalle pour la taille du lot, il doit correspondre à la plus petite et à la plus grande des quantités qui peuvent être fabriquées avec le matériel qui sera décrit plus loin.

Il faut lister toutes les matières premières et leur quantité mise en œuvre pour parvenir à la taille de lot annoncée.

L'utilisation d'intermédiaires de fabrication, tels que des solvants ou gaz qui disparaissent au cours de la production et ne sont plus présents dans le produit fini doit être mentionnée ici et il faut préciser les quantités utilisées.

Citons l'exemple des pastilles Valda des Laboratoires Sterling-Midy. Elles renferment des huiles essentielles qui constituent leurs cinq principes actifs. Au cours de la fabrication, ces huiles essentielles sont apportées sous forme de solution alcoolique, dissoutes dans de l'éthanol 95°. Le process de fabrication se déroulant à chaud, il conduit à l'élimination totale de l'alcool. Néanmoins il est intervenu au cours de la fabrication, il a été en contact avec les autres ingrédients. Il faut le citer.

Si un surdosage est effectué lors de la mise en œuvre, il doit être mentionné et justifié.

Reprenons l'exemple des pastilles Valda. Les huiles essentielles, comme nous le savons sont des substances très volatiles. Etant donné que la fabrication des pastilles a lieu à des températures élevées, et sous vide, ceci entraîne des pertes en matières volatiles. Un surdosage est, de ce fait nécessaire pour compenser ces pertes. Il conviendra de citer ici la valeur du surdosage, relative à chaque substance active. Il faudra justifier sa nécessité et sa valeur en partie II.B.3 -Validation du procédé de fabrication.

II.B.2 Procédé de fabrication

Il faut fournir :

- une description des étapes de la fabrication;
- la liste des équipements utilisés en précisant leurs noms de marque ou leurs types (exemple : mélangeur type broyeur);
- tous les points critiques de la fabrication, c'est à dire tous les paramètres qui doivent être maîtrisés pour garantir une même qualité du produit fini. Ce sont les températures; les temps d'agitation; lors du séchage d'un granulé: la température, le

pourcentage d'humidité - la durée - la teneur en eau finale du granulé; l'analyse granulométrique d'une poudre de mélange, etc...

Il faut fournir pour chacun de ces paramètres une norme sous forme d'intervalle avec une limite inférieure et une limite supérieure d'acceptation.

- les contrôles effectués au cours de la fabrication et qui permettent de maîtriser tous les points critiques décrits précédemment ;
- un schéma décrivant chacune des étapes et mentionnant chaque contrôle effectué ;
- la description de la phase du conditionnement : remplissage de flacons (nettoyage préalable), conditionnement en blisters thermosoudés...

Cette partie est souvent plus succincte dans les dossiers anglais que nous avons étudiés.

Elle peut se résumer, dans le cas d'une forme sèche orale (comprimé) par exemple, à l'ordre d'incorporation des ingrédients sans qu'aucune condition ne soit décrite : temps de mélange de poudre, appareil..., ni même un schéma fourni. L'industriel justifie l'absence de données par son savoir-faire et l'expérience acquise.

Ceci n'est pas toléré par la Commission d'A.M.M. en France. Même s'il s'agit d'une forme pharmaceutique bien connue (comprimé effervescent) avec des principes actifs bien connus (paracétamol) et pour laquelle la fabrication ne pose pas de problème particulier, il faut décrire de façon détaillée le procédé et le suivi en vue de sa maîtrise.

II.B.3 Validation du procédé de fabrication

Valider un procédé de fabrication revient à prouver que le procédé de fabrication, mettant en œuvre des matières premières de la qualité indiquée et les équipements de fabrication spécifiés, est approprié et produira de façon constante un médicament de la qualité requise.

Actuellement, la Commission d'A.M.M. exige des résultats de validation sur trois lots, au moins, du produit fini. Ces lots peuvent être des lots pilotes, ils doivent alors avoir une taille égale au moins à 10 % de celle d'un lot de production industrielle. Ils doivent être fabriqués soit avec le même matériel que celui défini pour la production industrielle, soit avec une autre installation qui reproduit les conditions de l'échelle industrielle. (26)

Un plan de validation devra être proposé pour valider le procédé sur les trois premiers lots de taille industrielle, qui seront produits après l'octroi de l'A.M.M.. Les résultats devront être fournis à

l'Agence du Médicament, même après octroi de l'A.M.M. . Ils confirmeront les résultats originellement présentés sur des plus petits lots.

Le rapport de validation doit lister tous les points critiques de la fabrication, et décrire les essais effectués dans le but de maîtriser ces points critiques (en effet chaque étape doit être validée) et fournir tous les résultats obtenus au cours de la production des trois lots pilotes. Ce rapport doit démontrer que le procédé est reproductible, d'où la nécessité de reporter trois fabrications, et que le procédé fournit des produits homogènes.

Pour prouver l'homogénéité de lots de comprimés par exemple, des prélèvements seront faits sur le mélange de poudre dans la trémie d'alimentation de la machine à comprimer, à des temps correspondant au début, milieu et fin de compression, et ce, sur trois lots produits.

Sur ces échantillons seront effectués les dosages du ou des principes actifs. Les résultats devront indiquer une bonne homogénéité de répartition des principes actifs dans le mélange final et ces résultats devront être reproductibles d'un lot à l'autre.

Si un produit est fabriqué sur plus d'un site de fabrication, avec le même équipement, une validation du process devra être faite sur trois lots sur un premier site, et sur au moins un lot sur les autres sites.

Si un produit est fabriqué sur plus d'un site de fabrication et si le procédé est différent d'un site à un autre, il faudra valider le process sur trois lots sur un premier site et sur au moins un lot sur les autres sites et fournir en plus des résultats de stabilité sur les lots obtenus avec ces autres process après un minimum de six mois d'étude de stabilité en accéléré et à long terme.

Si un surdosage en principes actifs est nécessaire au cours de la fabrication, il doit aussi être validé. Ce sont les résultats de dosages effectués au cours du process qui permettront de confirmer la valeur du surdosage nécessaire pour compenser les pertes survenues. La valeur de ces pertes doit être reproductible d'un lot à l'autre.

Dans les dossiers que nous avons eus en provenance d'Angleterre, cette partie était incomplète, en ce sens que les essais destinés à valider le process étaient effectués sur un seul lot. Pour les deux autres lots, un seul certificat d'analyses était fourni. Mais il est impossible de démontrer que le process est reproductible si l'on ne contrôle qu'un seul lot. Des résultats sur un seul lot sont totalement refusés par la Commission d'A.M.M. et ceci constitue un motif de mesure d'instruction. Il en est de même pour la taille des lots pour lesquels ces résultats étaient fournis. Ils doivent correspondre, nous l'avons déjà écrit, à des lots d'une taille égale à au moins 1/10^{ème} de la taille industrielle. Or, de nombreux dossiers anglais étaient préparés avec des lots de 2 à 7 kg, ce qui n'est pas accepté en France. A une si petite échelle, nous ne sommes pas dans les conditions de production

industrielle. Quand 2 ou 5 kg seulement sont préparés, certains problèmes peuvent ne pas être mis en évidence.

En ce qui concerne, les résultats de validation présentés, ils étaient parfois empruntés à une autre formule similaire -mêmes principes actifs mais à des teneurs différentes- et parfois contenant des principes actifs supplémentaires.

Il avait été jugé inutile de revalider le procédé sur une formule très proche de celles pour lesquelles une expérience avait été déjà acquise. Ce type d'argumentation n'est pas acceptée en France et constitue un motif de projet de rejet : l'industriel est tenu de valider chaque process. L'expérience acquise peut aider pour appuyer les connaissances du laboratoire et le savoir-faire dans la fabrication de formules similaires et de mêmes formes pharmaceutiques, mais ce n'est pas suffisant.

Partie II.C. Contrôle des matières premières

II.C.1 Principes actifs

II.C.1.1 Spécifications et contrôles de routine

II.C.1.1.1 Principes actifs décrits dans une pharmacopée

La référence pharmacopée (nom et numéro d'édition de la pharmacopée, numéro de la monographie et date d'édition) de chaque principe actif doit être mentionnée.

L'industriel devra effectuer chacun des tests qui sont mentionnés dans chaque monographie, et sur chaque lot de matière première.

Si la matière première a déjà été contrôlée par le fournisseur et/ou le fabricant de cette matière, elle doit être systématiquement recontrôlée par l'industriel, en totalité et pour chaque lot. Ceci est une exigence purement française de la part de l'Inspection de la Pharmacie. Il n'est pas de rigueur, en France, de réduire le nombre des essais en routine. En Grande-Bretagne, seuls les essais complémentaires à ceux déjà effectués par le fabricant de matière première seront réalisés, néanmoins, les bulletins d'analyse feront figurer la totalité des essais.

Toute pharmacopée officielle et en vigueur de la Communauté Européenne est acceptée pour contrôler un principe actif, avec les priorités respectives suivantes : Pharmacopée européenne (II^{ème} édition), Pharmacopée française (X^{ème} édition), Pharmacopée britannique (1993), puis toute autre pharmacopée de la C.E.E..

La Pharmacopée américaine USP/NF n'est pas complètement acceptée en France. Elle pourra servir de base à l'élaboration d'une monographie interne mais elle est tolérée à condition que l'industriel ait validé les méthodes d'identification, de

dosage et de recherche d'impuretés. Là aussi, nous notons une petite différence avec les dossiers anglais qui peuvent faire référence à l'USP sans validation complémentaire.

La copie de chaque monographie peut être présentée ici. Ce n'est pas une obligation.

II.C.1.1.2 Principes actifs non décrits dans une pharmacopée

Il faudra décrire pour chaque principe actif dans ce cas :

- ses caractéristiques physico-chimiques ;
- les essais d'identification ;
- les tests de pureté utilisés (spectre IR, UV, CCM...) et préciser les limites de teneur en impuretés totales ou isolées, soit indiquées nommément, soit non identifiées ;
- autres essais tels qu'une analyse granulométrique ou une recherche microbiologique ;
- la méthode de dosage.

Tous ces contrôles seront présentés sous forme d'une monographie interne dont le plan devra suivre celui d'une monographie pharmacopée. L'industriel effectuera en routine l'ensemble de ces contrôles, et sur chaque lot.

II.C.1.2 Données scientifiques

Sont présentés ici des éléments non couverts par la partie relative aux essais de routine décrits précédemment.

Ce sont par exemple :

- Les résultats de la validation analytique de la méthode de dosage des principes actifs non inscrits à une pharmacopée ou inscrits à la Pharmacopée américaine.
- Des méthodes utilisées au cours du développement chimique, destinées à mettre en évidence la structure chimique du principe actif (spectre IR, UV, RMN...), des caractéristiques physico-chimiques (solubilité, polymorphisme...) et qui ne sont néanmoins pas appliquées en routine.
- Pour chaque principe actif, l'on doit préciser :
 - sa nomenclature avec la dénomination commune internationale (DCI), sa dénomination chimique ou autre (nom de marque)
 - le code de l'usine
 - le nom du ou des fournisseurs

- sa description avec formule développée, formule moléculaire, caractéristiques physico-chimiques.

L'industriel est tenu de fournir des données complètes relatives à chaque principe actif et concernant les voies de synthèse, les étapes de purification, la description des solvants, catalyseurs... utilisés, les contrôles effectués en cours de synthèse, la recherche et la détermination d'impuretés et de produits de dégradation, la stabilité de la matière première.

Ces données sont exigées par la Commission d'A.M.M., quelque soit le principe actif considéré. En effet, même s'il s'agit d'une spécialité d'automédication renfermant un principe actif bien connu et utilisé en automédication depuis des dizaines d'années, même s'il s'agit d'un principe actif décrit dans une pharmacopée, il faudra fournir ces éléments qui garantissent que toutes les étapes sont bien maîtrisées par le fournisseur de la matière première pour obtenir une qualité reproductible pour chaque lot produit.

Ceci constitue une différence avec le contenu des dossiers anglais dont nous avons eu connaissance et dans lesquels, par exemple, pour un principe actif correspondant à du paracétamol, aucune donnée n'était fournie, exceptée la référence de la pharmacopée où il est décrit, en expliquant que ce principe actif était bien connu, largement utilisé et figurait dans la Pharmacopée européenne. Ceci n'est pas suffisant en France : on peut reconnaître sa large utilisation en automédication d'une part, mais d'autre part, il faut garantir sa provenance et sa qualité.

Drug Master File

Souvent les principes actifs sont couverts par un Drug Master File ou DMF. Le DMF est un dossier de documentation scientifique confidentielle que le fabricant d'une substance a préparé et soumis à l'Agence du Médicament, dans le but de garder confidentielles un certain nombre de données relatives à son savoir-faire particulier pour produire cette substance. Le dossier préparé est soumis à l'Agence, il comprend des informations générales sur le fabricant, la dénomination de la substance, et des informations très détaillées de nature chimique et pharmaceutique : description, procédés de fabrication, contrôles en cours de process, développement chimique, études de stabilité, impuretés et toxicité potentielle, un rapport d'expert. Si l'Agence estime que l'ensemble des données est satisfaisant, elle donne son approbation et attribue alors un numéro d'enregistrement du dossier. Ce numéro est constitué de quatre chiffres, deux correspondant à l'année d'enregistrement et deux correspondant au numéro d'ordre.

Dans le courrier de réponse de l'Agence au fabricant, figure ce numéro et il est spécifié que ce dossier devra faire l'objet de mises à jour régulières en tenant compte de l'évolution des sciences et techniques et chaque année, sa validité devra être confirmée. Le demandeur d'A.M.M. pour une spécialité pharmaceutique renfermant cette substance, et qui n'est pas le fabricant de la substance, n'a pas accès aux données contenues dans ce DMF.

Aussi il pourra présenter en "données scientifiques" des données succinctes sur la voie de synthèse, les impuretés potentielles. Ces données constituent la "partie ouverte" du DMF qui peut être fournie par le fabricant. Il fournira en plus une "lettre d'accès" au DMF. Cette lettre a été rédigée par le fabricant et adressée au demandeur d'A.M.M., elle autorise ce dernier à faire référence au dossier de DMF existant par mention de son numéro d'enregistrement pour les données scientifiques complètes. Le fabricant s'engage aussi à faire connaître tout changement substantiel intervenu dans le procédé de préparation et de purification, susceptible d'interférer sur la qualité et la stabilité de la substance et en particulier l'adéquation des spécifications et des méthodes de contrôle du produit avec le mode de préparation devra être conservée.

Cette procédure est entrée en vigueur en France à compter du 1^{er} Décembre 1987. Deux notes explicatives européennes, relatives à la procédure de dépôt des Drug Master File au niveau européen, ont été ultérieurement adoptées par le Comité des Spécialités Pharmaceutiques.

La première, "European Drug Master File (EDMF) procedure for active ingredients", fut adoptée le 11 Juillet 1990. Elle instaure une procédure similaire à celle en vigueur en France et rend possible le dépôt séparé des informations confidentielles relatives à la préparation des principes actifs, aux autorités d'enregistrement des différents pays d'Europe. Cette note rappelle le plan que le dossier devra suivre, c'est à dire celui défini dans l'avis aux demandeurs de 1989 "Format standard européen".

La seconde "Use of the European DMF procedure" fut adoptée en Mai 1993. Elle complète la précédente en précisant les conditions à respecter dans la procédure de dépôt des dossiers.

Certificat de conformité à la Pharmacopée européenne

Très récemment est apparu le certificat de conformité d'une matière première à la Pharmacopée européenne.

L'élargissement du commerce international situé à l'échelle mondiale, a entraîné l'apparition de substances médicamenteuses de qualités très diverses à la Pharmacopée européenne. La diversification des sources d'approvisionnement exige que soient prises des mesures complémentaires de protection de la santé publique pour que la Pharmacopée européenne puisse continuer à assurer son rôle de référence en matière de définition de la qualité des médicaments. Il est

essentiel pour le fabricant d'une substance de disposer d'une procédure lui permettant d'apporter la preuve que la pureté de cette substance est adéquatement contrôlée par la monographie de la Pharmacopée européenne. Cette procédure dite procédure de certification de conformité à la Pharmacopée européenne, fut d'abord décrite dans la résolution AP-CSP (93) 5 du Conseil de l'Europe (adoptée le 1er Juillet 1993 par le Comité de Santé Publique-accord partiel). Puis le lancement officiel de la procédure, au 1er Avril 1994, fut annoncé lors du 30^{ème} anniversaire de la Pharmacopée européenne qui s'est déroulé le 18 Mars 1994 à Strasbourg.

Décrivons ci-après les points essentiels de cette procédure.

Le fabricant de la substance adresse au secrétariat de la Pharmacopée européenne (qui siège à Strasbourg) un dossier complet relatif au mode de fabrication et aux impuretés qui y sont liées, permettant de démontrer l'adéquation de la référence à la monographie de la Pharmacopée européenne. Pour constituer ce dossier, les mêmes exigences sont demandées que pour la préparation d'un dossier DMF. Ce dossier est soumis aux autorités européennes et sera traité afin de garantir la protection de la confidentialité. Un certificat de conformité est alors délivré au fabricant, valable pour une période de cinq ans, renouvelable. Il garantit que la Pharmacopée européenne convient comme contrôle de la matière première.

Cette procédure ne concerne évidemment que les substances décrites à la Pharmacopée européenne. Elle s'adresse pour le moment aux fabricants de substances de synthèse organique ou obtenues par extraction ou hémisynthèse, principes actifs et également excipients. Les produits biologiques ou issus de la biotechnologie ne sont pas concernés. (27)

Ce certificat de conformité devrait permettre aux industriels du médicament, lors d'une demande d'enregistrement, de ne plus recourir au DMF.

Cette procédure s'est mise en place en Avril 94. L'instruction des dossiers présentés par les producteurs ne devait normalement pas excéder cinq à six mois à partir du moment où le dossier était jugé recevable et complet. Aucun commentaire ne nous a été reporté, à l'heure d'aujourd'hui, au sujet de cette nouvelle procédure.

• Analyse de lots : il faudra fournir un bulletin d'analyse pour chaque principe actif et pour chacun de ses fournisseurs. Sur chaque bulletin doivent figurer :

- la date de fabrication ;
- le lieu de fabrication (nom du fournisseur) ;
- la taille du lot ;
- le numéro du lot ;
- l'utilisation du lot ;
- les résultats doivent répondre aux normes mentionnées

précédemment dans les spécifications.

- La lettre d'engagement du producteur de chaque substance active.

II.C.2 Autres composants (= excipients)

II.C.2.1 Spécifications et contrôles de routine

II.C.2.1.1 Autres composants décrits dans une pharmacopée

Il faut donner la référence pharmacopée (nom et numéro d'édition de la pharmacopée, numéro et date d'édition de la monographie) de chaque excipient. Les mêmes commentaires donnés en partie II.C.1.1.1. concernant les principes actifs, s'appliquent aux excipients.

II.C.2.1.2 Autres composants non décrits dans une pharmacopée

Pour chaque excipient, il faudra présenter sous forme d'une monographie interne, les contrôles qui seront effectués, en routine, sur chaque lot, c'est à dire :

- ses caractéristiques physico-chimiques ;
- les tests d'identification ;
- les essais de pureté (préciser les limites de teneur des impuretés) ;
- autres tests ;
- la méthode de dosage s'il y a lieu.

Chaque monographie interne suit le plan d'une monographie pharmacopée.

II.C.2.2 Données scientifiques

Sont présentés ici des éléments non couverts par la partie relative aux essais de routine décrits précédemment, tels que :

- Les résultats de validation analytique de méthodes de dosage d'excipients ou de recherche d'impuretés, non inscrits à une pharmacopée ou inscrits à la Pharmacopée américaine.
- Si les excipients décrits sont bien connus, cette rubrique peut comporter le texte justificatif suivant :
"Ces excipients ont été utilisés pendant x années dans diverses formes pharmaceutiques et/ou dans le domaine alimentaire, aucun incident dû à son usage n'a été reporté.
Le contrôle décrit est suffisant pour garantir sa qualité. Aucune étude complémentaire n'a été effectuée".

- Si les excipients sont utilisés pour la première fois dans une préparation pharmaceutique, ils sont considérés comme nouveaux excipients, il faudra alors fournir un dossier scientifique complet avec des données relatives à la voie de synthèse, aux solvants et réactifs utilisés, aux contrôles en cours, aux méthodes de recherche des impuretés, à la stabilité, à la toxicité ou non toxicité.
Comme pour un principe actif, ces données peuvent être couvertes par un DMF. Il suffira alors de joindre une lettre d'accès au DMF pour chaque excipient concerné.
- Si un excipient est largement utilisé en alimentaire mais n'a pas été approuvé dans les médicaments, nous pouvons soumettre une lettre signée d'un expert toxicologue attestant que l'ingrédient est courant dans les produits alimentaires depuis de nombreuses années, et de ce fait largement consommé, et qu'il apparaît sans danger lors de la prise du médicament le renfermant. Il peut être inscrit de plus au Food Chemical Codex (FCC) qui liste les constituants alimentaires autorisés et leur teneur maximale acceptée dans le produit fini.
Ceci évite d'avoir à fournir des données importantes répondant au caractère "nouveau" de l'ingrédient en usage médicamenteux. D'autant plus que, souvent, il n'existe pas de DMF pour ces ingrédients qui ont leur principal marché dans l'alimentaire.
- Si la préparation renferme un arôme, il faudra fournir sa composition qualitative complète, accompagnée d'un chromatogramme CPG ou HPLC identifiant les constituants majoritaires. Une lettre du fournisseur pourra être jointe, dans laquelle celui-ci s'engage sur la qualité de son produit et sa garantie pour un usage dans l'alimentaire et/ou dans le domaine pharmaceutique.
- Si un excipient correspond à un mélange de constituants (colorant d'impression, excipient agent de pelliculage...) : il faudra donner sa composition qualitative complète et préciser la référence des monographies de contrôle utilisées pour contrôler chacun des constituants.
- Analyse de lots : un certificat d'analyse de chaque excipient est présenté ici.

II.C.3 Matériaux d'emballage (conditionnement primaire)

Cette partie concerne le conditionnement primaire (blister pour des comprimés, flacon et bouchon pour une forme liquide...), c'est à dire le ou les matériau(x) en contact direct avec la préparation médicamenteuse.

II.C.3.1 Contrôle de routine et spécifications

Il faut décrire :

- le type de matériau ;
- sa composition ;
- l'assemblage si il y a plusieurs pièces (flacon et bouchon, joints d'étanchéité éventuellement, blisters constitués de film aluminium, PVC, etc...) ;
- les spécifications de qualité comprenant les essais effectués en routine et les méthodes utilisées pour contrôler chaque lot.

II.C.3.2 Données scientifiques

Sont présentés ici des éléments non couverts par la partie relative aux essais de routine décrits précédemment tels que :

- des études de développement sur les matériaux utilisés, issues du fournisseur et complétées par le demandeur d'A.M.M. par des études d'interactions contenant-contenu.
Il semble que la Commission d'A.M.M. soit de plus en plus exigeante quant à la réalisation quasi-systématique de ces études. Elles seront évidemment plus ou moins allégées selon la nature de la préparation pharmaceutique et le type de matériau considéré.
- Analyse de lots : Fournir un bulletin d'analyse par matériau. Les résultats doivent correspondre aux normes d'acceptation présentées dans les spécifications.

Partie II.D. Contrôle des produits intermédiaires (si nécessaire)

Une distinction doit être faite entre les contrôles en cours de fabrication (II.B) et les contrôles des produits intermédiaires.

Les contrôles en cours de fabrication doivent être de réalisation rapide de manière à ne pas bloquer la suite de la fabrication pendant l'attente de chacun des résultats.

Un produit intermédiaire peut être constitué par un comprimé nu, sur lequel un certain nombre de tests sont effectués avant son enrobage : identification et dosage de principe actif par exemple. Les essais et méthodes appliqués en routine seront décrits et la validation de ces méthodes sera présentée dans une partie intitulée "données scientifiques".

Partie II.E. Contrôle du produit fini

Même si les Bonnes Pratiques de Fabrication (B.P.F.) sont respectées au cours de la fabrication d'une spécialité et un certain nombre de

contrôles en cours ont été effectués, l'industriel doit contrôler, en routine, chaque lot, en fin de production. Ces contrôles doivent être définis de façon très précise et les résultats doivent permettre de prouver que tout a été respecté pour fabriquer des lots reproductibles.

II.E.1 Spécifications du produit et essais de routine

II.E.1.1 Spécifications du produit et contrôles avant libération du lot (à la fin de la fabrication - caractéristiques générales, normes et références spécifiques)

Il faut décrire tous les essais effectués et préciser leurs normes d'acceptation ainsi que la référence des appareils utilisés ou des méthodes appliquées.

II.E.1.2 Méthodes de contrôle

II.E.1.2.1 Identification et dosage des principes actifs

L'identification et le dosage de chaque principe actif dans le produit fini, est obligatoire, et sur chaque lot fabriqué. Les techniques utilisées doivent être décrites avec précision.

II.E.1.2.2 Identification et dosage des excipients

Les colorants et les conservateurs doivent obligatoirement être identifiés, en routine, dans le produit fini et sur chaque lot. La chromatographie sur couche mince est classiquement utilisée.

Les conservateurs doivent obligatoirement être dosés, en routine, dans le produit fini et sur chaque lot. Il faut préciser une limite inférieure et une limite supérieure de teneur.

Souvent une HPLC commune au dosage des conservateurs et au dosage des principes actifs est appliquée. La même technique servira alors à l'identification et au dosage.

Les autres excipients ne sont pas obligatoirement identifiés, ni dosés.

En effet, l'identification de chaque excipient dans le produit fini, n'est pas actuellement exigée par les autorités. Mais nous pouvons proposer, en partie scientifique, une méthode d'identification pour chaque excipient, qui pourra être utilisée si besoin est.

Cependant, certains solvants "toxiques", peuvent être recherchés dans le produit fini, tels que le méthanol ou le toluène, lorsque ceux-ci ont été utilisés, par exemple comme

solvants d'extraction en cours de production des matières premières.

II.E.1.2.3 Autres essais

Peuvent être décrits les essais de la monographie générale de la Pharmacopée européenne, appropriés à la forme pharmaceutique concernée. Ce sont les essais galéniques tels que les essais de dissolution, les essais de désagrégation, le poids moyen, dans le cas de comprimés; dans le cas d'un liquide, ce sont le pH, le volume moyen, la densité et la viscosité.

II.E.2 Données scientifiques

Sont présentés ici des éléments non couverts par la partie relative aux essais de routine décrits précédemment.

II.E.2.1 Validation analytique des méthodes et commentaires sur le choix des essais de routine et de matériaux de référence

Les méthodes d'identification des principes actifs, des colorants et des conservateurs doivent être validées, c'est à dire qu'il faut démontrer que ces méthodes sont spécifiques.

Les méthodes de dosage des principes actifs et des conservateurs doivent être validées.

Il existe un texte issu d'une réflexion au niveau international dans le cadre d'une harmonisation des essais à réaliser pour valider une méthode. Ce texte est issu des réflexions ICH.

Il s'agit d'un texte final qui a été adopté par le Comité des Spécialités Pharmaceutiques le 15 Novembre 1994 et que l'on trouve dans la note explicative ICH suivante : III/5626/94-FINAL - "Validation of analytical procedures". (28)

Ce texte présente la liste des principales caractéristiques et des paramètres à valider, les termes employés et la procédure.

Nous décrirons dans les pages suivantes ce que signifie "ICH" et quel en est le principe général.

Il peut être présenté ici les méthodes qui seront utilisées lors des essais de stabilité et qui diffèrent de celles décrites en II.E.1. Elles doivent aussi être validées.

Dans les dossiers élaborés en Angleterre, les résultats de validation analytique proposés étaient parfois issus de la validation d'une formule similaire.

Ceci constitue, en France, un motif de rejet. Il faut valider chaque méthode de contrôle sur chaque produit fini. L'expérience acquise peut aider pour appuyer la maîtrise du laboratoire pour

le contrôle de formules similaires avec des méthodes fiables, mais ce n'est pas suffisant.

Que signifie ICH ?

Depuis trois ans un processus international d'harmonisation des exigences en matière d'enregistrement d'un produit, s'est engagé entre les autorités réglementaires et les associations industrielles européennes, américaines et japonaises. Une première conférence s'est tenue en Novembre 1991 à Bruxelles. La seconde a eu lieu en 1993 à Orlando et une troisième est prévue à Yokohama fin 1995. Ces conférences répondent au nom d'ICH qui signifie : "International Conference on Harmonisation of technical requirements for the registration of pharmaceuticals for human use". L'objectif est d'établir un dialogue entre les principales autorités réglementaires et les sociétés pharmaceutiques mondiales, et en final, d'arriver à des normes et protocoles communs dans les trois régions concernées, évitant ainsi aux entreprises d'avoir à refaire des études selon qu'un produit sera commercialisé sur tel ou tel territoire mondial.

Des discussions ont lieu entre des réseaux d'experts ICH. On distingue trois groupes de travail : qualité, sécurité et efficacité. Ils correspondent aux trois critères auxquels doit répondre tout médicament proposé à l'enregistrement. Au sein de ces trois groupes de travail sont constitués des sous-groupes très spécifiques en fonction des thèmes choisis : essais cliniques, essais de stabilité... soient dix-huit sujets au total à harmoniser. Les dix huit sujets actuellement en discussion sont les suivants :

- Etudes cliniques chez les sujets âgés.
- Détection des effets toxiques des médicaments sur la reproduction.
- Etudes de stabilité des nouveaux produits.
- Validation analytique.
- Sélection des doses en carcinogénèse.
- Toxicocinétique primaire ; évaluation de l'exposition systémique au cours des études de toxicité.
- Toxicocinétique secondaire : évaluation de la distribution tissulaire après administration répétée.
- Documentation de l'effet/dose pour l'enregistrement.
- Déclaration des effets secondaires observés en cours d'étude clinique.
- Nombre de cas nécessaires pour évaluer la sécurité d'emploi au cours des études cliniques
- Bonnes Pratiques Cliniques
- Les impuretés
- Les essais de stabilité à la lumière
- La stabilité génique des produits de biotechnologie
- Les essais de stabilité des produits de biotechnologie
- Les essais de génotoxicité
- Les rapports d'essais cliniques

- Les facteurs ethniques et l'acceptation des données étrangères.

Cinq phases sont identifiées dans le processus aboutissant à cette harmonisation. Les trois premières conduisent à l'élaboration d'un "draft" (proposition de texte) ou "ICH harmonised tripartite guidelines-draft". La quatrième correspond au texte ICH final. Enfin, la phase 5 correspond à la transcription dans le droit national du texte ICH. (29) (30)

II.E.2.2 Analyse de lots

Il faut fournir des certificats d'analyse de trois lots minimum. Ils doivent mentionner :

- le nom du produit ;
- le numéro du lot ;
- la taille du lot ;
- la taille et le lieu de fabrication ;
- l'utilisation du lot (pour les études de stabilités et/ou pour des essais cliniques) ;
- les résultats des essais décrits précédemment, sachant qu'ils doivent également répondre aux normes d'acceptation.

Partie II.F. Stabilité

II.F.1 Essais de stabilité des principes actifs

Des résultats d'études de stabilité doivent obligatoirement être présentés pour chaque substance active, même si ce sont des substances bien connues, utilisées depuis très longtemps et décrites à la Pharmacopée européenne.

Nos dossiers anglais se basent souvent sur le fait qu'un principe actif est pharmacopée et ne fournissent aucun élément relatif à sa stabilité. La Commission d'A.M.M. en France exigera systématiquement des résultats. Mais dans le cas de principes actifs connus et utilisés depuis longtemps, ils ont pu être largement reportés dans la littérature et il est possible de ne fournir que des articles bibliographiques concernant la stabilité.

Dans le cas contraire, il faudra alors fournir les résultats d'études expérimentales et préciser :

- les lots testés ;
- la méthodologie générale des essais :
 - . conditions pour les essais accélérés
 - . essais dans les conditions normales;
- les méthodes d'analyse :
 - . techniques de dosage ;
 - . détermination de produits de dégradation ;

- la validation de toutes les méthodes de dosage et de limites de détection ;
- les résultats obtenus (ne pas omettre les résultats initiaux) ;
- conclusion : elle doit préciser les conditions normales de conservation et sa durée.

Les conditions d'études que l'on doit suivre actuellement, doivent se rapprocher de celles issues de réflexions dans le cadre d'ICH. En effet, l'item portant sur les études de stabilité des nouveaux produits et nouvelles substances, a déjà atteint la phase IV. Ainsi, un accord a été trouvé sur les points suivants :

- le principe d'une acceptation mutuelle des données émanant des différentes parties et d'une approche systématique des études de stabilité ;
- le concept des zones climatiques et l'utilisation d'une température cinétique moyenne servant de base aux études.

Le texte actuel répond au titre : ICH Guidelines - "Stability Testing of New Drug Substances and Products" - Draft 4 - October 1993. (26)

Il recommande les conditions d'études de stabilité suivantes :

- $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{ RH} \pm 5\%$: pour les études à long terme. Condition qui représente la condition normale de stockage pour la majorité des substances.
- $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{ RH} \pm 5\%$: pour les études dans les conditions accélérées. Il est recommandé de respecter un différentiel de 15°C entre les deux types d'études. Si ces conditions en accéléré, ne sont pas supportées par la substance, les études peuvent être faites alors à $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{ RH} \pm 5\%$. La durée de ces études est de six mois.

Selon la nature de la substance, d'autres conditions stressantes peuvent être testées : la lumière, un pH acide et/ou basique...

Ce texte sert déjà de référence en France, mais n'est pas encore suivi par tous les industriels. Il nécessite des investissements dans des étuves adaptées à ces études. Les industriels ont des délais jusqu'en 1998 pour présenter leurs études conformément à ces recommandations ICH.

II.F.2 Essais de stabilité du produit fini

Ils doivent systématiquement être réalisés avant toute demande d'A.M.M. Il faut préciser les items suivants :

- les lots utilisés

- le conditionnement testé. Il est logique de réaliser les essais sur des lots de produit fini conditionnés dans le matériau destiné à la commercialisation.
- la méthodologie d'étude
 - . en temps réel (études à long terme)
 - . dans des conditions variées de conservation (études en accéléré)
- les caractéristiques étudiées (physiques, chimiques, microbiologiques, chromatographiques)
- les méthodes d'évaluation
 - . description des méthodes d'essai
 - . validation des méthodes. Si les méthodes utilisées sont différentes de celles décrites en partie II.E, elles doivent être validées. (28)
 - . normes d'acceptation
- les résultats des essais. Il ne faut pas oublier de présenter les résultats initiaux (T_0), qui permettent d'établir une comparaison. L'on doit faire référence aux produits de dégradation s'ils apparaissent.

La méthodologie est aussi dictée par les textes ICH, et plus précisément par le même texte référencé en partie II.F.1 : ICH Guidelines - "Stability Testing of New Drug Substances and Products" - Draft 4 - October 1993. (26)

Ce texte définit les items suivants :

- les conditions d'études :

Elles doivent être conduites à long terme à la température de : $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{ RH} \pm 5\%$, et en accéléré à $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{ RH} \pm 5\%$. Un écart de 15°C doit être respecté entre les deux types d'études. Si ces conditions drastiques (40°C) ne sont pas supportées par le produit, en le justifiant, les études en accéléré peuvent avoir lieu à $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{ RH} \pm 5\%$.

- le nombre de lots : trois lots minimum sont requis.
- la taille des lots : l'idéal est d'avoir trois lots d'une taille au moins égale au 1/10e de la taille d'un lot industriel. Il s'agit de lots pilotes. Mais peuvent être tolérés deux lots de cette taille et un troisième de plus petite taille. Ces trois lots doivent être fabriqués avec le même équipement que celui utilisé en industriel ou avec un équipement reproduisant les conditions de l'échelle industrielle.

- la fréquence des contrôles est de tous les trois mois pendant la première année, tous les six mois pendant la seconde, puis tous les ans jusqu'à péremption, soit à long terme : T₀, T₃, T₆, T₉, T₁₂, T₁₈, T₂₄, T₃₆, T₄₈ mois, etc..., et en accéléré : T₀, T₃, T₆ mois.

La nécessité d'harmoniser dans le domaine des essais de stabilité, a été très vite considérée comme une priorité dans le processus d'ICH. Ceci explique que nous ayons déjà atteint le stade IV des concertations. Il reste cependant un point de désaccord : la valeur de la température de l'étude à long terme. L'Europe préconise 25°C et les Etats-Unis 30°C. Au vu du texte actuel ICH, c'est la position scientifique européenne qui a convaincu. Mais il est fort probable que les Etats-Unis imposent des études systématiques à long terme à 30°C si le produit est destiné à être enregistré aux U.S.A..

Il en découle alors un désaccord au niveau des conditions de stockage qui doivent figurer sur l'étiquetage. Aux U.S.A., si aucune étude n'a été réalisée à 30°C à long terme, mais seulement à 25°C ou si les résultats d'études à 30°C sont insatisfaisants, l'étiquetage devra porter la mention "A conserver à moins de 25°C". Par contre si les études réalisées à 30°C sont satisfaisantes, il ne sera pas nécessaire de faire figurer sur l'étiquetage des conditions particulières de stockage.

En Europe, si les études à long terme à 25°C sont satisfaisantes, aucune mention particulière quant aux températures de conservation ne figurera sur la boîte du médicament.

Les études de stabilité en conditions stressantes ne déclenchent pas un processus de dégradation, mais elles l'accélèrent.

Les résultats des essais en accéléré permettent de savoir quelles sont les conditions stressantes pour le produit (chaleur, humidité, lumière...) et de définir les conditions de conservation à recommander pour le médicament. Elles devront figurer sur le conditionnement de commercialisation.

Les résultats des essais à long terme permettent de savoir pendant combien de temps, dans les conditions normales de stockage, le produit reste de qualité satisfaisante. Ils permettent alors de définir la date de péremption du médicament. Cette date devra figurer aussi en clair sur le conditionnement de commercialisation.

L'Agence du Médicament accorde une durée de péremption égale à la durée d'étude du médicament en temps réel et pour laquelle l'industriel a fourni des résultats satisfaisants. Si des résultats à long terme sur 2 ans sont fournis : 2 ans de péremption sont accordés, et ainsi de suite.

Dans le cas particulier d'une demande d'A.M.M. correspondant à une modification de formule (mêmes principes actifs et différents excipients), le dossier peut être déposé avec des résultats d'études de stabilité à 6 mois en conditions accélérées et en temps réel en fournissant des résultats comparatifs avec des études à long terme de l'ancienne formule à 2, 3, 4 ans... L'Agence peut alors accorder

gracieusement une péremption de dix-huit mois maximum (durée fixée arbitrairement), si elle estime que la modification de formule proposée n'est pas susceptible d'affecter la stabilité du nouveau médicament.

La Commission d'A.M.M. exige au minimum trois lots pour les études de stabilité. Elle n'accordera une péremption que si les résultats présentés sont relatifs à des lots de taille au moins égale à 10 % de la taille industrielle. (26)

Des lots de petite taille (2-10 kg) sont systématiquement refusés et peuvent conduire à une mesure d'instruction ; l'Agence demandera à l'industriel de présenter des résultats de stabilité sur des lots industriels afin de pouvoir accorder une durée de péremption.

Ainsi, comme nous l'avons dit en partie II.B où les dossiers issus d'Angleterre rapportent parfois des résultats de validation du process sur des lots de 2 à 7 kg, ces mêmes lots sont utilisés en stabilité. Ces résultats ne pourront pas être présentés dans un dossier en France. Il faudra refaire fabriquer des lots de taille plus importante pour être mis en stabilité.

Après l'octroi de l'A.M.M., l'industriel devra mettre en stabilité les trois premiers lots de production industrielle (pour commercialisation) et devra fournir les résultats à l'Agence.

Ces études permettront de confirmer la date de péremption déjà accordée sur des plus petits lots et permettront peut-être ultérieurement de prolonger cette date de conservation.

Ils permettent de confirmer les conditions normales de conservation.

L'industriel conclura donc, au vu de tous les résultats présentés, en proposant une durée de validité pour la spécialité et les conditions de conservation.

Partie II.Q. Autres informations

Cette partie est réservée aux informations non couvertes par les parties précédentes et qui peuvent être présentées pour appuyer la demande d'A.M.M. et rendre la documentation pharmaceutique plus compréhensible. Ainsi les données suivantes peuvent figurer ici :

- Les essais (méthodes et résultats) utilisés pour justifier l'emploi d'un conservateur dans la spécialité, ainsi que des articles de la littérature.
- Des essais analytiques utilisés pour le développement pharmaceutique du médicament.
- Des données volumineuses issues des fournisseurs, concernant les matériaux de conditionnement, les matières premières.
- Des études bibliographiques sur la stabilité des principes actifs ou excipients nouveaux.

Les dossiers anglais ont pour habitude de contenir en partie II.Q les études de bioéquivalence quand celles-ci ont été réalisées. Or, en France, elles sont généralement évoquées en partie

II.A.4-Développement galénique, pour justifier la bonne formulation du médicament et les résultats figurent en totalité en partie IV-Documentation clinique.

Conclusion:

Le dossier pharmaceutique a pour but final de prouver et garantir la qualité pharmaceutique du médicament proposé à l'enregistrement.

Il doit démontrer, par les données qui s'y trouvent, qu'aucun item n'a été oublié et que l'industriel a étudié chacun des points critiques, en vue de leur maîtrise. Lors de la constitution du dossier, il faut respecter les exigences de la Commission d'A.M.M., notamment en matière du nombre des lots étudiés, et de leur taille, de la spécificité des données fournies.

L'expérience déjà acquise par le demandeur d'A.M.M. sur des médicaments de formules similaires déjà commercialisées depuis longtemps, peut être utile pour justifier d'un savoir-faire en production et en contrôles. Les dossiers britanniques s'appuient fréquemment sur l'expérience pour justifier l'absence de certaines données, ce qui est d'ailleurs, toléré par les autorités d'enregistrement britanniques ou M.C.A. (Medicines Control Agency). Mais il faudra toujours présenter en France des données spécifiques de la spécialité que l'industriel veut enregistrer, surtout en ce qui concerne les données de validation analytique, de validation du process, de stabilité. Ceci permettra d'éviter une mesure d'instruction ou un projet de rejet.

II.B LE RAPPORT D'EXPERT PHARMACEUTIQUE

Un rapport d'expert pharmaceutique doit être obligatoirement fourni lors de toute demande d'A.M.M. pour une spécialité d'automédication. Il est présenté en partie I.C.1 du dossier d'enregistrement, en langue française uniquement.

Il sera composé de deux éléments :

- une présentation sous forme de tableaux des principales données du dossier pharmaceutique. Chacune des parties II.A, II.B, II.C, II.D, II.E, II.F, II.Q est reprise pour faciliter la compréhension. Il s'agit en fait d'un résumé du dossier.

- une partie rédactionnelle comprenant l'analyse critique de l'expert. L'expert doit, en effet, évaluer de façon critique la méthodologie, les résultats et les conclusions, relatifs aux sections suivantes : composition, méthode de préparation, contrôle des matières premières, contrôle des produits intermédiaires, contrôle du produit fini, stabilité.

Si un sujet particulier est soulevé dans le dossier ou si une méthode non conventionnelle est employée, ceci doit être relevé par l'expert, expliqué et justifié.

Le rapport doit porter la signature de l'expert et de brèves informations relatives à l'expérience acquise par l'expert sont jointes (=CV).

Le rapport d'expert doit comporter, en introduction, un profil du produit qui constitue un abrégé du résumé des caractéristiques du produit et qui répète les points clés suivants:

- le type de demande : préciser qu'il s'agit d'une spécialité d'automédication,
- les propriétés chimiques et pharmaceutiques de la spécialité,
- les indications thérapeutiques proposées et les propriétés pharmacologiques du ou des principes actifs,
- les précautions d'emploi,
- la commercialisation/mise sur le marché et le suivi : préciser les pays où une A.M.M. a déjà été délivrée pour la spécialité ou une spécialité similaire, et les mesures mises en place pour la surveillance après la mise sur le marché, dans le cadre de la pharmacovigilance.

II.C DOCUMENTATIONS TOXICOLOGIQUES, PHARMACOLOGIQUES ET CLINIQUES - Essais complémentaires aux données bibliographiques

Nous l'avons déjà évoqué, ce qui fait la particularité du contenu des dossiers de demande d'A.M.M. pour des spécialités d'automédication, est la possibilité d'alléger les documentations toxico-pharmaco-cliniques par un recours à la bibliographie pour décrire des études de toxicologie, de pharmacologie et cliniques.

Pour cela, l'industriel peut faire référence à l'article R. 5133 du C.S.P. ou à l'avis aux fabricants n° 91/9 bis.

L'avis aux fabricants n° 91/9 bis précise de plus, que le dossier d'une spécialité d'automédication, peut contenir des essais complémentaires qui seront réalisés spécifiquement sur la spécialité proposée à l'enregistrement. Il semble que ces essais soient de plus en plus souvent exigés par les autorités françaises.

Du moment que l'industriel présente des données bibliographiques, relatives à l'efficacité et la sécurité de la spécialité proposée en automédication, aucune étude clinique ne sera faite sur la spécialité avant sa mise sur le marché. Même si les excipients et les principes actifs qu'elle contient sont largement connus, utilisés et référencés dans la littérature, ils peuvent ne pas avoir été présents ensemble aux mêmes teneurs dans d'autres formules déjà commercialisées.

Afin de donner des garanties supplémentaires quant à la sécurité d'emploi de la spécialité, la Commission d'A.M.M. demande avec une fréquence croissante, que des études complémentaires soient réalisées sur la spécialité même qui est proposée pour enregistrement. Ce sont des études de passage systémique, des études de biodisponibilité, et des études d'acceptabilité.

II.C.1. Etude de passage systémique

Elle n'est à effectuer qu'exceptionnellement dans les cas où un ingrédient pourrait suffisamment modifier l'absorption d'un principe actif d'une spécialité à usage topique pour entraîner ou accroître des effets indésirables.

En l'absence de cas rencontrés où ce type d'étude avait été exigé, cette étude ne sera pas détaillée ci-après.

II.C.2. Etude de biodisponibilité

Pour pratiquement toute demande d'A.M.M. pour une spécialité d'automédication, il faut fournir une étude de biodisponibilité comparative de la spécialité par rapport à un produit de référence déjà sur le marché.

a/ Définition

La majorité des substances actives ont un effet thérapeutique systémique, c'est à dire qu'elles sont résorbées à partir de la forme pharmaceutique et passent d'abord dans le sang avant d'atteindre leurs sites d'action.

La biodisponibilité est une estimation de la quantité d'une substance que l'on retrouve dans le compartiment sanguin après absorption à partir de la forme pharmaceutique, et le temps nécessaire pour cette substance à atteindre le milieu sanguin.

L'étude de biodisponibilité consiste à administrer à un certain nombre de sujets la forme pharmaceutique proposée et de suivre dans le temps la concentration sanguine du ou des principes actifs libérés à partir du médicament, par des prélèvements de sang à intervalles de temps prédéfinis. Ainsi des courbes de concentration sanguine en fonction du temps, seront tracées par sujet et seront comparées à celles obtenues après administration du produit de référence chez les mêmes sujets.

Le choix du produit de référence est important. Il convient impérativement de tester des médicaments contenant les mêmes principes actifs, la forme pharmaceutique dépendant de ce qui existe déjà sur le marché et dépendant de la forme à enregistrer.

b/ Réalisation de l'étude

Cette étude s'effectue sur des sujets sains (adultes jeunes). Le nombre de sujets jusqu'ici conseillé était de douze à quinze au minimum, et il semblerait que les exigences de la Commission d'A.M.M. soient portées au nombre recommandé de dix huit actuellement et à plus de trente sujets si une variabilité interindividuelle de réponse est observée avec le produit de référence dans les courbes de cinétique obtenues.

L'étude se fait généralement en une seule prise du produit de référence et de la spécialité.

Le milieu biologique de travail est le sang qui correspond au compartiment central.

Des prélèvements sanguins sont effectués à intervalles de temps bien définis et corrélés aux principes actifs étudiés et à leur pharmacocinétique.

A partir de ces prélèvements, seront dosés les principes actifs présents.

Actuellement l'Agence du Médicament exige un minimum de dix à quinze prélèvements pour pouvoir apprécier rigoureusement les phénomènes de métabolisation et d'élimination.

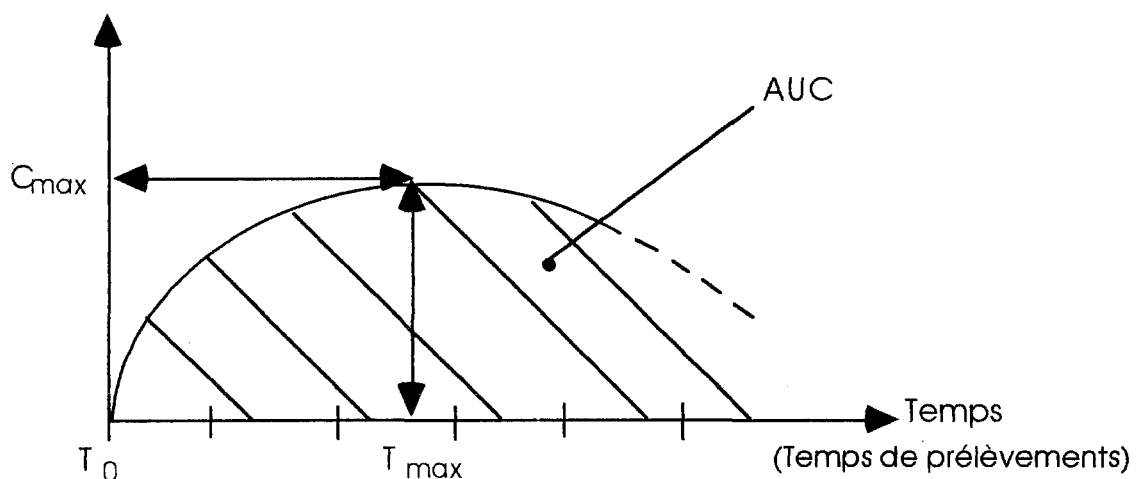
La durée de collecte des prélèvements doit atteindre entre quatre et cinq demi-vies du principe actif étudié.

Rappelons qu'une demi-vie correspond au temps au bout duquel la concentration du produit administré se retrouve réduite de moitié par rapport au maximum atteint. La demi-vie caractérise un produit, elle est liée aux phénomènes d'élimination, de métabolisation, de stockage dans les différents compartiments tissulaires.

Les mêmes sujets reçoivent le produit de référence et la spécialité à tester.

Les résultats sont présentés sous forme de courbes et les paramètres à considérer sont :

- C_{max} = concentration sanguine maximale atteinte par le principe actif
- T_{max} = temps nécessaire pour obtenir la C_{max}
- AUC = aire sous la courbe qui correspond à la présence du principe actif dans le sang.



c/ Contraintes réglementaires et soumission à l'avis du CCPPRB

La loi du 20 Décembre 1988 modifiée, dite loi Huriet-Sérusclat, est apparue pour mettre en place une série de dispositions visant à protéger les personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. Cette loi est codifiée dans le Code de la Santé Publique et constitue le livre II bis. La loi actuellement en vigueur est la loi n° 94-630 du 25 Juillet 1994 qui modifie pour la 7ème fois la loi de 1988. (Annexe n° 11.)

Une étude de biodisponibilité est considérée comme une recherche biomédicale, elle doit être conforme aux dispositions de cette loi.

Reprenons ci-après les principaux articles de cette loi.

- Conformément à l'article L. 209-1, on définit un investigateur qui est la ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche (il s'agit de médecins). On définit aussi un promoteur qui est la personne physique ou morale qui prend l'initiative de la recherche. En l'occurrence il s'agit du laboratoire pharmaceutique demandeur d'A.M.M.
- Conformément à l'article L. 209-3, l'étude de bioéquivalence ne peut être effectuée que sous la direction et sous la surveillance d'un médecin justifiant d'une expérience appropriée.
- Conformément à l'article L.209-7, le laboratoire promoteur doit souscrire une assurance garantissant sa responsabilité civile dans l'étude qui sera réalisée.
- Conformément à l'article L. 209-9, préalablement à la réalisation de l'étude, le consentement libre et éclairé de chaque sujet doit être recueilli après avoir pris connaissance des éléments suivants qui lui ont été présentés par l'investigateur : l'objectif de l'étude, sa durée et la méthodologie utilisée ; les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles.
- Conformément à l'article L. 209-12, avant de réaliser l'étude chez l'homme, l'investigateur est tenu d'en soumettre le projet à l'avis d'un Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (ou CCPPRB) compétent pour la région où l'investigateur exerce son activité.

Ces comités sont agréés par le Ministre chargé de la Santé. Ils se réunissent indépendamment d'une région à une autre, régulièrement, toutes les quatre à six semaines.

Il faut fournir le projet de l'étude au comité régional, dix jours avant la date prévue de la délibération.

Le projet doit comprendre :

- un profil du produit

Celui-ci donne la composition de la spécialité et ses caractéristiques physico-chimiques, la posologie et l'indication proposées, ainsi que les commercialisations antérieures de la même spécialité.

- une présentation de l'étude qui précise :
 - . l'objectif de l'étude ;
 - . le nombre de sujets ;
 - . les critères d'inclusion et d'exclusion ;
 - . le nombre de prélèvements et la durée de l'étude ;
 - . le produit de référence...
- les cahiers d'observations qui ont été préparés et qui serviront à recueillir par sujet les critères d'inclusion satisfaits, les résultats des bilans cliniques et biologiques obligatoires avant d'inclure une personne dans l'étude, les résultats d'un examen clinique qui aura lieu après l'administration du produit de référence d'une part et du produit à tester d'autre part. La bonne tolérance du produit sera notée également.
- le consentement qui sera présenté à chacun des sujets.
- un droit fixe est versé par le promoteur dont le montant a été arrêté par le Ministre chargé de la Santé, présenté dans l'arrêté du 27 Décembre 1990.
- l'attestation d'assurance souscrite par le promoteur.

L'avis du CCPPRB peut être présenté ultérieurement à chaque sujet avant d'obtenir son consentement libre et éclairé.

Conformément à ce même article L.209-12, le promoteur doit informer l'Agence du Médicament de tous les événements indésirables susceptibles d'être dus à la recherche dès lors qu'ils sont graves, ainsi que tout fait nouveau concernant le déroulement de la recherche lorsque ce fait est susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche.

d/ En pratique

Il faut étudier au cas par cas la nécessité de fournir les résultats d'une étude de biodisponibilité en fonction de la forme pharmaceutique proposée et des principes actifs proposés. Il n'existe pas, en effet, de règle qui définisse dans quels cas et pour quels types de produits, une biodisponibilité est exigée ou non.

Dans le cas d'une demande d'A.M.M. pour un soluté buvable, les principes actifs sont déjà à l'état dissous dans un milieu liquide, ce



qui permet d'emblée de supposer que la résorption sera facilitée. On parle même de forme "instantanée". Il ne sera pas utile de réaliser une étude de biodisponibilité.

Dans le cas que nous avons rencontré, nous devions enregistrer en France, une suspension à base de paracétamol destinée aux enfants. Nous avons dû faire réaliser une étude de biodisponibilité sur notre produit afin de démontrer que la forme suspension libère rapidement ses principes actifs. L'étude fut comparative par rapport à un produit présent sur le marché. Nous avons dû donc sélectionner un produit de référence, présent sur le marché français. Or, les formes orales contenant du paracétamol et déjà commercialisées sont des comprimés ou des solutés buvables.

Les solutés buvables existants sont des solutés pédiatriques (Dolko®, Efferalgan®).

Auparavant, les résultats des cinétiques de dissolution que nous avons réalisées sur notre produit, en milieu artificiel, nous ont permis d'apprécier le comportement de la suspension à un pH précis (pH équivalent au pH gastrique) et nous avons conclu à une libération rapide du paracétamol dans le temps.

Ainsi, nous avons réalisé l'étude de biodisponibilité comparativement au soluté pédiatrique Efferalgan®.

L'étude avait alors conclu à la bioéquivalence entre notre nouvelle spécialité et celle du marché. Il est à noter que cette étude n'a pas pu être réalisée chez des enfants. En effet, si les produits concernés renferment des molécules à large marge thérapeutique, et ne présentent aucune particularité pharmacocinétique chez l'enfant par rapport à l'adulte, l'étude de biodisponibilité doit être réalisée chez des adultes jeunes.

Mais s'il s'agit uniquement de produits dits "life saving drugs" c'est à dire essentiels pour la survie de l'enfant, l'étude peut être réalisée chez les enfants. C'est le cas pour des antibiotiques, des anticancéreux, ou produits spécifiques du traitement de pathologies de l'enfant. Mais alors nous ne sommes plus, dans ces cas, en automédication. (31)

e/ Intérêt

Pour obtenir l'effet thérapeutique souhaité, une substance active doit atteindre ses sites d'action avec une concentration effective et en un temps satisfaisant. Pour la majorité des principes actifs, nous l'avons déjà dit, on parle d'effet systémique thérapeutique : après absorption, ils passeront dans le sang puis ils atteindront leurs sites d'action. Il apparaît évident que plus vite ces substances seront passées dans le sang, plus vite elles exerceront leur activité.

L'étude de biodisponibilité permet donc de prédire l'efficacité thérapeutique de la spécialité qui sera commercialisée, et de

prédire la reproductibilité de cet effet. Une bonne biodisponibilité pour un produit détermine la rapidité de son effet thérapeutique.

Une étude de biodisponibilité est exigée car l'industriel doit prouver que la spécialité qu'il souhaite mettre sur le marché en automédication, est au moins bioéquivalente au produit de référence déjà approuvé et commercialisé, c'est à dire qu'un effet thérapeutique sera obtenu dans la même latence nécessaire à la libération des principes actifs à partir de la forme médicamenteuse. L'industriel démontre ainsi que les excipients ne sont pas susceptibles de modifier la résorption de son médicament et donc de modifier l'effet thérapeutique.

La spécialité pourrait avoir aussi une meilleure biodisponibilité que le produit de référence, ce qui pourrait être favorable à l'enregistrement de la spécialité. Mais ce cas pose un problème important : en effet si la biodisponibilité est meilleure pour la future spécialité proposée en automédication, on se retrouve dans le cas d'un produit "innovant" et il faudra alors fournir des études cliniques démontrant une plus grande rapidité d'action qu'avec le produit déjà sur le marché.

Ainsi, en automédication, il suffit de démontrer que l'on est bioéquivalent par rapport aux produits déjà commercialisés.

Les résultats de cette étude sont présentés dans la partie IV.A.2 du dossier, c'est à dire la partie -Pharmacologie clinique/ Pharmacocinétique de la Documentation Clinique.

Quelques mots de cette étude peuvent être mis en partie II.A.4 Développement galénique de la Documentation Pharmaceutique pour expliquer que l'étude de biodisponibilité a démontré que les excipients de la formulation ne gênent pas la libération des principes actifs pour leur résorption. Ceci confirme le choix judicieux des excipients.

II.C.3. Etude d'acceptabilité

a/ Définition

Une étude vérifiant la bonne acceptabilité clinique du produit fini est aussi parfois demandée. Elle a pour but de mettre en évidence d'éventuelles intolérances, de survenue immédiate et fréquente.

b/ Réalisation de l'étude

L'étude est réalisée sur des sujets malades, ce qui constitue une différence fondamentale avec l'étude de biodisponibilité qui porte sur des sujets sains. Ceci explique qu'une telle étude ne

peut pas être effectuée dans le cadre de l'étude de bioéquivalence.

Le nombre de sujets dépend du médicament, de ses indications thérapeutiques et de sa voie d'administration. Classiquement entre trente et cinquante sujets sont sélectionnés.

La durée de l'étude correspond à la durée du traitement préconisée pour le médicament, pendant laquelle la posologie recommandée est administrée au malade dans les conditions normales d'utilisation.

Les malades sont sous surveillance médicale pendant toute la durée de l'étude.

Le protocole d'une étude d'acceptabilité doit aussi être soumis au préalable à l'avis du CCPPRB, conformément aux dispositions de la loi du 20 Décembre 1988 ou Loi Huriet-Sérusclat, modifiée par la loi n° 94-630 du 25 Juillet 1994.

c/ En pratique

Il n'y a pas, là aussi, de règle qui définit pour quel produit et dans quel cas cette étude d'acceptabilité doit être réalisée ou non.

d/ Intérêt

Une étude d'acceptabilité est destinée à écarter avant commercialisation toute formulation qui, bien que renfermant des ingrédients connus, serait inadaptée au plan galénique et génératrice d'intolérances.

Elle peut mettre en évidence d'éventuelles intolérances telles que, un mauvais goût du produit, une irritation des muqueuses, une couleur non engageante, une anomalie autre.

Elle permet de plus, que les premiers patients qui utilisent le produit, soient surveillés médicalement, étant donné qu'aucune étude clinique n'a été réalisée sur la formulation.

Les résultats de cette étude sont décrits en partie IV.B Expérience Clinique du dossier d'enregistrement.

Il est important de préciser que cette étude ne suffit pas à mettre en évidence des effets indésirables car l'échantillonnage de sujets est trop petit et ne permet pas une exploitation statistique des résultats.

II.C.4. Comparaison avec le contenu des dossiers toxico-cliniques en Grande-Bretagne

Dans les dossiers anglais que nous avons consultés, la documentation pharmaco-toxicologique (III) était quasi-inexistante.

En effet, il était considéré que les principes actifs, pris isolement, étaient bien connus et qu'il n'était pas utile de rappeler leur pharmacocinétique, leur mode d'action, leur toxicité. Le dossier faisait toujours référence à l'expérience acquise par la commercialisation de produits similaires.

Par contre, la documentation clinique (IV) pouvait présenter quelques articles bibliographiques et une expertise de plusieurs pages était présentée en partie I.C.3 du dossier. Celle-ci reprenait la posologie et l'indication proposées et confirmait que le ou les principes actifs étaient bien connus, déjà utilisés sans danger dans d'autres spécialités et qu'aucun cas grave de pharmacovigilance n'avait été reporté dans les cinq dernières années.

Quant aux essais complémentaires, seules des études de bioéquivalence ont été parfois réalisées.

Les études d'acceptabilité ne sont pas couramment exigées par les autorités britanniques.

II.D PROCEDURE D'ETUDE DES DOSSIERS A L'AGENCE DU MEDICAMENT

Après que le dossier de demande d'A.M.M. pour une spécialité d'automédication ait été déposé à l'Agence Française du Médicament, les différentes parties constituant le dossier seront étudiées par des groupes d'experts.

Ainsi la documentation pharmaceutique (Partie II) et son expertise seront étudiées par un groupe de travail pharmaceutique qui est commun aux spécialités d'automédication et aux produits nouveaux.

Les experts réunis dans ce groupe de travail doivent conclure si l'ensemble des données fournies est suffisant pour démontrer la qualité du médicament.

Les documentations toxico-pharmaco-cliniques et leurs expertises, quant à elles, seront étudiées par un groupe de travail spécifique d'automédication. Les experts réunis dans ce groupe de travail auront pour mission lors de l'étude de ces données :

- d'apprécier l'indication proposée, c'est à dire évaluer la situation à traiter en se posant les questions suivantes :
 - Le patient peut-il réellement, sans danger, se passer de l'avis d'un médecin ?
 - L'absence d'avis médical ne risque-t-elle pas d'entraîner un retard au diagnostic ou un retard à un traitement approprié qui serait préjudiciable au patient ?
- d'apprécier le rapport efficacité-sécurité que la spécialité présente. Celui-ci dépend de la nature des substances actives, du choix d'associations utiles, d'une posologie optimale.
- de rédiger une information claire et précise sur le médicament, sous forme d'annexes.

L'annexe I (Résumé des Caractéristiques du Produit) contient l'information destinée aux professionnels de la santé.
Les annexes II (Notice) et III (Étiquetage) contiennent l'information destinée aux consommateurs et qui figurera sur le carton d'emballage du médicament et sur la notice jointe.

Chacun des groupes de travail émettra un avis qui sera, dans la plupart des cas, repris par la Commission d'A.M.M..

Cette dernière pourra alors communiquer son avis définitif à l'industriel. Trois cas peuvent être rencontrés.

Le premier cas est le plus satisfaisant car il correspond à un avis favorable sans questions supplémentaires. L'A.M.M. est accordée et le médicament peut être mis sur le marché.

Le second cas correspond à une mesure d'instruction, à laquelle l'industriel devra répondre dans un délai précis (souvent un an) suivant la date du courrier de l'Agence du Médicament. Des questions portent le plus souvent sur la documentation pharmaceutique. La Commission peut demander, par exemple, la fabrication de lots de taille industrielle, la validation analytique de certaines méthodes de contrôle, la validation du procédé de fabrication sur des lots de taille industrielle et leur mise en stabilité.

Le troisième cas est plus grave car il correspond au projet de rejet qui peut être pharmaceutique -l'industriel devra fournir dans un délai de trois mois un nouveau dossier complet- il peut être aussi pharmaco-clinique -l'industriel devra réaliser une recherche bibliographique plus complète et adaptée à l'indication et la posologie proposées, et devra répondre aussi dans un délai de trois mois à l'Agence. Faute de quoi ce rejet sera signifié à l'issue de ces trois mois et il faudra procéder à un nouvel enregistrement.

Les délais d'étude des dossiers varient actuellement entre six et douze mois après la date de dépôt de ces dossiers à l'Agence du Médicament. Ce sont des délais relativement longs. L'Agence a vu sa nouvelle organisation se mettre en place en été 1993. Il faut du temps avant qu'elle puisse fonctionner efficacement et rapidement, ce qui peut expliquer les retards dans les réponses que les industriels peuvent attendre. Un des objectifs multiples de l'Agence est bien de pouvoir rattraper ce retard et respecter des délais plus courts, pour l'étude des dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché.

CONCLUSION

Il est important de souligner que nous assistons depuis quelques années à une augmentation considérable des exigences en ce qui concerne la qualité et le volume des données à fournir, dans le dossier pharmaceutique notamment.

Ainsi, des dossiers déposés en 1991 ou 1992 auprès de l'Agence Française du Médicament ne seraient plus recevables en 1995 s'ils devaient être déposés de nouveau. Nous devons, pour chaque nouvel enregistrement, nous conformer à de nouvelles exigences. Elles évoluent très rapidement dans le temps.

Nous devons également ajuster le contenu des dossiers aux exigences nationales.

C'est en ce sens que nous avons rencontré des difficultés lorsque nous avons voulu enregistrer en France des dossiers constitués en Angleterre, parce que les exigences entre les deux pays sont différentes.

Bien qu'il existe un format standard européen de présentation des données, le contenu du dossier peut varier en fonction des exigences au sein de chaque Etat membre.

De plus, en France, nous sommes dans l'obligation réglementairement, de réactualiser nos dossiers afin d'adapter au progrès technique, les méthodes de fabrication et les techniques de contrôle. En effet, l'article R. 5135-1 du C.S.P. a été modifié par le décret n° 94-19 du 5 Janvier 1994, et précise :

"Après délivrance de l'autorisation de mise sur le marché, les méthodes de fabrication et les techniques de contrôle mentionnées aux a et b de l'article R. 5129 (c'est à dire la description du mode et des conditions de fabrication du médicament, y compris, notamment, la formule complète de préparation et toutes indications utiles sur le récipient ; la description des techniques de contrôle des matières premières et de la spécialité prête à l'emploi ainsi que, si nécessaire, celle des techniques de contrôle en cours de fabrication et l'indication de résultats obtenus par application de ces techniques) doivent être modifiées en fonction des progrès scientifiques et techniques. Le titulaire de l'autorisation soumet pour approbation à l'Agence du Médicament les projets de ces modifications".

Ainsi, après l'obtention de l'A.M.M., nous sommes tenus de réactualiser chaque dossier.

CONCLUSION

L'avenir de l'automédication en France reste une interrogation. Notre pays marque un retard certain dans ce domaine, par rapport à d'autres Etats membres de la Communauté Européenne où le marché des spécialités pharmaceutiques d'automédication est extrêmement développé. Nous pourrions espérer, à long terme, une harmonisation au niveau de l'Europe. Sur ce point, Monsieur le Professeur Jean-Michel Alexandre, Directeur de la Direction de l'Evaluation à l'Agence Française du Médicament et Président (récemment nommé) du Comité des Spécialités Pharmaceutiques, à l'Agence Européenne du Médicament, affirme qu'espérer une harmonisation est une utopie. Il faudra alors attendre un développement de l'automédication à l'échelle nationale, qui se fera malgré tout sous l'influence de ce qui se passe dans les Etats membres.

Ce développement ne fait pas partie des priorités actuelles établies par l'Agence du Médicament. Mais des raisons sociologiques, médicales, économiques et administratives poussent à la reconnaissance et au développement des spécialités d'automédication.

En effet, au plan sociologique, il existe une importante demande du public à se traiter lui-même et à prendre directement en charge les petites affections. Ce point est extrêmement positif puisqu'aucune action sérieuse de santé publique ne peut réussir sans la participation active des intéressés. Au plan médical, nous constatons que le système de prise en charge par le corps médical est inadapté au traitement de pathologies banales en raison de sa cherté principalement. L'automédication vise d'autres affections que celles motivant la consultation médicale. Au plan économique, une couverture thérapeutique qui n'entraîne aucun remboursement est intéressante pour la Sécurité Sociale; et l'intérêt des industriels est évident en raison de l'importance potentielle du marché. Enfin, au plan administratif, une adaptation du cadre technique et administratif est nécessaire pour définir un statut de l'automédication et autoriser de nouvelles mises sur le marché.

Ainsi de nombreux facteurs sont en faveur du développement de l'automédication. Celui-ci nécessitera néanmoins un travail long et réfléchi car les obstacles restent malgré tout nombreux. Il passera par la concertation des différentes professions de santé et une information des consommateurs.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Sondage AFSGP-SOFRES,
"A l'écoute des consommateurs",
2ème journée professionnelle de la médication familiale du
22 Novembre 1994, organisée par l'Association Française
des Fabricants de Spécialités Grand Public.
- (2) Communication partenaires santé,
"La Médication familiale en effervescence", 1994: p. 35-37.
- (3) Journée de l'Association des Pharmaciens de l'Industrie
(API) du 22 Mars 1994, Paris,
"Médicaments de prescription et de médication familiale".
- (4) Le Moniteur des Pharmacies et des Laboratoires.
Novembre 1994, n° spécial "Médicament Familial", p. 10.
- (5) Les Européens et la Santé - SECODIP - Boulogne, Mars 1991.
- (6) Droit et Pharmacie Actualités,
"Se soigner seul et sans danger. Le guide Giroud/Hagège de
l'automédication", n°11, 25 Mars 1994: p. 37- 40.
- (7) Le Moniteur des Pharmacies et des Laboratoires.
"Médication familiale - La sauce Hollandaise".
19 Juin 1993, n°2034, p.10.
- (8) Le Quotidien du Pharmacien- Actualité .
"La pharmacie aux Pays-Bas: tolérance et rigidité".
Jeudi 9 Septembre 1993, n°1316: p. 2-3.
- (9) Le Moniteur des Pharmacies et des Laboratoires.
"Médication familiale et médecins - un nouveau média".
11 Septembre 1993, n° 2042: p. 47-48.
- (10) AESGP 30 th annual meeting.
Opening Session " The provision of healthcare - getting the
balance right".
London, 14-16 June 1994.
- (11) Brochure AESGP.
"Self-medication and the Pharmacist".
June 1993.
- (12) Le Moniteur des Pharmacies et des Laboratoires.
"Un nouvel outil d'information pour l'officine".
4 Juin 1994, n° 2078, p. 57-58.
- (13) AUBY J-M., COUSTOU F.
La pharmacie industrielle - La publicité.
Droit pharmaceutique, chapitre 45: p.2-4.

- (14) GUILLAT J.
"L'assurance qualité de l'information médicale".
Thèse d'Etat de Docteur en Pharmacie, Paris 1993.
- (15) Il ème séminaire technico-réglementaire organisé par la
Direction des Affaires Scientifiques et Techniques du SNIP.
Verneuil-sur-Avre, 27-28-29 Juin 1994.
- (16) Brochure AFSGP.
"Le Pharmacien et la médication familiale".
Octobre 1993.
- (17) Pharmaceutiques.
"Italie: l'année noire du médicament".
Février 1994, n°14: p. 53-55.
- (18) Le Moniteur des Pharmacies et des Laboratoires.
"Médication familiale - L' Europe dans tous ses états".
8 Janvier 1994, n° 2057: p.24-32.
- (19) AESGP 29 th annual meeting.
"Selfcare and selfmedication in the Netherlands"
Amsterdam, 9-11 June 1993.
Swiss Pharma, 1993, n°5.
- (20) Pharmaceutiques.
"To switch or not to switch?".
Novembre 1994, n°21: p. 41-46.
- (21) Conférence relative aux "switches", Dijon, 18 Mars 1994.
Intervention de Monsieur B. MESURE, Président de la section
Spécialités Grand Public des laboratoires SmithKline
Beecham.
- (22) Arrêté du 23 Décembre 1994 portant modification aux
exonérations à la réglementation des substances vénéneuses
(Ibuprofène).
- (23) Note explicative III/3196/91-EN-Final.
"Excipients in the dossier for application for marketing
authorization of medicinal products" -
Adoptée le 9 Février 1994 par le Comité des Spécialités
Pharmaceutiques.
- (24) VI.2.2.1. "Récipients et fermetures en matière plastique".
Monographie de la Pharmacopée Européenne, Il ème
édition.

- (25) Pharmeduopa
"Harmonisation internationale - Efficacité de la conservation antimicrobienne".
Décembre 1994, Vol. 6, n°4: p. 393-394.
- (26) Note explicative III/3335/92-EN-Final (développée dans le cadre ICH).
"Stability Testing of New Drug Substances and Products".
Adoptée le 20 Octobre 1993 par le Comité des Spécialités Pharmaceutiques.
- (27) Pharmeduopa.
"La procédure de certification de conformité à la Pharmacopée Européenne est maintenant officielle".
Juin 1994, Vol.6, n°2: p.199.
- (28) Note explicative III/5626/94 - EN-Draft n°3 (développée dans le cadre ICH).
"Validation of analytical procedures".
Adoptée le 15 Novembre 1994 par le Comité des Spécialités Pharmaceutiques.
- (29) Droit et Pharmacie Actualités.
"ICH2 ou l'harmonisation mondiale en marche".
10 Novembre 1993, n°45-1 spécial: p. 1-9.
- (30) Conférence ICH2: "Bilan et Perspectives".
SNIP - Paris.
6 Décembre 1993.
- (31) Note explicative III/54/89-EN-Final.
"Investigation of Bioavailability and Bioequivalence".
Adoptée en Décembre 1991 par le Comité des Spécialités Pharmaceutiques.

ANNEXES

- **1/** Article L.512 du Code de la Santé Publique.
- **2/** Avis aux fabricants concernant les demandes d'autorisation de mise sur le marché des médicaments d'automédication (N°91/9bis).
- **3/** Article L.601 du Code de la Santé Publique.
- **4/** Loi n°94-43 du 18 Janvier 1994, relative à la Santé Publique et à la Protection Sociale.
- **5/** Décret n° 94-19 du 5 Janvier 1994, portant transposition de directives communautaires relatives à la pharmacie et au médicament et modifiant le Code de la Santé Publique.
- **6/** Directive Européenne DIR 92/26/CEE du 31 Mars 1992, relative à la classification pour la délivrance des médicaments à usage humain.
- **7/** Décret n°94-1030 du 2 Décembre 1994 relatif aux conditions de délivrance des médicaments à usage humain et modifiant le Code de la Santé Publique.
- **8/** Directive du Conseil 65/65/CEE du 26 Janvier 1965 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux médicaments.
- **9/** Directive 75/318/CEE du 20 Mai 1975, relative au rapprochement des législations des Etats membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de spécialités pharmaceutiques.
- **10/** Article R.5133 du Code de la Santé Publique.
- **11/** Loi du 20 Décembre 1988 modifiée, dite loi Huriet-Sérusclat; loi n° 94-630 du 25 Juillet 1994.

- **ANNEXE 1/** Article L.512 du Code de la Santé Publique.

Livre V - PHARMACIE

Titre premier

DISPOSITIONS GENERALES

Chapitre Premier

CONDITIONS GENERALES D'EXERCICE DE LA PROFESSION DE PHARMACIEN

Article L. 511*

Ord. 67-827 du 23 sept. 1967 (J.O. du 28 sept. 1967)

L. 71-1111 du 31 déc. 1971 (J.O. du 1^{er} janv. 1972)

L. 75-409 du 29 mai 1975 (J.O. du 30 mai 1975)

et L. 75-604 du 10 juil. 1975 (J.O. du 11 juil. 1975)

On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques.

Sont notamment considérés comme des médicaments :

- les produits visés à l'article L. 658-1 du présent livre :

Contenant une substance ayant une action thérapeutique au sens de l'alinéa 1^{er} ci-dessus ; ou contenant des substances vénéneuses à des doses et concentrations supérieures à celles fixées par la liste prévue par l'article L. 658-5 du présent livre ou ne figurant pas sur cette même liste ;

- les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve.

Les produits utilisés pour la désinfection des locaux et pour la prothèse dentaire ne sont pas considérés comme des médicaments. Les médicaments vétérinaires sont soumis aux dispositions du chapitre III du titre II du présent livre.

Article L. 511-1

L. 92-1279 du 8 déc. 1992 (J.O. du 11 déc. 1992)

et L. 94-43 du 18 janv. 1994 (J.O. du 19 janv. 1994)

On entend par :

- 1° Préparation magistrale, tout médicament préparé extemporanément en pharmacie selon une prescription destinée à un malade déterminé ;
- 2° Préparation hospitalière, tout médicament préparé sur prescription médicale et selon les indications de la pharmacopée en raison de

* Lutte contre le tabagisme

L. 76-616 du 9 juil. 1976 (J.O. du 10 juil. 1976)

.....Art. 17. - Sont considérés comme médicaments et soumis aux dispositions du livre V du code de la santé publique les produits présentés comme supprimant l'envie de fumer ou réduisant l'accoutumance au tabac.

l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée, dans la pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé et destiné à être dispensé à un ou plusieurs patients dans ledit établissement ;

3° Préparation officinale, tout médicament préparé en pharmacie selon les indications de la pharmacopée et destiné à être dispensé directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie ;

4° Produit officinal divisé, toute drogue simple, tout produit chimique ou toute préparation stable décrite par la pharmacopée, préparés à l'avance par un établissement pharmaceutique et divisés soit par lui, soit par la pharmacie d'officine qui le met en vente, soit par une pharmacie à usage intérieur, telle que définie au chapitre 1^{er} bis du présent titre ;

5° Spécialité pharmaceutique, tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale ;

6° Médicament immunologique, tout médicament consistant en :

a) Allergène, défini comme tout produit destiné à identifier ou provoquer une modification spécifique et acquise de la réponse immunologique à un agent allergisant ;

b) Vaccin, toxine ou sérum, définis comme tous agents utilisés en vue de provoquer une immunité active ou passive ou en vue de diagnostiquer l'état d'immunité ;

7° Médicament radiopharmaceutique, tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales ;

8° Générateur, tout système contenant un radionucléide parent déterminé servant à la production d'un radionucléide de filiation obtenu par élution ou par toute autre méthode et utilisé dans un médicament radiopharmaceutique ;

9° Trousse, toute préparation qui doit être reconstituée ou combinée avec des radionucléides dans le produit radiopharmaceutique final ;

10° Précurseur, tout autre radionucléide produit pour le marquage radioactif d'une autre substance avant administration ;

11° Médicament homéopathique, tout médicament obtenu à partir de produits, substances ou compositions appelés souches homéopathiques, selon un procédé de fabrication homéopathique décrit par la pharmacopée européenne, la pharmacopée française ou, à défaut, par les pharmacopées utilisées de façon officielle dans un autre Etat membre de la Communauté européenne. Un médicament homéopathique peut aussi contenir plusieurs principes.

Article L. 512

Ord. 59-250 du 4 févr. 1959 (J.O. du 8 févr. 1959)

Ord. 67-827 du 23 sept. 1967 (J.O. du 28 sept. 1967)

L. 78-699 du 6 juil. 1978 (J.O. du 7 juil. 1978)

L. 84-534 du 30 juin 1984 (J.O. du 3 juil. 1984)

L. 88-16 du 5 janv. 1988 (J.O. du 6 janv. 1988)

et L. 92-1279 du 8 déc. 1992 (J.O. du 11 déc. 1992)

Sont réservés aux pharmaciens, sauf les dérogations prévues aux articles L. 594, L. 596, L. 597, L. 660 et L. 662 du présent livre :

1/ La préparation des médicaments destinés à l'usage de la médecine humaine ;

2/ La préparation des objets de pansements et de tous articles présentés comme conformes à la pharmacopée, la préparation des

insecticides et acaricides destinés à être appliqués sur l'homme, la préparation des produits destinés à l'entretien ou l'application des lentilles oculaires de contact ainsi que la préparation des produits et réactifs conditionnés en vue de la vente au public et qui, sans être visés à l'article L. 511 ci-dessus, sont cependant destinés au diagnostic médical ou à celui de la grossesse ;

3/ La préparation des générateurs, trousseaux ou précurseurs mentionnés à l'article L. 511-1 ;

4/ La vente en gros, la vente au détail et toute dispensation au public des médicaments, produits et objets mentionnés aux 1°, 2° et 3° ci-dessus ;

5/ La vente des plantes médicinales inscrites à la pharmacopée sous réserve des dérogations établies par décret ;

6/ La vente au détail et toute dispensation au public des huiles essentielles dont la liste est fixée par décret ainsi que de leurs dilutions et préparations ne constituant ni des produits cosmétiques ou d'hygiène corporelle, ni des produits à usage ménager, ni des denrées ou boissons alimentaires.

7/ La vente au détail et toute dispensation au public des aliments lactés diététiques pour nourrissons et des aliments de régime destinés aux enfants du premier âge (moins de quatre mois), dont les caractéristiques sont fixées par arrêté conjoint du ministre chargé de la santé et du ministre chargé de la consommation.

La fabrication et la vente en gros des drogues simples et des substances chimiques destinées à la pharmacie sont libres à condition que ces produits ne soient jamais délivrés directement aux consommateurs pour l'usage pharmaceutique et sous réserve des règlements particuliers concernant certains d'entre eux.

Article L. 512-1

L. 78-699 du 6 juil. 1978 (J.O. du 7 juil. 1978)

Par dérogation aux dispositions de l'article L. 512 (3/), les produits destinés à l'entretien des lentilles oculaires de contact peuvent être également vendus au public par les opticiens lunetiers.

Article L. 513

Ord. 59-250 du 4 févr. 1959 (J.O. du 8 févr. 1959)
et 93-5 du 4 janv. 1993 (J.O. du 5 janv. 1993)

La préparation et la délivrance des vaccins, sérums et allergènes, lorsqu'ils sont préparés spécialement pour un seul individu, peuvent être effectuées par toute personne ayant obtenu une autorisation de l'Agence du médicament, après avis de l'Académie nationale de médecine.

Un décret précisera les conditions dans lesquelles sont accordées lesdites autorisations.

Article L. 513-1

L. du 18 janv. 1991 (J.O. du 20 janv. 1991)

Les essais non cliniques destinés à évaluer les propriétés et l'innocuité des médicaments à usage humain ou vétérinaire et des produits mentionnés à l'alinéa premier de l'article L. 658-11 doivent être conformes aux bonnes pratiques de laboratoire.

Les bonnes pratiques de laboratoires doivent garantir la qualité et l'intégrité des résultats des essais. Elles concernent l'organisation du laboratoire et les conditions dans lesquelles ces essais sont prévus, réalisés et rapportés.

Un décret en Conseil d'Etat fixe les conditions d'application du présent article.

Article L. 514

L. 94-43 du 18 janv. 1994 (J.O. du 19 janv. 1994)

I. - Nul ne peut exercer la profession de pharmacien s'il n'offre toutes garanties de moralité professionnelle et s'il ne réunit les

conditions suivantes :

1° Etre titulaire du diplôme français d'Etat de docteur en pharmacie ou de pharmacien ou satisfaire aux conditions définies aux II, III ou IV ci-après ;

2° Etre de nationalité française, citoyen andorran, ressortissant de l'un des Etats membres de la Communauté européenne ou ressortissant d'un pays dans lequel les Français peuvent exercer la pharmacie lorsqu'ils sont titulaire du diplôme qui en ouvre l'exercice aux nationaux de ce pays ;

3° Etre inscrit à l'ordre des pharmaciens.

II. - Le titulaire d'un diplôme, certificat ou autre titre de pharmacien délivré par l'un des Etats membres de la Communauté européenne autre que la France et répondant à l'ensemble des exigences minimales de formation prévues à l'article 2 de la directive 85/432/C.E.E. du 16 septembre 1985 visant à la coordination des dispositions législatives, réglementaires et administratives concernant certaines activités du domaine de la pharmacie peut exercer la pharmacie en France :

1° Si ce diplôme, titre ou certificat figure sur une liste établie conformément aux obligations communautaires par arrêté conjoint du ministre chargé de la santé et du ministre chargé des universités ;

2° Ou s'il est accompagné d'une attestation des autorités compétentes de l'Etat membre qui l'a délivré, certifiant qu'il sanctionne une formation répondant aux exigences énoncées ci-dessus et qu'il est assimilé dans cet Etat membre aux diplômes de la liste précitée.

III. - Le titulaire d'un diplôme, certificat ou autre titre de pharmacien délivré par l'un des Etats membres de la Communauté européenne autre que la France sanctionnant une formation commencée avant le 1er octobre 1987 et ne répondant pas à l'ensemble des exigences minimales de formation prévues au II ci-dessus peut exercer la pharmacie en France :

1° Si le diplôme, titre ou certificat figure sur la liste mentionnée au II ;

2° S'il est accompagné en outre d'une attestation d'un Etat membre certifiant que le titulaire du diplôme, certificat ou autre titre de pharmacien s'est consacré de façon effective et licite aux activités de pharmacien pendant au moins trois années consécutives au cours des cinq années précédant la délivrance de l'attestation.

IV. - Le titulaire d'un diplôme, certificat ou autre titre de pharmacien sanctionnant une formation acquise sur le territoire de l'ancienne République démocratique allemande, commencée avant l'unification allemande et ne répondant pas à l'ensemble des exigences minimales de formation mentionnées au II ne peut exercer la pharmacie en France que si ce diplôme, titre ou certificat est accompagné d'une attestation des autorités allemandes compétentes certifiant :

1° Qu'il donne droit à l'exercice des activités de pharmacien sur tout le territoire de l'Allemagne, selon les mêmes conditions que le titre délivré par les autorités compétentes allemandes et figurant sur la liste mentionnée au II ;

2° Que son titulaire s'est consacré de façon effective et licite en Allemagne aux activités de pharmacien pendant au moins trois années consécutives au cours des cinq années précédant la délivrance de l'attestation.

V. - Le ministre chargé de la santé constate que les diplômes, certificats et autres titres mentionnés aux II et III permettent l'exercice de la pharmacie en France. En cas de doute justifié, il peut exiger des autorités compétentes de l'Etat de délivrance une confirmation de leur authenticité. Il peut également exiger d'elles confirmation du fait que le bénéficiaire a rempli toutes les conditions de formation prévues au II.

Les diplômes, certificats ou titres doivent être enregistrés sans frais à la préfecture.

Les diplômes, certificats ou autres titres délivrés par la République hellénique ne sont reconnus que pour l'exercice d'une activité salariée.

- **ANNEXE 2/** Avis aux fabricants concernant les demandes d'autorisation de mise sur le marché des médicaments d'automédication (N°91/9bis).

- **AVIS AUX FABRICANTS** concernant les demandes d'autorisation de mise sur le marché des médicaments d'automédication (Bulletin officiel n° 91/9 bis du Ministère des Affaires Sociales et de la Solidarité).

I. INTRODUCTION

Les spécialités d'automédication sont des spécialités pharmaceutiques telles qu'elles ont été définies à l'article L. 601 CSP.

Les spécialités d'automédication sont prévues et conçues pour être utilisées sans l'intervention d'un médecin pour le diagnostic, la prescription ou la surveillance du traitement, au besoin avec le conseil du pharmacien.

Contrairement aux spécialités destinées à la prescription, ces médicaments peuvent faire l'objet d'une publicité grand public.

Les modalités de constitution du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché (A.M.M.) sont précisées au point 2 ci-après. Pour bénéficier de ces dispositions, les spécialités doivent satisfaire aux conditions suivantes :

- vente sans ordonnance,
- indications limitées aux situations où l'absence d'avis médical ne fait courir aucun risque (ni du fait d'un éventuel retard de diagnostic, ni du fait d'un éventuel retard de traitement),
- choix de substances ayant un rapport efficacité/sécurité très favorable,
- conditionnement adapté à l'indication et à la durée prévue du traitement,
- information permettant au consommateur, de juger de l'opportunité du traitement, de comprendre les bonnes modalités d'administration et de connaître les signes dont la survenue doit inciter à demander l'avis d'un médecin,
- et par ailleurs
- absence de remboursement.

1.1. — Les indications

Les indications d'automédication correspondent aux situations usuelles où chacun souhaite se traiter lui-même ou prendre en charge dans un cadre familial une anomalie de santé, et ne sont en aucune manière une alternative à la consultation médicale.

Il peut s'agir d'une affection banale guérissant spontanément en quelques jours (rhinite commune), d'un trouble bénin prévisible et devant être prévenu (mal des transports) ou d'une affection que l'on peut souhaiter atténuer immédiatement (diarrhée aiguë).

Il est évident que ces indications sont limitées dans le temps, et que toute prolongation impose le recours à un avis médical. De même, la survenue de troubles usuels chez un sujet atteint de certaines maladies chroniques ou la survenue de troubles associés imposent le recours au médecin.

1.2. — Le choix des substances actives

Ces substances doivent être caractérisées par un rapport efficacité/sécurité très favorable c'est-à-dire par :

- une large marge thérapeutique
- une mise sur le marché ancienne (sauf cas exceptionnels) et n'ayant pas entraîné d'effets indésirables fréquents ou graves.

Il peut être tenu compte de l'expérience acquise dans les pays étrangers s'ils disposent d'un système de pharmacovigilance efficace. Dans tous les cas la sécurité prime.

1.3. — L'information

Une information destinée aux professions de santé doit être aisément accessible notamment pour éviter les interférences possibles avec les autres affections et les interactions médicamenteuses éventuelles.

Une information destinée au public : elle doit être aussi complète que possible et présenter avec précision outre les informations usuelles, les limites de l'automédication et les informations d'éducation sanitaire éventuelle. Il s'agit de véritables "rails de sécurité".

Les limites de l'automédication doivent être clairement exprimées dans l'information destinée au public (annexe II de l'Autorisation de Mise sur le Marché) et reproduites sur le conditionnement.

2 - CONSTITUTION

Toute demande d'A.M.M. doit spécifier qu'il s'agit d'une demande concernant une spécialité d'automédication.

Le demandeur doit justifier que la spécialité correspond aux caractéristiques requises par l'automédication en particulier pour ce qui concerne les indications, le choix du ou des principes actifs, la posologie, le conditionnement et l'information (cf. 1.).

2.1. — Cas général

Dossier d'enregistrement avec recours à la bibliographie

Le dossier d'enregistrement d'une spécialité d'automédication, comme pour tout autre médicament, doit établir les données de qualité pharmaceutique du médicament et les données toxicopharmacologiques et cliniques de chacune des substances actives.

Le dossier pharmaceutique doit être complet, conforme à l'avis aux demandeurs d'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain dans les Etats membres de la Communauté européenne de Janvier 1989. Les documentations toxico-pharmacologique et/ou clinique peuvent certes faire appel, comme pour toute nouvelle entité médicamenteuse, à de nouvelles études. Cependant dans la mesure où très généralement les principes actifs correspondent à des substances bien connues, le dossier peut être constitué par référence à la littérature scientifique et complété, si nécessaire, par des essais de pharmacologie humaine, des essais thérapeutiques (ceux-ci peuvent notamment comporter une étude d'acceptabilité, une étude de biodisponibilité ou de passage systémique... voir chapitre 2.2.2.).

2.2. — Cas particulier :

Dossier d'enregistrement avec recours à une liste de principes actifs reconnus

2.2.1. — Etablissement d'une liste de principes actifs reconnus

Pour éviter que pour un même principe actif les formes soient amenées à déposer chaque fois un nouveau dossier bibliographique, une première liste de principes actifs reconnus a été établie (cf. liste n° 1 jointe en annexe).

A cet effet ont été évalués, outre les dossiers toxicologique, pharmacologique et clinique, les données disponibles de pharmacovigilance.

Cette liste sera périodiquement complétée et mise à jour.

Chacun des principes actifs de la liste est reconnu comme utilisable en automédication

- pour une indication,
- pour une durée définie de traitement,
- pour une ou plusieurs formes pharmaceutiques définies,
- pour une posologie définie,
- avec un résumé défini des caractéristiques comportant d'éventuelles limites d'âge - contre-indications - mise en garde - précautions d'emploi,
- avec une annexe II définie,
- avec un conditionnement en rapport avec la durée de traitement.

Les principes actifs peuvent dans certains cas définis être présentés en association.

Pour les formes pharmaceutiques autres que celles énoncées dans la liste n° 1 une justification est à fournir.

Pour tout principe actif non inscrit sur la liste une demande d'A.M.M. peut être soumise avec un dossier répondant au cas général (voir paragraphe 2.1.).

2.2.2. — Le dossier d'enregistrement faisant référence à la liste de principes actifs reconnus : son contenu

Il doit comprendre :

- la partie I du dossier d'A.M.M. comportant :
 - les renseignements administratifs
 - le résumé des caractéristiques du produit (annexe I)
 - l'information destinée au public (annexe II)
 - le rapport d'expert sur la documentation chimique, pharmaceutique et biologique. L'expert devra justifier notamment la composition choisie (association possible), la posologie et les conditions d'utilisation prévues pour la spécialité destinée à l'automédication ;
 - les rapports d'experts sur la documentation toxicologique pharmacologique et clinique feront référence à la liste de principes actifs reconnus ;
 - les rapports d'experts devront justifier les formes pharmaceutiques autres que celles énoncées sur la liste n° 1.
 - la partie II du dossier : documentation chimique, pharmaceutique et biologique
 - la partie III du dossier : documentation toxicologique et pharmacologique. Elle fera référence à la liste de principes actifs (et par là à la documentation toxicologique et pharmacologique soumise à la Direction de la Pharmacie et du Médicament) ;
 - la partie IV du dossier : documentation clinique. Elle fera aussi référence à la liste des principes actifs et à la documentation soumise.
- En règle générale, une étude vérifiant la bonne acceptabilité clinique du produit fini est demandée. Cette étude portant sur un nombre restreint de patients est destinée à écarter avant commercialisation toute formulation qui, bien que renfermant des ingrédients connus, serait inadaptée au plan galénique et génératrice d'intolérances.

Si le demandeur estime que cette étude est inutile, il doit justifier sa position.

- éventuellement une étude de biodisponibilité ou de passage systémique
- une étude de biodisponibilité : elle est uniquement nécessaire s'il existe une possibilité de bioéquivalence avec les spécialités similaires et si cette bioéquivalence est susceptible d'avoir des conséquences cliniques significatives.

ou

- une étude de passage systémique : celle-ci n'est à effectuer qu'exceptionnellement dans les cas où un ingrédient pourrait suffisamment modifier l'absorption d'un principe actif d'une spécialité à usage topique pour entraîner ou accroître des effets indésirables ;
- la partie V du dossier : renseignements particuliers.

3. — PRESENTATION DE LA PREMIERE LISTE D'AUTOMEDICATION

3.1. — La liste présentée ci-dessous est une première liste des principes actifs avalisés dans les domaines de l'automédication «O.R.L.» «Stomatologie» et «Broncho-pulmonaire»

Cette liste sera progressivement complétée et périodiquement remise à jour.

Elle concerne 9 groupes de substances utilisées :

- antitussifs,
- expectorants,
- vasoconstricteurs à visée nasale,
- antihistaminiques H1,
- antiseptiques à usage bucco-pharyngé,
- antibiotiques d'action locale,
- lysozyme,
- anesthésiques d'action locale,
- vitamine C.

Ces principes actifs n'ont été ici étudiés que dans leur utilisation O.R.L., stomatologique et broncho-pulmonaire.

La liste présentée concerne :

- certaines formes pharmaceutiques,
- certaines associations.

Toute autre forme pharmaceutique, toute autre association devra être justifiée dans le dossier (soit en fonction de données bibliographiques, soit éventuellement par des études toxicologiques, pharmacologiques et cliniques).

3.2. — Choix des principes actifs retenus

Dans l'automédication, la sécurité prime et le choix des principes actifs s'est d'abord inspiré des données de pharmacovigilance.

Cependant certaines situations (toux, mal de gorge, nez bouché et écoulement nasal) ont conduit à inscrire sur la liste, des principes actifs non dénués d'effets indésirables. Une telle inscription ne peut être justifiée que dans le respect des règles de l'automédication et en particulier celle prévoyant une information destinée au public limitant l'utilisation et annonçant très clairement les contre-indications, les effets indésirables ou les dangers possibles du traitement.

3.3. — Définition des limites de posologie

Les doses retenues sont celles de la pharmacopée lorsque les principes actifs y figurent. Dans les autres cas, la posologie est définie en fonction des doses indiquées dans les A.M.M. récentes ou des habitudes d'utilisation en France ou dans d'autres pays.

Date d'approbation : Janvier 1991.

Liste n° 1 des principes actifs avalisés pour l'automédication dans les domaines O.R.L., stomatologie et broncho-pulmonaire

Cette liste n°1 définit : pour neuf groupes de substances

1. — Antitussifs

ANTITUSSIFS

2. — Expectorants
3. — Vasoconstricteurs
4. — Antihistaminiques H1
5. — Antiseptiques
6. — Antibiotiques d'action locale
7. — Lysozyme
8. — Anesthésiques locaux
9. — Acide ascorbique
 - les principes actifs
 - les indications,
 - les limites d'âge,
 - la durée d'utilisation maximale,
 - les formes pharmaceutiques adaptées,
 - les données essentielles de l'information,
 - les limites de posologie,
 - les associations possibles,

et donne un extrait de l'information pour le public (annexe II de l'A.M.M.)

1. — ANTITUSSIFS

- 1.1. — Bromhydrate de dextrométhorphan
- 1.2. — Pholcodine
- 1.3. — Citrate de pentoxivérine

Indication

ANNEXE I :

Traitement symptomatique des toux non productives gênantes

ANNEXE II :

Toux sèche, toux d'irritation

- Age minimal d'utilisation : 6 ans
- Durée d'utilisation limitée à 5 jours.

Formes pharmaceutiques

Voe orale :

- formes liquides : sirop, solution buvable,
- formes solides : comprimés, gélules.

Information (Annexe II)

Mise en garde :

Recours au médecin en cas :

- de signes de surinfection,
- de maladie broncho-pulmonaire chronique.

Accent mis sur la contre-indication «insuffisance respiratoire»

Contre indication :

- insuffisance respiratoire

Posologies

	Dose adulte	Dose quinquennaire maximale	Espaceur maximal entre les prises
Dextrométhorphan exprimé en bromhydrate	A 15 à 30 mg E 0,25 mg/kg	120 mg 1 mg/kg	4 h
Pholcodine	A 5 à 15 mg E 0,08 à 0,15 mg/kg	90 mg 1 mg/kg	4 h
Pentoxivérine Citrate	A 15 à 30 mg E 0,25 mg/kg	120 mg 1 mg/kg	6 h 6 h

(A = Adultes, E = Enfants de 6 à 15 ans)

- Ce médicament est une spécialité d'AUTOMEDICATION :
 - il est destiné à l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans
 - l'absence de guérison au bout de 5 jours de traitement impose de prendre un avis médical.
- EN CAS DE DOUTE, NE JAMAIS HESITER A FAIRE APPEL A VOTRE MEDECIN, OU A VOTRE PHARMACIEN.

Indications thérapeutiques

Ce médicament est un antitussif.

Il est préconisé pour calmer les toux sèches, les toux d'irritation.

Contre-indications :

ce médicament ne doit pas être utilisé

- chez l'asthmatique,
- en cas d'insuffisance respiratoire.
- Dextrométhorphan : si vous êtes traité par les I.M.A.O. (médicaments prescrits au cours de certains états dépressifs)
- Pentoxivérine :
 - en cas de gêne urinaire liée à une maladie de la prostate
 - en cas de glaucome.

Mise en garde

- Ne pas traiter par ce médicament une toux grasse. Dans ce cas, la toux est un moyen de défense naturelle nécessaire à l'évacuation des sécrétions bronchiques.
- Si la toux devient grasse, s'accompagne d'encombrement, d'expectoration (rejet, en crachant, des sécrétions bronchiques), de fièvre, prendre un avis médical.
- En cas de maladie chronique (au long cours) des bronches ou des poumons s'accompagnant d'expectoration un avis médical est indispensable.

Précautions d'emploi

- Grossesse/allaitement
L'usage de ce médicament est déconseillé.
D'une façon générale il convient, au cours de la grossesse et de l'allaitement de toujours demander avis à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre un médicament.
- Sujets âgés, insuffisants hépatiques (sujets malades du foie)
Les doses, en début de traitement, seront diminuées de moitié et pourront ensuite être augmentées en fonction de l'effet et de la tolérance.
- Pentoxivérine:
Insuffisant rénal : les doses, en début de traitement seront diminuées de moitié et pourront ensuite être augmentées en fonction de l'effet et de la tolérance.
 - La prise de boissons alcoolisées durant ce traitement est déconseillée.
 - Sirop : chez le diabétique tenir compte de la teneur en sucre = X g par prise.

NE JAMAIS LAISSER A PORTEE DES ENFANTS.

Effets sur la capacité de conduite
des véhicules ou de conduite des machines

L'attention est appelée notamment chez les conducteurs de véhicules (automobiles, deux roues...) et les utilisateurs de machines sur les possibilités de somnolence attachée à l'usage de ce médicament.
Ce phénomène s'atténue après plusieurs prises ; il peut être utile

de commencer ce traitement le soir.

Ce phénomène est accentué par la prise de boissons alcoolisées.

Effets non souhaités du médicament

COMME TOUT PRODUIT ACTIF, CE MEDICAMENT, PEUT, CHEZ CERTAINES PERSONNES ENTRAINER DES EFFETS PLUS OU MOINS GENANTS :

- Dextrométorphan, pholcodine :
 - constipation
 - somnolence
 - vertige
 - nausées
 - gêne respiratoire
 - réactions cutanées.
- Pentoxylérine:
 - possibilité de réactions allergiques notamment cutanées.

Posologie et mode d'administration

Ce médicament n'est à administrer qu'aux horaires où survient la toux.

Par exemple, pour une toux ne survenant que le soir, une prise unique de ce médicament le soir peut suffire.

En l'absence d'efficacité, ne pas augmenter les doses au-delà de ce qui est préconisé, ne pas prendre conjointement un autre antitussif mais consulter votre médecin.

2. — EXPECTORANTS

- 2.1 — carbocistéine
- 2.2 — guaifénésine
- 2.3 — sulfoguaïacol
- 2.4 — terpine

Indications

ANNEXE I

Traitement des troubles de la sécrétion bronchique notamment au cours des affections broncho-pulmonaires aiguës

ANNEXE II

Affections respiratoires récentes avec difficultés d'expectoration.

- Age minimal d'utilisation : 15 ans
- Durée d'utilisation limitée à 5 jours.

Formes pharmaceutiques

Voie orales

- formes liquides : sirop, solution buvable,
- formes solides : poudre pour solution buvable en sachets, comprimés, gélules

Information (annexe II) :

Mise en garde

Recours au médecin :

- en cas de signes de surinfection
- pour les sujets atteints de maladie bronchopulmonaire chronique.

Posologies

	Dose unitaire	Dose quotidienne maximale	Nombre usuel de prises par jour
Carbocistéine	A 375 mg à 750 mg	2.25 g	3
Guaifénésine	A 100 mg à 400 mg	1 600 mg	
Sulfoguaïacol	A 500 mg	2 g	4
Terpine	A 200 mg	1 g	4

ANNEXE II

EXPECTORANTS

- Ce médicament est une spécialité d'AUTOMEDICATION :
 - il est destiné à l'adulte
 - l'absence de guérison au bout de 5 jours de traitement impose de prendre un avis médical.
- EN CAS DE DOUTE, NE JAMAIS HESITER A FAIRE APPEL A VOTRE MEDECIN, A VOTRE PHARMACIEN.

Indications thérapeutiques

Ce médicament est un modificateur des sécrétions bronchiques.

Il est préconisé en cas d'affection respiratoire récente avec difficulté d'expectoration (difficultés à rejeter en crachant les sécrétions bronchiques).

Mise en garde

- Un avis médical est nécessaire :
 - en cas d'expectoration grasse et purulente, de fièvre,
 - si vous êtes atteint d'une maladie chronique (au long cours) des bronches ou des poumons.

Précautions d'emploi

- Ce traitement doit toujours être accompagné d'efforts volontaires de toux permettant l'expectoration ; la prise simultanée d'un médicament destiné à calmer la toux est donc illogique.
 - Carbocistéine :
 - ce médicament doit être utilisé avec prudence en cas d'ulcère de l'estomac ou du duodénum
 - Grossesse/allaitement :
 - l'usage de ce médicament est déconseillé.
- D'une façon générale il convient, au cours de la grossesse et de l'allaitement de toujours demander avis à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre un médicament.
- NE JAMAIS LAISSER A PORTEE DES ENFANTS.

Effets non souhaités du médicament

COMME TOUT PRODUIT ACTIF, CE MEDICAMENT, PEUT, CHEZ CERTAINES PERSONNES ENTRAINER DES EFFETS PLUS OU MOINS GENANTS :

Possibilité de troubles digestifs tels que :

- douleurs à l'estomac
- nausées, vomissements.

Il est conseillé, dans ce cas, d'interrompre le traitement.

3. - VASOCONSTRICTEURS

Mise en garde

- 3.1. — Chlorhydrate de pseudo-éphédrine
3.2. — Chlorhydrate de phénylpropanolamine.

Indication

ANNEXE I :

Traitement symptomatique des affections aiguës rhinopharyngées : congestion nasale.

ANNEXE II :

Nez bouché.

- Age minimal d'utilisation 12 ans.
- Durée d'utilisation limitée à 5 jours.

Formes pharmaceutiques

Voie orale forme solide: comprimés, gélules.

N.B. : les formes à libération prolongée ne sont pas acceptées.

Information (Annexe II)

Mise en garde :

Recours au médecin en cas de survenue de signes de surinfection

Avis médical en cas :

- angor
- hypertension artérielle
- hyperthyroïdie.

Posologies

		Dose unitaire maximale	Dose quotidienne maximale	Espacement minimal entre les prises
Pseudoéphédrine (chlorhydrate)	A	60 mg	240 mg	4 h
	E	30 mg	120 mg	4 h
Phénylpropanolamine (chlorhydrate)	A	25 mg	100 mg	4 h
	E	25 mg	75 mg	6 h
(A = Adultes, E = Enfants de 12 à 15 ans) — ASSOCIATION ACCEPTEE : antihistaminiques H1				

ANNEXE II

VASOCONSTRICTEURS

- Ce médicament est une spécialité d'AUTOMEDICATION :
 - il est destiné à l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans
 - l'absence de guérison au bout de 5 jours de traitement impose de prendre un avis médical.
- EN CAS DE DOUTE, NE JAMAIS HESITER à FAIRE APPEL A VOTRE MEDECIN, A VOTRE PHARMACIEN.

Indications thérapeutiques

Ce médicament contient de ; il est préconisé en cas de nez bouché.

Contre-indications :

ce médicament ne doit pas être utilisé

Si vous êtes traité par I.M.A.O. (médicament prescrit dans certains états dépressifs).

— Sportifs : attention cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopages.

— en cas :

- de fièvre
- d'écoulement nasal purulent

comme en l'absence d'amélioration au bout de 5 jours de traitement, CONSULTEZ VOTRE MEDECIN,

— En cas :

- d'angine de poitrine
- d'hypertension artérielle
- d'hyperthyroïdie (hyperfonctionnement de la glande thyroïde),

ne pas prendre ce médicament sans avis médical.

Précautions d'emploi

— Ce médicament modifie l'action de certains médicaments prescrits dans l'hypertension artérielle ; si vous êtes traité pour hypertension artérielle, ne pas hésiter à demander avis à votre médecin ou à votre pharmacien.

NE JAMAIS LAISSER A PORTE DES ENFANTS.

Effets non souhaités du médicament

COMME TOUT PRODUIT ACTIF, CE MEDICAMENT PEUT, CHEZ CERTAINES PERSONNES, ENTRAINER DES EFFETS PLUS OU MOINS GENANTS ; ont été observés :

- palpitations,
- anxiété, difficulté d'endormissement, excitation,
- maux de tête,
- nausées, vomissements,
- sueurs.

4. — ANTIHISTAMINIQUES H1

4.1. — Maléate de chlorphéniramine ou chlorphénamine.

Uniquement en association avec un vasoconstricteur.

Indications

ANNEXE I :

Traitement symptomatique des affections aiguës rhinopharyngées : congestion-hypersécrétion nasale.

ANNEXE II :

Nez bouché, écoulement nasal clair.

Limite d'âge, durée d'utilisation, forme pharmaceutique : voir "vasoconstricteurs".

Informations (Annexe I et II)

Contre-indications:

- traitement par I.M.A.O., hypnotiques,
- grossesse - allaitement
- glaucome
- adénome de la prostate.

Accent mis sur le caractère sédatif de ce principe actif :

— L'attention est appelée notamment chez les conducteurs de véhicules (automobiles, deux-roues...) et les utilisateurs de machines sur les possibilités de somnolence attachées à l'usage de ce médicament.

Ce phénomène s'atténue après plusieurs prises ; il peut être utile de commencer ce traitement le soir.

— Ne pas boire de boissons alcoolisées durant ce traitement.

Effets indésirables :

- somnolence
- sécheresse de la bouche.

Posologies

	Dose unitaire maximale	Dose quotidienne maximale	Espacement minimal entre les prises
A	4 mg	16 mg	4 h
E	4 mg	16 mg	4 h

(A = Adulte, E = Enfant de 12 à 15 ans)

5. — ANTISEPTIQUES

- 5.1. — hexétidine
- 5.2. — acétate et digluconate de chlorhexidine
- 5.3. — diiséthionate d'hexamidine
- 5.4. — chlorure et bromure de benzalkonium
- 5.5. — chlorure et bromure de cétylpyridinium
- 5.6. — chlorure et bromure de déqualinium

Indications**ANNEXE I**

Traitement local d'appoint antibactérien des affections limitées de la muqueuse buccale et de l'oropharynx

ANNEXE II

Mal de gorge peu intense, sans fièvre.

Aphtes, petites plaies de la bouche.

- Age minimal d'utilisation : 6 ans
- Durée d'utilisation limitée à 5 jours.

Formes pharmaceutiques**Voie orale**

- formes solides : pastilles, comprimés à sucer, pâtes à sucer
- formes liquides : en flacon pressurisé ou en flacon pulvérisateur avec valve doseuse

Information (Annexe II)

Précaution d'emploi/mise en garde :

Recours au médecin en cas de :

- signes de surinfection
- lésions étendues

Posologies**Hexétidine**

	Dose unitaire maximale	Dose quotidienne maximale	Espacement minimal entre les prises	Concentration maximale
Formes liquides	1 mg	4 mg	4 h	0,1 %

Digluconate et acétate de chlorhexidine

	Dose unitaire maximale	Dose quotidienne maximale	Espacement minimal entre les prises	Concentration maximale
Formes solides	3 mg	24 mg	2 h	
Formes liquides	3 mg	24 mg	4 h	0,25 %

Diiséthionate d'hexamidine

	Dose unitaire maximale	Dose quotidienne maximale	Espacement minimal entre les prises	Concentration maximale
Formes liquides	1 mg	4 mg	4 h	0,1 %

Chlorure et bromure de benzalkonium

	Dose unitaire maximale	Dose quotidienne maximale	Espacement minimal entre les prises	Concentration maximale
Formes liquides	0,3 mg	2 mg	4 h	0,03 %

Chlorure et bromure de cétylpyridinium

	Dose unitaire maximale	Dose quotidienne maximale	Espacement minimal entre les prises	Concentration maximale
Formes solides	1,5 mg	10 mg	2 h	
Formes liquides	1,5 mg	10 mg	4 h	0,125 %

Chlorure et bromure de déqualinium

	Dose unitaire maximale	Dose quotidienne maximale	Espacement minimal entre les prises	Concentration maximale
Formes solides	0,25 mg	2 mg	2 h	
Formes liquides	0,25 mg	2 mg	4 h	0,03 %

Associations

- 2 antiseptiques entre eux si justification physico-chimique et bactériologique.
- Lysozyme - Anesthésiques locaux
- Vitamine C (pour formes solides)

ANNEXE II**ANTISEPTIQUES**

- Ce médicament est une spécialité d'AUTOMEDICATION :
 - il est destiné à l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans
 - l'absence de guérison au bout de 5 jours de traitement impose de prendre un avis médical.
- EN CAS DE DOUTE, NEJAMAIS HESITER A FAIRE APPEL A VOTRE MEDECIN OU A VOTRE PHARMACIEN.

Indications

Ce médicament est / contient un antiseptique (de la classe des ...)

Il est préconisé en cas :

- 1° de mal de gorge peu intense, sans fièvre,
- 2° d'aphtes, de petites plaies de la bouche.

Contre-indications :
ce médicament ne doit pas être utilisé

- En cas d'antécédent d'allergie aux antiseptiques de la classe ...

Précautions d'emploi / mise en garde

L'usage prolongé (plus de 5 jours) de ce médicament n'est pas souhaitable car il est susceptible de modifier l'équilibre microbien naturel de la bouche, de la gorge.

- Si indication I.
- En cas de survenue :

- de fièvre
- d'expectoration (crachats) purulente
- d'une gêne à la déglutition des aliments

comme en cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration au bout de 5 jours. **CONSULTEZ VOTRE MEDECIN.**

— Si indication 2.

En cas :

- de lésions étendues,
- d'extension des lésions
- d'apparition de fièvre.

CONSULTEZ IMMEDIATEMENT VOTRE MEDECIN.

— Cette spécialité ne doit pas être mise en contact avec les yeux, introduite dans le nez ou dans les oreilles (si la présentation le permet).

— Ne pas utiliser en même temps plusieurs médicaments contenant un antiseptique.

NE JAMAIS LAISSER A PORTEE DES ENFANTS.

Effets non souhaités du médicament

COMME TOUT PRODUIT ACTIF, CE MEDICAMENT, PEUT, CHEZ CERTAINES PERSONNES, ENTRAÎNER DES EFFETS PLUS OU MOINS GENANTS.

— Chlorhexidine :

- une coloration brune peut apparaître sur la langue. Elle est sans danger et disparaît à l'arrêt du médicament
- une coloration des dents peut survenir. elle peut facilement être prévenue par un brossage des dents chaque jour.

6. — ANTIBIOTIQUES D'ACTION LOCALE

6.1 — Tyrothricine

6.2 — Bacitracine.

Indications

ANNEXE I :

Traitement local d'appoint antibactérien des affections limitées de la muqueuse buccale et de l'oropharynx.

ANNEXE II :

Mal de gorge peu intense, sans fièvre

Aphtes, petites plaies de la bouche

— Age minimal d'utilisation : 6 ans

— Durée d'utilisation limitée à 5 jours.

Formes pharmaceutiques

Voie orale, formes solides : pastilles, comprimés à sucer, pâtes à sucer.

Information (Annexe II)

Précautions d'emploi / mise en garde

médecin en cas de :

- signes de surinfection.
- lésions étendues.

Posologies :

	Dose unitaire maximale	Dose quotidienne maximale	Espacement usuel entre les prises
Tyrothricine	A 1 mg	12 mg	1 h
	E 1 mg	12 mg	1 h

Bacitracine	A 200 U	2 000 U	1 h
	E 200 U	1 200 U	1 h
A : adultes E : enfants de 6 à 15 ans			

Associations acceptées

- Lysozyme
- Anesthésiques locaux
- Vitamine C

ANNEXE II

ANTIBIOTIQUES D'ACTION LOCALE

— Ce médicament est une spécialité d'AUTOMEDICATION :

- il est destiné à l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans
- l'absence de guérison au bout de 5 jours de traitement impose de prendre un avis médical.

— EN CAS DE DOUTE, NE JAMAIS HESITER A FAIRE APPEL A VOTRE MEDECIN OU A VOTRE PHARMACIEN.

Indications

Ce médicament contient un antibactérien d'action locale :

Il est préconisé en cas :

- 1° de mal de gorge peu intense, sans fièvre,
- 2° d'aphtes, de petites plaies de la bouche.

Contre-indications :

ce médicament ne doit pas être utilisé

— En cas d'antécédent d'allergie aux antiseptiques de la classe ...

Précautions d'emploi / mise en garde

L'usage prolongé (plus de 5 jours) de ce médicament n'est pas souhaitable car il est susceptible de modifier l'équilibre microbien naturel de la bouche, de la gorge.

En cas de survenue :

- de fièvre
 - d'expectoration (crachats) purulente
 - d'une gêne à la déglutition des aliments
- comme en cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration au bout de 5 jours. **CONSULTEZ VOTRE MEDECIN.**

En cas :

- de lésions étendues,
- d'extension des lésions
- d'apparition de fièvre.

CONSULTEZ IMMEDIATEMENT VOTRE MEDECIN.

NE JAMAIS LAISSER A PORTEE DES ENFANTS.

7. — LYSOZYME

Indications

ANNEXE I :

Traitement local d'appoint antibactérien des affections limitées de la muqueuse buccale et de l'oropharynx.

ANNEXE II :

Mal de gorge peu intense, sans fièvre

Aphtes, petites plaies de la bouche

— Age minimal d'utilisation : 6 ans

— Durée d'utilisation limitée à 5 jours.

Formes pharmaceutiques

Voie orale et formes solides : pastilles, comprimés à sucer.

Information (Annexe II)

Précautions d'emploi / mise en garde

Recours au médecin en cas de :

- signes de surinfection,
- lésions étendues.

Posologies

	Dose unitaire maximale	Dose quotidienne maximale	Espacement minimal entre les prises
A	10 à 25 mg	300 mg	1 h
E	10 à 25 mg	300 mg	1 h
A : adultes E : enfant de 6 à 15 ans			

Associations acceptées

- Antibiotiques locaux
- Anuseptiques
- Anesthésiques locaux
- Vitamine C

ANNEXE II

LYSOZYME

- Ce médicament est une spécialité d'AUTOMEDICATION :
 - il est destiné à l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans
 - l'absence de guérison au bout de 5 jours de traitement impose de prendre un avis médical
- EN CAS DE DOUTE, NE JAMAIS HESITER A FAIRE APPEL A VOTRE MEDECIN OU A VOTRE PHARMACIEN.

Indications

Ce médicament contient du lysozyme

Il est préconisé en cas

- 1° de mal de gorge peu intense, sans fièvre,
- 2° d'aphtes, de petites plaies de la bouche.

Précautions d'emploi / mise en garde

- 1 — En cas de survenue :
 - de fièvre
 - d'expectoration (crachats) purulente
 - d'une gêne à la déglutition des aliments

comme en cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration au bout de 5 jours. CONSULTEZ VOTRE MEDECIN.

2. — En cas :

- de lésions étendues,
- d'extension des lésions
- d'apparition de fièvre.

CONSULTEZ IMMEDIATEMENT VOTRE MEDECIN.
NE JAMAIS LAISSER A PORTEE DES ENFANTS.

8. — ANESTHESIQUES LOCAUX

- 8.1. — chlorhydrate de lidocaïne
- 8.2. — chlorhydrate de tétracaïne
- 8.3. — alcool benzylique.

Indications

ANNEXE I :

Traitement local d'appoint antibactérien des affections limitées de la muqueuse buccale et de l'oropharynx.

ANNEXE II :

Mal de gorge peu intense, sans fièvre

Aphtes, petites plaies de la bouche

— Age minimal d'utilisation : 6 ans

— Durée d'utilisation limitée à 5 jours.

Formes pharmaceutiques

Voie orale :

- formes solides : pastilles, comprimés à sucer, pâte à sucer
- formes liquides (à l'exception des formes visqueuses) : collutoires en flacon pressurisé ou en flacon pulvérisateur avec valve doseuse.

Information (Annexe II)

Mise en garde :

- nécessité de respecter la posologie indiquée
 - possibilité de fausse route par anesthésie du carrefour oropharyngé ; notamment chez l'enfant
 - possibilité de retentissement neurologique et cardiovasculaire en cas de surconsommation
- Recours au médecin en cas de :
- signes de surinfection,
 - lésions étendues.

Posologies

Chlorhydrate de lidocaïne

Formes solides

	Dose unitaire maximale	Dose quotidienne maximale	Nombre max. de prises quotidiennes	Espacement minimal entre les prises
A	2 mg	16 mg	8	1 h
E 1	2 mg	8 mg	4	2 h

Formes liquides

	Dose unitaire maximale	Dose quotidienne maximale	Nombre max. de prises quotidiennes	Espacement minimal entre les prises
A	2 mg	16 mg	8	1 h
E 2	2 mg	8 mg	4	2 h
A = Adultes, E 1 = Enfants de 6 à 15 ans E 2 = Enfants de 12 à 15 ans				

Chlorhydrate de tétracaïne

Formes solides

	Dose unitaire maximale	Dose quotidienne maximale	Nombre max. de prises quotidiennes	Espacement minimal entre les prises
A	0,3 mg	2,4 mg	8	1 h
E 1	0,3 mg	1,2 mg	4	2 h

Formes liquides

	Dose unitaire maximale	Dose quotidienne maximale	Nombre max. de prises quotidiennes	Espacement minimal entre les prises
A	0,3 mg	1,8 mg	6	1 h
E 2	0,3 mg	0,9 mg	3	4 h
A = Adultes, E 1 = Enfants de 6 à 15 ans E 2 = Enfants de 12 à 15 ans				

Alcool benzylique

Formes solides

Formes liquides

	Dose unitaire maximale	Dose quotidienne maximale	Nombre maxi. de prises quotidiennes	Espacement minimal entre les prises
A	100 mg	1 600 mg	16	1 h
E	100 mg	800 mg	8	2 h
(A = Adultes, E = Enfants de 6 à 15 ans)				

Pour la forme liquide : concentration maximale 10 %.

Associations acceptées

- Antibiotiques locaux
- Antiseptiques
- Anesthésiques locaux
- Vitamine C

ANNEXE II

ANESTHESIQUES LOCAUX

- Ce médicament est une spécialité d'AUTOMEDICATION :
 - il est destiné à l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans
 - l'absence de guérison au bout de 5 jours de traitement impose de prendre un avis médical
- EN CAS DE DOUTE, NE JAMAIS HESITER A FAIRE APPEL A VOTRE MEDECIN OU A VOTRE PHARMACIEN.

Indications

Ce médicament est/contient un anesthésique local, (il soulage la douleur) . . .

Il est préconisé en cas :

- 1° de mal de gorge peu intense, sans fièvre,
- 2° d'aphtes, de petites plaies de la bouche.

Contre-indications:

ce médicament ne doit pas être utilisé en cas

- d'antécédent d'allergie ou d'intolérance aux anesthésiques locaux.

Précautions d'emploi / mise en garde

- Respecter la posologie (nombre de pastilles, tablettes) indiquée : pris en quantité importante, ce médicament, en passant dans la circulation sanguine est susceptible de retentir sur le système nerveux avec possibilité de convulsions et sur le coeur.
- Eviter l'usage avant les repas, l'anesthésie provoquée par ce médicament est susceptible de favoriser les fausses routes lors de déglutition des aliments, en particulier chez l'enfant.

1. — En cas de survenue :

- de fièvre
- d'une gêne à la déglutition des aliments
- d'expectoration (crachats) purulente

comme en cas d'aggravation ou d'absence d'amélioration au bout de 5 jours. CONSULTEZ VOTRE MEDECIN.

2. — En cas :

- de lésions étendues,
- d'extension des lésions
- d'apparition de fièvre.

CONSULTEZ IMMEDIATEMENT VOTRE MEDECIN.
NE JAMAIS LAISSER A PORTEE DES ENFANTS.

Effets non souhaités du médicament

COMME TOUT PRODUIT ACTIF, CE MEDICAMENT, PEUT, CHEZ CERTAINES PERSONNES, ENTRAINER DES EFFETS PLUS OU MOINS GENANTS :

- éruptions cutanées : dans ce cas, arrêtez le traitement
- possibilité d'engourdissement passager de la langue
- en cas de fausse route : toux au cours d'un repas avec impression d'«avalé de travers». Il est conseillé d'interrompre le traitement et de demander avis à un médecin.

9. — ACIDE ASCORBIQUE

- Uniquement en association (formes orales solides) avec :

- antibiotiques locaux
- antiseptiques
- lysozyme
- anesthésiques locaux.

Propriétés / Indications

ANNEXE I :

Dans la rubrique "propriétés" : utilisé comme adjuvant antiasthénique.

ANNEXE II :

Dans la rubrique indication (après l'indication principale) : la vitamine C présente dans ce médicament est utilisée contre la fatigue accompagnant votre affection.

Posologies

	Dose unitaire	Dose quotidienne maximale
A	100 mg	1 000 mg
E	90 mg	500 mg
A : Adultes E : Enfants de 6 à 15 ans.		

- **ANNEXE 3/** Article L.601 du Code de la Santé Publique.

ments pharmaceutiques d'une entreprise, la désignation d'un pharmacien délégué n'est pas obligatoire dans cet établissement.

Les pharmaciens responsables et les pharmaciens délégués doivent justifier d'une expérience pratique appropriée dont la durée et le contenu sont fixés par décret en Conseil d'Etat.

Article L. 596-1

L. 92-1279 du 8 déc. 1992 (J.O. du 11 déc. 1992)

Des organismes à but non lucratif et à vocation humanitaire agréés par l'autorité administrative, après avis du conseil central compétent de l'ordre national des pharmaciens, peuvent comporter un établissement pharmaceutique, dont ils sont propriétaires, qui distribue en gros des médicaments, fabriqués en conformité avec les normes visées à l'article L. 600, à des organismes similaires ayant la même vocation en France ou dans un Etat de la Communauté économique européenne, ou qui les exporte aux mêmes fins humanitaires dans un Etat non membre de ladite Communauté en vue de leur distribution et dispensation sans but lucratif. Le pharmacien responsable de l'établissement doit participer à la direction générale de l'organisme propriétaire.

Un décret en Conseil d'Etat précise les modalités d'application du présent article et les adaptations qui pourront être apportées, en ce qui concerne ces établissements pharmaceutiques, aux troisième, quatrième et cinquième alinéas de l'article L. 596.

Article L. 596-2

L. 92-1279 du 8 déc. 1992 (J.O. du 11 déc. 1992)
et L. 94-43 du 18 janv. 1994 (J.O. du 19 janv. 1994)

Les médicaments inutilisés ne peuvent être collectés auprès du public que par des organismes à but non lucratif ou des collectivités publiques sous la responsabilité d'un pharmacien, par les pharmacies à usage intérieur définies à l'article L. 595-1 ou par les officines de pharmacie.

Les médicaments ainsi collectés peuvent être mis gratuitement à la disposition de populations démunies par des organismes à but non lucratif, sous la responsabilité d'un pharmacien.

Un décret en Conseil d'Etat précise les conditions d'application du présent article.

Article L. 596-3

L. 94-43 du 18 janv. 1994 (J.O. du 19 janv. 1994)

Les dispositions de l'article L. 596, à l'exclusion de celles du deuxième alinéa, s'appliquent aux établissements de ravitaillement sanitaire du service de santé des armées chargés de l'importation, l'exportation et la distribution en gros de médicaments, produits et objets mentionnés à l'article L. 512, ainsi qu'à la Pharmacie centrale des armées. Les médicaments, visés à l'article précité, fabriqués dans cet établissement sont soumis aux dispositions de l'article L. 601, à l'exclusion de ceux nécessaires aux besoins spécifiques des armées et destinés à pallier l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée.

Un décret en Conseil d'Etat précise les modalités d'application du présent article et les adaptations qui pourront être apportées en ce qui concerne ces établissements pharmaceutiques aux troisième, quatrième et cinquième alinéas de l'article L. 596.

Article L. 597

Ord. 59-250 du 4 févr. 1959 (J.O. du 8 févr. 1959)

Par dérogation aux dispositions de l'article précédent et à celles de l'article L. 512, l'Institut Pasteur demeure habilité à assurer, conformément à ses statuts, la préparation et la distribution des virus atténués ou non, sérums thérapeutiques, toxines modifiées ou non, et en général des divers produits d'origine microbienne non chimique-

ment définis pouvant servir, sous une forme quelconque, au diagnostic, à la prophylaxie ou à la thérapeutique, ainsi que les allergènes.

Article L. 598

L. 92-1279 du 8 déc. 1992 (J.O. du 11 déc. 1992)
et L. 94-43 du 18 janv. 1994 (J.O. du 19 janv. 1994)

L'ouverture d'un établissement pharmaceutique est subordonnée à une autorisation délivrée par l'Agence du médicament lorsqu'il s'agit d'un établissement pharmaceutique se livrant à la fabrication, l'exploitation, l'exportation ou à l'importation des médicaments, des générateurs, trousseaux ou précurseurs mentionnés au 3° de l'article L. 512 et des produits mentionnés à l'article L. 658-11, et par le ministre chargé de la santé pour les autres établissements pharmaceutiques. Lorsqu'un établissement pharmaceutique se livre exclusivement à l'exportation de ces médicaments, générateurs, trousseaux, précurseurs ou produits, cette autorisation est délivrée par le ministre chargé de la santé. Cette autorisation peut, après mise en demeure, être suspendue ou retirée en cas d'infraction aux dispositions du présent livre. Les modalités d'octroi, de suspension ou de retrait de cette autorisation sont définies par décret en Conseil d'Etat.

Toute modification des éléments figurant dans l'autorisation initiale doit faire l'objet d'une nouvelle autorisation préalable.

Article L. 599

L. 92-1279 du 8 déc. 1992 (J.O. du 11 déc. 1992)

Le pharmacien responsable et les pharmaciens délégués doivent exercer personnellement leur profession.

Ils doivent se faire assister et, en cas d'absence temporaire ou s'ils font l'objet d'une interdiction d'exercer, se faire remplacer dans des conditions fixées par décret en Conseil d'Etat.

En cas de décès du pharmacien propriétaire d'un établissement pharmaceutique, le délai pendant lequel son conjoint ou ses héritiers peuvent faire gérer l'établissement par un pharmacien autorisé à cet effet par le représentant de l'Etat dans la région ne peut excéder deux ans. Les conditions de cette gérance sont fixées par décret en Conseil d'Etat.

Article L. 600

L. 92-1279 du 8 déc. 1992 (J.O. du 11 déc. 1992)

La fabrication, l'importation et la distribution en gros de médicaments et des produits mentionnés à l'article L. 658-11 doivent être réalisées en conformité avec les bonnes pratiques dont les principes sont définis par arrêtés du ministre chargé de la santé.

SECTION II

DES MEDICAMENTS

ET PRODUITS SOUMIS A AUTORISATION

Article L. 601

Ord. 67-827 du 23 sept. 1967 (J.O. du 28 sept. 1967)
L. 92-1279 du 8 déc. 1992 (J.O. du 11 déc. 1992)
et L. 94-43 du 18 janv. 1994 (J.O. du 19 janv. 1994)

Toute spécialité pharmaceutique ou tout autre médicament fabriqué industriellement ainsi que tout générateur, trousse ou précurseur doit faire l'objet, avant sa commercialisation ou sa distribution à titre gratuit, en gros ou au détail, d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'Agence du médicament.

Cette autorisation peut être assortie de conditions adéquates. Elle n'est accordée que lorsque le fabricant justifie :

1/ Qu'il a fait procéder à la vérification de l'innocuité du produit dans des conditions normales d'emploi et de son intérêt thérapeutique, ainsi qu'à son analyse qualitative et quantitative ;

2/ Qu'il dispose effectivement d'une méthode de fabrication et

de procédés de contrôle de nature à garantir la qualité du produit au stade de la fabrication en série.

Cette autorisation est délivrée pour une durée de cinq ans ; elle est ensuite renouvelable par période quinquennale.

Elle peut être suspendue ou supprimée par l'Agence du médicament.

L'accomplissement des formalités prévues au présent article n'a pas pour effet d'exonérer le fabricant ou, s'il est distinct, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de la responsabilité que l'un ou l'autre peut encourir dans les conditions du droit commun en raison de la fabrication ou de la mise sur le marché d'une spécialité.

Article L. 601-1

L. 90-86 du 23 janv. 1990 (J.O. du 25 janv. 1990)

Tout médicament destiné à la réalisation de préparations magistrales à l'officine et caractérisé par une dénomination spéciale est soumis aux dispositions de la présente section.

Article L. 601-2

L. 92-1279 du 8 déc. 1992 (J.O. du 11 déc. 1992)

Les dispositions de l'article L. 601 ne font pas obstacle à l'utilisation, à titre exceptionnel, de certains médicaments lorsque ceux-ci :

— sont destinés à traiter des pathologies graves, alors qu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique, dès lors que leur efficacité est fortement présumée au vu des résultats d'essais thérapeutiques auxquels il a été procédé en vue du dépôt d'une demande d'autorisation de mise sur le marché ;

— sont destinés à des patients atteints de maladies rares et dès lors qu'il n'existe aucun médicament déjà autorisé au sens de l'article L. 601 et susceptible de se substituer à eux ;

— sont importés en vue de leur prescription à des malades nommément désignés, sous la responsabilité de leur médecin traitant, dès lors qu'ils sont autorisés à l'étranger.

L'utilisation de ces médicaments est autorisée, pour une durée limitée, par l'Agence du médicament, avec l'accord préalable du titulaire des droits d'exploitation du médicament dans le cas prévu au deuxième alinéa du présent article ou à la demande du médecin traitant dans le cas prévu au quatrième alinéa. Cette autorisation peut être suspendue ou retirée si les conditions prévues au présent article ne sont plus remplies ou pour des motifs de santé publique.

Un décret en Conseil d'Etat fixe les conditions d'octroi, de suspension ou de retrait de cette autorisation.

Article L. 601-3

L. 94-43 du 18 janv. 1994 (J.O. du 19 janv. 1994)

Par dérogation aux dispositions de l'article L. 601, ne sont pas soumis à l'autorisation de mise sur le marché prévue audit article les médicaments homéopathiques qui satisfont à toutes les conditions énumérées ci-dessous :

1° Administration par voie orale ou externe ;

2° Absence d'indication thérapeutique particulière sur l'étiquetage ou dans toute information relative au médicament ;

3° Degré de dilution garantissant l'innocuité du médicament ; en particulier, le médicament ne peut contenir ni plus d'une partie par 10 000 de la teinture mère, ni plus d'un centième de la plus petite dose utilisée éventuellement en allopathie, pour les principes actifs dont la présence dans un médicament allopathique entraîne l'obligation de présenter une prescription médicale.

Toutefois, ces médicaments homéopathiques doivent faire l'objet, avant leur commercialisation ou leur distribution à titre gratuit ou onéreux, en gros ou au détail, d'un enregistrement auprès de l'Agence du médicament. Cet enregistrement peut être refusé, suspendu ou supprimé si les conditions prévues au présent article ne sont pas

remplies ou en cas de danger pour la santé publique.

L'enregistrement précise la classification en matière de délivrance du médicament.

Article L. 601-4

L. 94-43 du 18 janv. 1994 (J.O. du 19 janv. 1994)

Les médicaments homéopathiques ne correspondant pas aux voies d'administration visées à l'article L. 601-3, notamment ceux administrés par voie injectable sous-cutanée, peuvent faire l'objet d'un enregistrement selon des règles particulières.

Article L. 601-5

L. 94-43 du 18 janv. 1994 (J.O. du 19 janv. 1994)

L'enregistrement prévu aux articles L. 601-3 et L. 601-4 peut couvrir une série de médicaments homéopathiques obtenus à partir de la ou des mêmes souches homéopathiques.

La demande d'enregistrement doit être accompagnée de documents permettant de démontrer la qualité et l'homogénéité des lots de fabrication de ces médicaments homéopathiques.

Article L. 602

L. 77-1467 du 30 déc. 1977 (J.O. du 31 déc. 1977)

et L. 93-5 du 4 janv. 1993 (J.O. du 5 janv. 1993)

Toute demande d'autorisation de mise sur le marché doit être accompagnée du versement d'un droit progressif dont le montant sera fixé par décret dans la limite de 100 000 F.

Son montant est versé à l'Agence du médicament.

Les dispositions du III de l'article L. 602-3 sont applicables à ce droit.

Article L. 602-1

L. 77-1467 du 30 déc. 1977 (J.O. du 31 déc. 1977)

L. 92-1279 du 8 déc. 1992 (J.O. du 11 déc. 1992)

et L. 93-5 du 4 janv. 1993 (J.O. du 5 janv. 1993)

Les médicaments et produits bénéficiaires d'une autorisation du ministre chargé de la santé publique sont frappés d'une taxe annuelle perçue au profit de l'Agence du médicament.

Article L. 602-2

L. 77-1467 du 30 déc. 1977 (J.O. du 31 déc. 1977)

et L. 92-1279 du 8 déc. 1992 (J.O. du 11 déc. 1992)

I. - La taxe annuelle prévue à l'article précédent est fixée par décret dans la limite de 20 000 F par médicaments et produits bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché. Elle est due par le titulaire de cette autorisation.

II. - La taxe n'est pas exigible pour les médicaments ou produits dont les ventes, à l'exclusion des ventes à l'exportation, n'ont pas atteint, au cours de l'année civile précédente, un montant hors taxe de 500 000 F.

III. - Lorsqu'un médicament et produit est présenté en plusieurs conditionnements d'une contenance différente, c'est le montant total des ventes du médicament ou produit, sous ses différents conditionnements, qui doit être retenu pour l'application des dispositions précédentes.

IV. - En ce qui concerne les médicaments ou produits à base de préparations homéopathiques ou d'allergènes, la taxe est perçue une seule fois pour une même famille de produits ; dans ce cas, le montant annuel des ventes à prendre en considération est celui qui est réalisé pour l'ensemble des produits de la même famille.

Article L. 602-3

L. 77-1467 du 30 déc. 1977 (J.O. du 31 déc. 1977)

L. 92-1279 du 8 déc. 1992 (J.O. du 11 déc. 1992)

- **ANNEXE 4/** Loi n°94-43 du 18 Janvier 1994, relative à la Santé Publique et à la Protection Sociale.

LOIS

LOI n° 94-43 du 18 janvier 1994 relative à la santé publique et à la protection sociale (1)

NGR SPS.Y9300136L

L'Assemblée nationale et le Sénat ont adopté.

Vu la décision du Conseil constitutionnel n° 93-332 DC du 13 janvier 1994.

Le Président de la République promulgue la loi dont la teneur suit

TITRE I^{er}

DISPOSITIONS RELATIVES A LA SANTE PUBLIQUE

CHAPITRE I^{er}

Lutte contre la tuberculose

Art 1^{er} - I - Dans le titre I^{er} du livre III du code de la santé publique, les articles L. 214, L. 216, L. 217-1 à

L. 217-3, L. 220 à L. 224, la section III du chapitre I^{er}, les sections I à V du chapitre II, le chapitre III à l'exception de l'article L. 247 et le chapitre IV sont ou demeurent abrogés.

II. - Le chapitre I^{er} du titre I^{er} du livre III du code de la santé publique est constitué par les articles L. 215 à L. 219, tels qu'ils résultent du présent article.

III. - Les articles L. 217, L. 218, L. 219 et L. 247 du code de la santé publique deviennent respectivement les articles L. 216, L. 217, L. 218 et L. 219.

IV. - L'article L. 215 du code de la santé publique est ainsi rédigé :

« Art. L. 215. - La vaccination par le vaccin antituberculeux B.C.G. est obligatoire, sauf contre-indications médicales reconnues, à des âges déterminés et en fonction du milieu de vie ou des risques que font encourir certaines activités.

« Les personnes titulaires de l'autorité parentale ou qui ont la charge de la tutelle de mineurs sont tenues personnellement à l'exécution de cette obligation.

« Les modalités d'application du présent article sont définies par décret en Conseil d'Etat pris après avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France. »

V. – L'article L. 216 du code de la santé publique, tel qu'il résulte du III du présent article, est ainsi rédigé :

« Art. L. 216. – La vaccination dispensée dans les services de vaccination de la population civile par le vaccin antituberculeux B.C.G. est gratuite.

« Les personnes soumises à la vaccination obligatoire conservent la faculté de se faire vacciner dans des conditions tarifaires de droit commun en dehors de ces services. »

VI. – Dans l'article L. 217 du code de la santé publique, tel qu'il résulte du paragraphe III du présent article, les mots : « dont il a la garde ou la tutelle » sont remplacés par les mots : « sur lesquels il exerce l'autorité parentale ou dont il assure la tutelle ».

VII. – Le début de l'article L. 218 du code de la santé publique, tel qu'il résulte du paragraphe III du présent article, est ainsi rédigé :

« Les dispensaires antituberculeux et les services de vaccination de la population civile par le vaccin antituberculeux B.C.G. concourent, dans le cadre du département, à la prophylaxie... » (le reste sans changement.)

VIII. – Il est inséré, dans le chapitre II du titre I^{er} du livre III du code de la santé publique, un nouvel article L. 220 ainsi rédigé :

« Art. L. 220. – Sous réserve de certaines conditions techniques de fonctionnement, les dispensaires antituberculeux sont habilités à assurer, à titre gratuit, le suivi médical et la délivrance de médicaments antituberculeux prescrits par un médecin.

« Les dépenses y afférentes sont prises en charge, pour les assureurs sociaux, par les organismes d'assurance maladie dont ils relèvent et, pour les bénéficiaires de l'aide médicale, par le département ou l'Etat dans les conditions fixées par le titre III bis et l'article 186 du code de la famille et de l'aide sociale et, le cas échéant, selon les modalités prévues à l'article L. 182-1 du code de la sécurité sociale.

« Un décret fixe les modalités d'application du présent article, relatives notamment aux conditions dans lesquelles sont délivrés ces médicaments »

CHAPITRE II

Soins en milieu pénitentiaire et protection sociale des détenus

Art. 2 – L'article L. 711-3 du code de la santé publique est complété par un alinéa ainsi rédigé :

« Le service public hospitalier assure, dans des conditions fixées par voie réglementaire, les examens de diagnostic et les soins dispensés aux détenus en milieu pénitentiaire et, si nécessaire, en milieu hospitalier. Il concourt, dans les mêmes conditions, aux actions de prévention et d'éducation pour la santé organisées dans les établissements pénitentiaires »

Art. 3 – La sous-section I de la section 9 du chapitre I^{er} du titre VIII du livre III du code de la sécurité sociale est ainsi rédigée :

Sous-section I

Assurances maladie et maternité

« Art. L. 381-30 – Les détenus sont affiliés obligatoirement aux assurances maladie et maternité du régime général à compter de la date de leur incarcération

« Les condamnés bénéficiant d'une mesure de semi-liberté ou de placement à l'extérieur en application de l'article 723 du code de procédure pénale qui exercent une activité professionnelle dans les mêmes conditions que les travailleurs libres sont affiliés au régime d'assurance maladie et maternité dont ils relèvent au titre de cette activité. Toutefois, les intéressés sont affiliés au régime général lorsqu'ils ne remplissent pas les conditions leur permettant de

bénéficier des prestations des assurances maladie et maternité du régime dont ils relèvent au titre de leur activité.

« Les dispositions de l'article L. 115-6 ne sont pas applicables aux détenus.

« Une participation peut être demandée, lorsqu'ils disposent de ressources suffisantes, aux détenus assurés en vertu du premier alinéa ou à leurs ayants droit.

« Les conditions d'application du présent article sont déterminées par décret en Conseil d'Etat.

« Art. L. 381-30-1. – Durant leur incarcération, les détenus affiliés en application de l'article L. 381-30 bénéficient pour eux-mêmes et, sous réserve de l'article L. 161-25-2, pour leurs ayants droit des prestations en nature des assurances maladie et maternité.

« Toutefois, les détenus de nationalité étrangère qui ne remplissent pas les conditions prévues à l'article L. 115-6 ne bénéficient que pour eux-mêmes des prestations en nature des assurances maladie et maternité.

« Les dispositions de l'article L. 161-13 ne sont pas applicables aux détenus de nationalité étrangère et à leurs ayants droit qui ne satisfont pas aux conditions prévues par les articles L. 161-25-1 et L. 161-25-2.

« Art. L. 381-30-2. – L'Etat est redevable d'une cotisation pour chaque détenu affilié en application de l'article L. 381-30. Cette cotisation est calculée sur la base d'une assiette forfaitaire et d'un taux déterminés par décret en tenant compte de l'évolution des dépenses de santé de la population carcérale.

« Art. L. 381-30-3. – Les cotisations dues par l'Etat en application de l'article L. 381-30-2 font l'objet d'un versement global à l'Agence centrale des organismes de sécurité sociale, dont le montant est calculé et acquitté selon des modalités déterminées par décret en Conseil d'Etat.

« Art. L. 381-30-4. – La rémunération versée aux détenus qui exécutent un travail pénal est soumise à cotisations patronale et salariale d'assurance maladie et maternité dans des conditions et selon des modalités fixées par décret en Conseil d'Etat. Les obligations de l'employeur sont assumées par l'administration pénitentiaire.

« Art. L. 381-30-5. – I. – La part des dépenses prises en charge par les régimes d'assurance maladie afférente aux soins dispensés aux détenus, soit en milieu hospitalier, soit en milieu pénitentiaire, par un établissement de santé en application du dernier alinéa de l'article L. 711-3 du code de la santé publique est financée par la dotation globale versée à cet établissement en application de l'article L. 174-1.

« Cette part est financée hors taux directeur, en fonction des dépenses de fonctionnement et d'investissement constatées et de leur évolution prévisible, selon des modalités déterminées par décret.

« II. – L'Etat verse à l'établissement de santé le montant du forfait journalier institué par l'article L. 174-4 ainsi que la part des dépenses de soins non prise en charge par l'assurance maladie dans la limite des tarifs servant de base au calcul des prestations.

« Art. L. 381-30-6. – L'Etat prend en charge :

« 1^{re} Les dépenses afférentes aux actions de prévention et d'éducation pour la santé engagées par l'établissement de santé, sous réserve de celles qui sont prises en charge par d'autres personnes morales de droit public ou privé, et notamment par le département, en application de l'article 37 de la loi n° 83-663 du 22 juillet 1983 complétant la loi n° 83-8 du 7 janvier 1983 relative à la répartition de compétences entre les communes, les départements, les régions et l'Etat ;

« 2^e Les frais de transport du personnel hospitalier, des produits et petits matériels à usage médical et des produits pharmaceutiques ;

« 3^e Les frais d'aménagement des locaux spécialement prévus pour l'admission des détenus dans les établissements de santé et dans les établissements pénitentiaires. »

Art. 4. – Par dérogation aux dispositions de l'article L. 381-30-1 du code de la sécurité sociale, les détenus

nus incarcérés dans les établissements pénitentiaires à l'intérieur desquels le service public hospitalier, à titre transitoire, n'assure pas encore les soins, et notamment les établissements pénitentiaires, dont le fonctionnement est régi par une convention mentionnée à l'article 2 de la loi n° 87-432 du 22 juin 1987 relative au service public pénitentiaire, ne bénéficient des prestations en nature d'assurance maladie et maternité qu'en cas d'admission dans les établissements de santé.

Dans ce cas, la cotisation due par l'Etat en application de l'article L. 381-30-2 du code de la sécurité sociale est mino-
rée d'un pourcentage fixé par le décret mentionné au même article.

Art. 5. - L'article L. 161-12 du code de la sécurité sociale est abrogé.

Art. 6. - I. - Les personnels infirmiers fonctionnaires régis par le décret n° 90-230 du 14 mars 1990, en fonctions dans les services extérieurs de l'administration pénitentiaire à la date de la prise en charge effective par les établissements publics de santé associés au dispositif de soins en milieu pénitentiaire des obligations de service public mentionnées au dernier alinéa de l'article L. 711-3 du code de la santé publique, sont détachés auprès desdits établissements dans l'un des corps des personnels infirmiers de la fonction publique hospitalière s'ils remplissent les conditions d'accès audit corps.

II. - Dans un délai d'un an à compter de la date mentionnée au I ci-dessus, les personnels pourront opter pour leur intégration dans l'un des corps précités, dans des conditions fixées par décret en Conseil d'Etat. Les services accomplis dans le corps des infirmiers des services extérieurs de l'administration pénitentiaire sont considérés comme services effectifs accomplis dans les établissements publics de santé. Les agents qui n'auront pas fait valoir leur droit à cette intégration pourront la demander dans l'un des autres corps d'infirmiers relevant de la fonction publique d'Etat.

III. - Les personnels infirmiers régis par la convention collective de la Croix-Rouge en fonctions à la date de la prise en charge mentionnée au I ci-dessus dans les services extérieurs de l'administration pénitentiaire sont mis à la disposition des établissements publics de santé associés au dispositif de soins en milieu pénitentiaire pour une période ne pouvant excéder la date d'expiration de la convention passée entre le ministère de la justice et la Croix-Rouge.

Les établissements publics de santé associés au dispositif de soins en milieu pénitentiaire peuvent maintenir et prendre à leur charge après son expiration les obligations résultant de la convention passée entre le ministère de la justice et la Croix-Rouge.

Art. 7. - Les dispositions des articles 2 à 6 entrent en vigueur le 1^{er} janvier 1994.

CHAPITRE III

Transposition de directives européennes relatives à la publicité pour les médicaments à usage humain, aux médicaments homéopathiques à usage humain, aux dispositifs médicaux, à l'exercice de la pharmacie et à la prévention du tabagisme

Section 1

Publicité pour les médicaments et certains produits à usage humain

Art. 8. - Au livre V du code de la santé publique, le chapitre IV du titre I^{er} est ainsi modifié :

I. - L'article L. 551 est ainsi rédigé :

« Art. L. 551. - On entend par publicité pour les médicaments à usage humain toute forme d'information, y compris le démarchage, de prospection ou d'incitation qui vise à promouvoir la prescription, la délivrance, la vente ou la consommation de ces médicaments, à l'exception de l'information dispensée, dans le cadre de leurs fonctions, par les pharmaciens gérant une pharmacie à usage intérieur.

« Ne sont pas inclus dans le champ de cette définition :

« - la correspondance, accompagnée le cas échéant de tout document non publicitaire, nécessaire pour répondre à une question précise sur un médicament particulier ;

« - les informations concrètes et les documents de référence relatifs, par exemple, aux changements d'emballages, aux mises en garde concernant les effets indésirables dans le cadre de la pharmacovigilance, ainsi qu'aux catalogues de ventes et listes de prix s'il n'y figure aucune information sur le médicament ;

« - les informations relatives à la santé humaine ou à des maladies humaines, pour autant qu'il n'y ait pas de référence même indirecte à un médicament. »

II. - Sont insérés, après l'article L. 551, les articles L. 551-1 à L. 551-11 ainsi rédigés :

« Art. L. 551-1. - La publicité définie à l'article L. 551 ne doit pas être trompeuse ni porter atteinte à la protection de la santé publique. Elle doit présenter le médicament ou produit de façon objective et favoriser son bon usage.

« Elle doit respecter les dispositions de l'autorisation de mise sur le marché.

« Art. L. 551-2. - Seuls peuvent faire l'objet d'une publicité les médicaments pour lesquels ont été obtenus l'autorisation de mise sur le marché mentionnée à l'article L. 601 ou l'enregistrement mentionné à l'article L. 601-3.

« Art. L. 551-3. - La publicité auprès du public pour un médicament n'est admise qu'à la condition que ce médicament ne soit pas soumis à prescription médicale, qu'il ne soit pas remboursable par les régimes obligatoires d'assurance maladie et que l'autorisation de mise sur le marché ou l'enregistrement ne comporte pas de restrictions en matière de publicité auprès du public en raison d'un risque possible pour la santé publique.

« Toutefois, les campagnes publicitaires pour des vaccins ou les médicaments visés à l'article 17 de la loi n° 76-616 du 9 juillet 1976 relative à la lutte contre le tabagisme peuvent s'adresser au public.

« La publicité auprès du public pour un médicament est nécessairement accompagnée d'un message de prudence et de renvoi à la consultation d'un médecin en cas de persistance des symptômes.

« Art. L. 551-4. - Les indications thérapeutiques dont la mention dans la publicité auprès du public est interdite sont déterminées par un arrêté du ministre chargé de la santé pris sur proposition de l'Agence du médicament.

« Art. L. 551-5. - La publicité auprès du public pour un médicament mentionné à l'article L. 551-3 ainsi que les campagnes publicitaires auprès du public pour les vaccinations sont soumises à une autorisation préalable de l'Agence du médicament dénommée visa de publicité.

« Ce visa est délivré pour une durée qui ne peut excéder la durée de l'autorisation de mise sur le marché pour les médicaments soumis à cette autorisation.

« En cas de méconnaissance des dispositions de l'article L. 551-1 ou de l'article L. 551-4, le visa peut être suspendu en cas d'urgence ou retiré par décision motivée de l'agence.

« Les conditions d'octroi, de suspension ou de retrait du visa de publicité sont définies par décret en Conseil d'Etat.

« Art. L. 551-6. - La publicité pour un médicament auprès des professionnels de santé habilités à prescrire ou à dispenser des médicaments ou à les utiliser dans l'exercice de leur art doit faire l'objet dans les huit jours suivant sa diffusion d'un dépôt auprès de l'Agence du médicament.

« En cas de méconnaissance des dispositions des articles L. 551-1 et L. 551-2, l'agence peut :

« a) Ordonner la suspension de la publicité ;

« b) Exiger qu'elle soit modifiée ;

« c) L'interdire et éventuellement exiger la diffusion d'un rectificatif.

« Les conditions d'application du présent article sont définies par décret en Conseil d'Etat.

« Art. L. 551-7. – Les personnes qui font de l'information par démarchage ou de la prospection pour des médicaments doivent posséder des connaissances scientifiques suffisantes attestées par des diplômes, titres ou certificats figurant sur une liste établie par l'autorité administrative.

« Les employeurs des salariés mentionnés au premier alinéa doivent veiller en outre à l'actualisation des connaissances de ceux-ci.

« Ils doivent leur donner instruction de rapporter à l'entreprise toutes les informations relatives à l'utilisation des médicaments dont ils assurent la publicité, en particulier en ce qui concerne les effets indésirables qui sont portés à leur connaissance par les personnes visitées.

« Art. L. 551-8. – Des échantillons gratuits ne peuvent être remis qu'aux personnes habilitées à prescrire ou à dispenser des médicaments dans le cadre des pharmacies à usage intérieur, sur leur demande et dans des conditions définies par décret en Conseil d'Etat.

« Aucun échantillon de médicaments contenant des substances classées comme psychotropes ou stupéfiants, ou auxquels la réglementation des stupéfiants est appliquée en tout ou partie, ne peut être remis.

« La remise d'échantillons de médicaments est interdite dans les enceintes accessibles au public à l'occasion de congrès médicaux ou pharmaceutiques.

« Les échantillons doivent être identiques aux spécialités pharmaceutiques concernées et porter la mention : "échantillon gratuit".

« Dans le cadre de la promotion des médicaments auprès des personnes habilitées à les prescrire ou à les délivrer, il est interdit d'octroyer, d'offrir ou de promettre à ces personnes une prime, un avantage pécuniaire ou un avantage en nature, à moins que ceux-ci ne soient de valeur négligeable.

« Art. L. 551-9. – Les dispositions des articles L. 551-1, L. 551-2, du premier alinéa de l'article L. 551-3, des articles L. 551-4, L. 551-5, L. 551-6 et L. 551-7 sont applicables à la publicité pour les produits mentionnés à l'article L. 658-11, pour les générateurs, trousses et précurseurs et pour les produits et objets contraceptifs autres que les médicaments mentionnés dans la loi n° 67-1176 du 28 décembre 1967 relative à la régulation des naissances.

« Toutefois, seules les dispositions des articles L. 551-1, L. 551-5 et L. 551-6 sont applicables à la publicité pour les préservatifs.

« Art. L. 551-10. – La publicité pour les produits autres que les médicaments présentés comme favorisant le diagnostic, la prévention ou le traitement des maladies, des affections relevant de la pathologie chirurgicale et des dérèglements physiologiques, le diagnostic ou la modification de l'état physique ou physiologique, la restauration, la correction ou la modification des fonctions organiques est soumise aux dispositions des articles L. 551-1 (premier alinéa), L. 551-5 et L. 551-6, l'autorité compétente étant, dans ce cas, le ministre chargé de la santé.

« Art. L. 551-11. – La publicité en faveur des officines de pharmacie ainsi que celle en faveur des entreprises et établissements pharmaceutiques ne peut être faite que dans les conditions prévues par un décret en Conseil d'Etat. »

Art. 9. – 1. – Dans le second alinéa de l'article L. 365-1 du code de la santé publique, les mots « de l'ordre des médecins » sont remplacés par les mots « de l'ordre compétent ».

II. – Ce même article est complété par trois alinéas ainsi rédigés :

« Il ne s'applique pas non plus à l'hospitalité offerte, de manière directe ou indirecte, lors de manifestations de promotion ou lors de manifestations à caractère exclusivement professionnel et scientifique lorsqu'elle est prévue par convention passée entre l'entreprise et le professionnel de santé et soumise pour avis au conseil départemental de

l'ordre compétent avant sa mise en application, et que cette hospitalité est d'un niveau raisonnable, reste accessoire par rapport à l'objectif principal de la réunion et n'est pas étendue à des personnes autres que les professionnels directement concernés.

« Les conventions mentionnées aux deuxième et troisième alinéas du présent article sont transmises aux instances ordinales par l'entreprise. Lorsque leur champ d'application est interdépartemental ou national, elles sont soumises pour avis au conseil national de l'ordre compétent, au lieu et place des instances départementales, avant leur mise en application.

« Les dispositions du présent article ne sauraient ni soumettre à convention les relations normales de travail, ni interdire le financement des actions de formation médicale continue. »

Art. 10. – Le premier alinéa de l'article L. 556 du code de la santé publique est ainsi rédigé :

« Toute infraction aux dispositions des articles L. 551-1, L. 551-2, L. 551-3 (premier alinéa), L. 551-4 à L. 551-6, L. 551-8 à L. 551-11 et L. 552 est punie d'une amende de 250 000 F et en cas de récidive d'une amende de 500 000 F. »

Art. 11. – Par dérogation aux dispositions de l'article L. 551-7 du code de la santé publique, peuvent également exercer les activités définies au premier alinéa de cet article :

1° Les personnes qui ont exercé de telles activités pendant au moins trois ans dans les dix années précédant la promulgation de la présente loi ;

2° Les personnes autres que celles mentionnées au 1° qui exercent ces activités à la date de promulgation de la présente loi, à condition de satisfaire dans un délai de quatre ans à compter de la même date aux conditions fixées par le premier alinéa de l'article L. 551-7 précité ou à des conditions de formation définies par l'autorité administrative.

Section 2

Médicaments homéopathiques à usage humain

Art. 12. – Le livre V du code de la santé publique est ainsi modifié :

I. – L'article L. 511-1 est complété par un 11° ainsi rédigé :

« 11° Médicament homéopathique, tout médicament obtenu à partir de produits, substances ou compositions appelés souches homéopathiques, selon un procédé de fabrication homéopathique décrit par la pharmacopée européenne, la pharmacopée française ou, à défaut, par les pharmacopées utilisées de façon officielle dans un autre Etat membre de la Communauté européenne. Un médicament homéopathique peut aussi contenir plusieurs principes. »

II. – Après l'article L. 601-2, sont insérés les articles L. 601-3, L. 601-4 et L. 601-5 ainsi rédigés :

« Art. L. 601-3. – Par dérogation aux dispositions de l'article L. 601, ne sont pas soumis à l'autorisation de mise sur le marché prévue audit article les médicaments homéopathiques qui satisfont à toutes les conditions énumérées ci-dessous :

« 1° Administration par voie orale ou externe ;

« 2° Absence d'indication thérapeutique particulière sur l'étiquetage ou dans toute information relative au médicament ;

« 3° Degré de dilution garantissant l'innocuité du médicament ; en particulier, le médicament ne peut contenir ni plus d'une partie par 10 000 de la teinture mère, ni plus d'un centième de la plus petite dose utilisée éventuellement en allopathie, pour les principes actifs dont la présence dans un médicament allopathique entraîne l'obligation de présenter une prescription médicale.

« Toutefois, ces médicaments homéopathiques doivent faire l'objet, avant leur commercialisation ou leur distribu-

tion à titre gratuit ou onéreux, en gros ou au détail, d'un enregistrement auprès de l'Agence du médicament. Cet enregistrement peut être refusé, suspendu ou supprimé si les conditions prévues au présent article ne sont pas remplies ou en cas de danger pour la santé publique.

« L'enregistrement précise la classification en matière de délivrance du médicament.

« Art. L. 601-4. - Les médicaments homéopathiques ne correspondant pas aux voies d'administration visées à l'article L. 601-3, notamment ceux administrés par voie injectable sous-cutanée, peuvent faire l'objet d'un enregistrement selon des règles particulières.

« Art. L. 601-5. - L'enregistrement prévu aux articles L. 601-3 et L. 601-4 peut couvrir une série de médicaments homéopathiques obtenus à partir de la ou des mêmes souches homéopathiques.

« La demande d'enregistrement doit être accompagnée de documents permettant de démontrer la qualité et l'homogénéité des lots de fabrication de ces médicaments homéopathiques. »

III. - L'article L. 605 est ainsi modifié :

1° Au 3°, les mots : « une autorisation de mise sur le marché » sont remplacés par les mots : « une autorisation de mise sur le marché, ou un enregistrement de médicament homéopathique. »

2° Sont ajoutés un 12° et un 13° ainsi rédigés :

« 12° Les modalités de présentation des demandes tendant à obtenir l'enregistrement des médicaments homéopathiques prévu aux articles L. 601-3 et L. 601-4, la nature du dossier ainsi que les règles relatives à l'étiquetage et à la notice de ces médicaments ;

« 13° Les règles particulières applicables aux essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques des médicaments homéopathiques faisant l'objet d'une autorisation de mise sur le marché, en prenant en compte la spécificité du médicament homéopathique et un usage généralement lié à la tradition. »

Art. 13. - Le deuxième alinéa de l'article 17 de la loi n° 92-1477 du 31 décembre 1992 relative aux produits soumis à certaines restrictions de circulation et à la complémentarité entre les services de police, de gendarmerie et de douane est ainsi rédigé :

« L'autorisation de mise sur le marché prévue à l'article L. 601 du code de la santé publique ou l'enregistrement prévu aux articles L. 601-3 et L. 601-4 du même code valent autorisation au sens de l'alinéa précédent. »

Art. 14. - Les médicaments homéopathiques dont l'autorisation et la mise sur le marché ont eu lieu avant la date de promulgation de la présente loi doivent faire l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché ou d'enregistrement au plus tard le 31 décembre 1996.

A titre transitoire, ces médicaments homéopathiques peuvent continuer à être commercialisés jusqu'à la notification de la décision du directeur général de l'Agence du médicament sur cette demande.

Section 3

Exercice de la profession de pharmacien

Art. 15. - L'article L. 514 du code de la santé publique est ainsi rédigé :

« Art. L. 514. - I. - Nul ne peut exercer la profession de pharmacien s'il n'offre toutes garanties de moralité professionnelle et s'il ne réunit les conditions suivantes :

« 1° Etre titulaire du diplôme français d'Etat de docteur en pharmacie ou de pharmacien ou satisfaire aux conditions définies aux II, III ou IV ci-après ;

« 2° Etre de nationalité française, citoyen andorran, ressortissant de l'un des Etats membres de la Communauté européenne ou ressortissant d'un pays dans lequel les Français peuvent exercer la pharmacie lorsqu'ils sont titulaires du diplôme qui en ouvre l'exercice aux nationaux de ce pays ;

« 3° Etre inscrit à l'ordre des pharmaciens.

« II. - Le titulaire d'un diplôme, certificat ou autre titre de pharmacien délivré par l'un des Etats membres de la Communauté européenne autre que la France et répondant à l'ensemble des exigences minimales de formation prévues à l'article 2 de la directive 85/432/C.E.E. du 16 septembre 1985 visant à la coordination des dispositions législatives, réglementaires et administratives concernant certaines activités du domaine de la pharmacie peut exercer la pharmacie en France :

« 1° Si ce diplôme, titre ou certificat figure sur une liste établie conformément aux obligations communautaires par arrêté conjoint du ministre chargé de la santé et du ministre chargé des universités ;

« 2° Ou s'il est accompagné d'une attestation des autorités compétentes de l'Etat membre qui l'a délivré, certifiant qu'il sanctionne une formation répondant aux exigences énoncées ci-dessus et qu'il est assimilé dans cet Etat membre aux diplômes de la liste précitée.

« III. - Le titulaire d'un diplôme, certificat ou autre titre de pharmacien délivré par l'un des Etats membres de la Communauté européenne autre que la France sanctionnant une formation commencée avant le 1^{er} octobre 1987 et ne répondant pas à l'ensemble des exigences minimales de formation prévues au II ci-dessus peut exercer la pharmacie en France :

« 1° Si le diplôme, titre ou certificat figure sur la liste mentionnée au II ;

« 2° S'il est accompagné en outre d'une attestation d'un Etat membre certifiant que le titulaire du diplôme, certificat ou autre titre de pharmacien s'est consacré de façon effective et licite aux activités de pharmacien pendant au moins trois années consécutives au cours des cinq années précédant la délivrance de l'attestation.

« IV. - Le titulaire d'un diplôme, certificat ou autre titre de pharmacien sanctionnant une formation acquise sur le territoire de l'ancienne République démocratique allemande, commencée avant l'unification allemande et ne répondant pas à l'ensemble des exigences minimales de formation mentionnées au II ne peut exercer la pharmacie en France que si ce diplôme, titre ou certificat est accompagné d'une attestation des autorités allemandes compétentes certifiant :

« 1° Qu'il donne droit à l'exercice des activités de pharmacien sur tout le territoire de l'Allemagne, selon les mêmes conditions que le titre délivré par les autorités compétentes allemandes et figurant sur la liste mentionnée au II ;

« 2° Que son titulaire s'est consacré de façon effective et licite en Allemagne aux activités de pharmacien pendant au moins trois années consécutives au cours des cinq années précédant la délivrance de l'attestation.

« V. - Le ministre chargé de la santé constate que les diplômes, certificats et autres titres mentionnés aux II et III permettent l'exercice de la pharmacie en France. En cas de doute justifié, il peut exiger des autorités compétentes de l'Etat de délivrance une confirmation de leur authenticité. Il peut également exiger d'elles confirmation du fait que le bénéficiaire a rempli toutes les conditions de formation prévues au II.

« Les diplômes, certificats ou titres doivent être enregistrés sans frais à la préfecture.

« Les diplômes, certificats ou autres titres délivrés par la République hellénique ne sont reconnus que pour l'exercice d'une activité salariée. »

Art. 16. - Les deux premiers alinéas de l'article L. 570 du code de la santé publique sont remplacés par cinq alinéas ainsi rédigés :

« Toute ouverture d'une nouvelle officine, tout transfert d'une officine d'un lieu dans un autre sont subordonnés à l'octroi d'une licence délivrée par le représentant de l'Etat dans le département après avis du conseil régional de l'ordre des pharmaciens et du directeur régional des affaires sanitaires et sociales.

« Un transfert peut être demandé pour le territoire d'une même commune, pour celui d'une commune limitrophe ou d'une même communauté urbaine. Les demandes de transfert bénéficient d'une priorité par rapport aux demandes d'ouverture d'une nouvelle officine.

« Parmi les demandes d'ouverture d'une nouvelle officine, celles qui sont présentées par des pharmaciens n'ayant jamais été titulaires d'une licence d'officine ou n'en étant plus titulaires depuis au moins trois ans à la date du dépôt de la demande bénéficient d'une priorité.

« Toute demande ayant fait l'objet du dépôt d'un dossier complet bénéficie d'un droit d'antériorité par rapport aux demandes ultérieures concurrentes.

« Les transferts d'officines ne peuvent être autorisés qu'à la double condition qu'ils ne compromettent pas l'approvisionnement normal en médicaments de la population du quartier d'origine et qu'ils répondent à un besoin réel de la population résidant dans le quartier d'accueil. Dans le cas d'un transfert entre communes, les besoins de la nouvelle population à desservir s'apprécient selon les règles fixées à l'article L. 571. »

Art. 17. - L'article L. 570-1 du code de la santé publique est ainsi rédigé :

« Art. L. 570-1. - Seuls les pharmaciens de nationalité française, citoyens andorrans ou ressortissants de l'un des Etats membres de la Communauté européenne, titulaires du diplôme français d'Etat de docteur en pharmacie ou de pharmacien, peuvent individuellement ou en société créer une officine ou racheter une officine ouverte depuis moins de trois ans. »

Art. 18. - L'avant-dernier alinéa de l'article L. 571 du code de la santé publique est remplacé par trois alinéas ainsi rédigés :

« Lorsque la création d'une officine ou son transfert en provenance d'une autre commune peut être autorisé en application des deuxième à quatrième alinéas du présent article, le préfet peut, en vue d'assurer une desserte satisfaisante de la population, désigner par arrêté le ou les secteurs de la commune dans lesquels l'officine devra être située

« Si les besoins réels de la population résidente et de la population saisonnière l'exigent, des dérogations à ces règles peuvent être accordées par le préfet après avis motivé du directeur régional des affaires sanitaires et sociales, du pharmacien inspecteur régional de la santé, du conseil régional de l'ordre des pharmaciens et des syndicats professionnels

« Les besoins réels de la population résidente et de la population saisonnière mentionnés à l'alinéa précédent sont appréciés au regard, notamment, de l'importance de la population concernée, des conditions d'accès aux officines les plus proches et de la population que celles-ci resteraient appelées à desservir. Le préfet précise, dans sa décision, les populations prises en compte pour l'octroi des licences. »

Art. 19. - L'article L. 573 du code de la santé publique est complété par un alinéa ainsi rédigé :

« Pour le département de la Guyane, les quotas de population de 3 000, 2 500 et 2 000 mentionnés aux deuxième à cinquième alinéas de l'article L. 571 sont fixés respectivement à 3 500, 3 000 et 2 500 habitants. »

Art. 20. - Après l'article L. 577 du code de la santé publique, il est inséré un article L. 578 ainsi rédigé :

« Art. L. 578. - Les modalités de création et de transfert des officines ainsi que les conditions minimales d'installation auxquelles ces dernières doivent satisfaire sont fixées par décret en Conseil d'Etat »

Art. 21. - L'article L. 588-1 du code de la santé publique est ainsi rédigé :

« Art. L. 588-1. - Un service de garde est organisé pour répondre aux besoins du public en dehors des jours d'ouverture généralement pratiqués par les officines dans une zone déterminée. Un service d'urgence est organisé pour répondre

aux demandes urgentes en dehors des heures d'ouverture généralement pratiquées par ces officines.

« Toutes les officines de la zone, à l'exception de celles mentionnées à l'article L. 577, sont tenues de participer à ces services, sauf décision contraire prise par arrêté du préfet après avis des organisations représentatives de la profession dans le département, en cas de circonstances ou de particularités locales rendant impraticable ou non nécessaire la participation de l'ensemble des officines.

« L'organisation des services de garde et d'urgence est réglée par les organisations représentatives de la profession dans le département. A défaut d'accord entre elles, en cas de désaccord de l'un des pharmaciens titulaires d'une licence d'officine intéressés ou si l'organisation retenue ne permet pas de satisfaire les besoins de la santé publique, un arrêté préfectoral règle lesdits services après avis des organisations professionnelles précitées, du pharmacien inspecteur régional et du conseil régional de l'ordre des pharmaciens.

« Un pharmacien qui ouvre son officine pendant un service de garde ou d'urgence, alors qu'il n'est pas lui-même de service, doit la tenir ouverte durant tout le service considéré.

« Dans tous les cas, les collectivités locales sont informées des services de garde et d'urgence mis en place. »

Art. 22. - Les deux derniers alinéas de l'article L. 589 du code de la santé publique sont remplacés par quatre alinéas ainsi rédigés :

« Il est, en outre, interdit aux pharmaciens de recevoir des commandes de médicaments et autres produits ou objets mentionnés à l'article L. 512 par l'entremise habituelle de courtiers et de se livrer au trafic et à la distribution à domicile de médicaments, produits ou objets précités, dont la commande leur serait ainsi parvenue.

« Toute commande livrée en dehors de l'officine par toute autre personne ne peut être remise qu'en paquet scellé portant le nom et l'adresse du client.

« Toutefois, sous réserve du respect des dispositions du premier alinéa de l'article L. 580, les pharmaciens d'officine, ainsi que les autres personnes légalement habilitées à les remplacer, assister ou seconder, peuvent dispenser personnellement une commande au domicile des patients dont la situation le requiert.

« Les conditions d'application du présent article sont déterminées par décret pris après avis du Conseil d'Etat. »

Art. 23. - Les demandes de création d'officines déposées avant le 1^{er} janvier 1994 seront examinées au vu des dispositions antérieures à la présente loi.

Art. 24. - L'article L. 595-2 du code de la santé publique est complété par un alinéa ainsi rédigé :

« Ces dispositions s'appliquent à la Pharmacie centrale des armées dans le cadre de préparations nécessaires aux besoins spécifiques des armées en l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée citées au 2^e et au 4^e de l'article L. 511-1. »

Art. 25. - L'article L. 596-2 du code de la santé publique est ainsi rédigé :

« Art. L. 596-2. - Les médicaments inutilisés ne peuvent être collectés auprès du public que par des organismes à but non lucratif ou des collectivités publiques sous la responsabilité d'un pharmacien, par les pharmacies à usage intérieur définies à l'article L. 595-1 ou par les officines de pharmacie.

« Les médicaments ainsi collectés peuvent être mis gratuitement à la disposition de populations démunies par des organismes à but non lucratif, sous la responsabilité d'un pharmacien.

« Un décret en Conseil d'Etat précise les conditions d'application du présent article. »

Art. 26. - Il est inséré, dans le code de la santé publique, un article L. 596-3 ainsi rédigé :

« Art. L. 596-3. - Les dispositions de l'article L. 596, à l'exclusion de celles du deuxième alinéa, s'appliquent aux

établissements de ravitaillement sanitaire du service de santé des armées chargés de l'importation, l'exportation et la distribution en gros de médicaments, produits et objets mentionnés à l'article L. 512, ainsi qu'à la Pharmacie centrale des armées. Les médicaments, visés à l'article précité, fabriqués dans cet établissement sont soumis aux dispositions de l'article L. 601, à l'exclusion de ceux nécessaires aux besoins spécifiques des armées et destinés à pallier l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée.

« Un décret en Conseil d'Etat précise les modalités d'application du présent article et les adaptations qui pourront être apportées en ce qui concerne ces établissements pharmaceutiques aux troisième, quatrième et cinquième alinéas de l'article L. 596. »

Section 4

Dispositifs médicaux

Art. 27. - I. - Le deuxième alinéa de l'article L. 665-1 du code de la santé publique est abrogé.

II. - Il est ajouté au chapitre V du titre IV du livre V du code de la santé publique, après l'article L. 665-1, un article L. 665-2 ainsi rédigé :

« Art. L. 665-2. - La mise sur le marché est autorisée selon les dispositions de l'article L. 665-1 :

« 1° Pour les dispositifs médicaux implantables actifs, jusqu'au 31 décembre 1994 ;

« 2° Pour les autres dispositifs médicaux, jusqu'au 13 juin 1998.

« Jusqu'aux dates précitées, ces dispositions s'appliquent à ces dispositifs concurremment avec celles du livre V bis.

« Les dispositions de l'article L. 665-4 ne sont applicables aux dispositifs médicaux autres que les dispositifs médicaux implantables actifs qu'à compter du 1^{er} janvier 1995. »

Art 28 - Il est inséré, dans le code de la santé publique, un livre V bis ainsi rédigé :

« LIVRE V bis

« Dispositions relatives aux dispositifs médicaux

« Chapitre I^{er}

« Dispositions générales

« Art. L. 665-3. - On entend par dispositif médical tout instrument, appareil, équipement, matière, produit d'origine ni humaine ni animale ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels intervenant dans son fonctionnement, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens.

« Les dispositifs médicaux qui sont conçus pour être implantés en totalité ou en partie dans le corps humain ou placés dans un orifice naturel, et qui dépendent pour leur bon fonctionnement d'une source d'énergie électrique ou de toute source d'énergie autre que celle qui est générée directement par le corps humain ou la pesanteur, sont dénommés dispositifs médicaux implantables actifs.

« Art. L. 665-4. - Les dispositifs médicaux ne peuvent être mis sur le marché, mis en service ni utilisés dans le cadre d'investigations cliniques s'ils n'ont reçu, au préalable, un certificat attestant leurs performances ainsi que leur conformité à des exigences essentielles concernant la sécurité et la santé des patients, des utilisateurs et des tiers.

« La certification de conformité est établie par le fabricant lui-même ou par des organismes désignés par l'autorité administrative.

« Un décret en Conseil d'Etat détermine les catégories de dispositifs et les procédures de certification qui leur sont applicables ainsi que, le cas échéant, la durée pendant laquelle la certification est valable.

« Art. L. 665-5. - Si un dispositif risque de compromettre la santé ou la sécurité des patients, des utilisateurs ou des tiers, alors même qu'il est utilisé conformément à sa destination, correctement mis en service et entretenu, l'autorité administrative peut ordonner son retrait du marché, interdire ou restreindre sa mise sur le marché ou sa mise en service ; cette restriction peut consister notamment à fixer des conditions relatives à l'utilisation du dispositif ou à la qualification du personnel chargé de cette utilisation.

« Art. L. 665-6. - Le fabricant, les utilisateurs d'un dispositif et les tiers ayant connaissance d'un incident ou d'un risque d'incident mettant en cause un dispositif ayant entraîné ou susceptible d'entraîner la mort ou la dégradation grave de l'état de santé d'un patient, d'un utilisateur ou d'un tiers doivent le signaler sans délai à l'autorité administrative.

« Le fabricant d'un dispositif ou son mandataire est tenu d'informer l'autorité administrative de tout rappel de ce dispositif du marché, motivé par une raison technique ou médicale.

« Art. L. 665-7. - Le fait, pour le fabricant, les utilisateurs d'un dispositif et les tiers ayant eu connaissance d'un incident ou d'un risque d'incident mettant en cause un dispositif médical ayant entraîné ou susceptible d'entraîner la mort ou la dégradation grave de l'état de santé d'un patient, d'un utilisateur ou d'un tiers, de s'abstenir de le signaler sans délai à l'autorité administrative est puni d'un emprisonnement de quatre ans et d'une amende de 500 000 F ou de l'une de ces deux peines seulement.

« Les dispositions de l'article L. 658-9 du présent code sont applicables à la recherche et à la constatation des infractions aux dispositions de l'article L. 665-4 et des textes pris pour son application.

« Chapitre II

« Dispositions particulières relatives aux systèmes et aux éléments destinés à être assemblés en vue de constituer un dispositif médical

« Art. L. 665-8. - Sans préjudice des dispositions de l'article L. 665-4, les systèmes et éléments destinés à être assemblés en vue de constituer un dispositif médical doivent satisfaire à des conditions de compatibilité technique définies par l'autorité administrative.

« Chapitre III

« Dispositions communes

« Art. L. 665-9. - Des décrets en Conseil d'Etat déterminent, en tant que de besoin, les modalités d'application du présent livre et notamment :

« 1° Les conditions auxquelles doivent satisfaire les organismes mentionnés au deuxième alinéa de l'article L. 665-4 ;

« 2° Les conditions dans lesquelles les dispositifs destinés à des investigations cliniques et les dispositifs sur mesure peuvent être dispensés de la certification de conformité prévue par l'article L. 665-4. »

Art. 29. - Aux articles L. 595-2, quatrième alinéa, L. 595-6, premier alinéa, et L. 595-7-1 du code de la santé publique, les mots : « matériels médicaux stériles » sont remplacés par les mots : « dispositifs médicaux stériles ».

Section 5

Prévention du tabagisme

Art. 30. - I. - A l'article L. 355-27 du code de la santé publique :

1° Le dernier alinéa du III est abrogé ;

2° Il est inséré un III bis ainsi rédigé :

« III bis. - Toutes les unités de conditionnement du tabac et des produits du tabac portent, dans les conditions fixées par un arrêté du ministre chargé de la santé, un message spécifique de caractère sanitaire. »

3° Il est inséré un V ainsi rédigé :

« V. - Les unités de conditionnement autres que les paquets de cigarettes qui ne seraient pas conformes aux dis-

positions de l'arrêté mentionné au III *bis* peuvent être commercialisées jusqu'au 30 juin 1995. »

II. - Il est inséré, dans le code de la santé publique, un article L. 355-27-1 ainsi rédigé :

« Art. L. 355-27-1. - Sont interdites la fabrication, la vente, la distribution ou l'offre à titre gratuit des produits destinés à usage oral, à l'exception de ceux qui sont destinés à être fumés ou chiqués, constitués totalement ou partiellement de tabac, sous forme de poudre, de particules fines ou toutes combinaisons de ces formes, notamment ceux qui sont présentés en sachets-portions ou en sachets poreux, ou sous une forme évoquant une denrée comestible. »

CHAPITRE IV

Agence du médicament

Art. 31. - I. - A l'article L. 552 du code de la santé publique, les mots : « Agence du médicament » sont remplacés par les mots : « ministre chargé de la santé ».

II. - Au premier alinéa de l'article L. 564 du code de la santé publique, les mots : « des articles L. 551 et L. 552 » sont remplacés par les mots : « des articles L. 551-1 à L. 551-10 ».

III. - Au 5° de l'article L. 567-2 du code de la santé publique, les mots : « du premier alinéa de l'article L. 551 » sont remplacés par les mots : « des articles L. 551 à L. 551-9 ».

IV. - Au premier alinéa de l'article 17 de la loi n° 92-1477 du 31 décembre 1992 précitée, les mots : « autorisation préalable délivrée par le ministre chargé de la santé » sont remplacés par les mots : « autorisation préalable délivrée par l'Agence du médicament ».

V. - L'article L. 567-4 du code de la santé publique est ainsi rédigé :

« Art. L. 567-4. - Le directeur général de l'Agence du médicament prend au nom de l'Etat les décisions qui relèvent de la compétence de l'agence en vertu des dispositions des titres I^{er}, II et III du présent livre, de celles de la loi n° 67-1176 du 28 décembre 1967 relative à la régulation des naissances, de l'article 17 de la loi n° 92-1477 du 31 décembre 1992 relative aux produits soumis à certaines restrictions de circulation et à la complémentarité entre les services de police, de gendarmerie et de douane, ainsi que des mesures réglementaires prises pour l'application de ces dispositions

« Les décisions prises par le directeur général en application du présent article ne sont susceptibles d'aucun recours hiérarchique. Toutefois, en cas de menace grave pour la santé publique, le ministre chargé de la santé peut s'opposer, par arrêté motivé, à la décision du directeur général et lui demander de procéder, dans le délai de trente jours, à un nouvel examen du dossier ayant servi de fondement à ladite décision. Cette opposition est suspensive de l'application de cette décision. »

VI. - Dans le sixième alinéa de l'article L. 601 du code de la santé publique, les mots : « le ministre des affaires sociales » sont remplacés par les mots : « l'Agence du médicament ».

VII. - L'article L. 567-7 du code de la santé publique est ainsi modifié :

1° Au 1°, les mots : « de l'Etat » sont remplacés par les mots : « des collectivités publiques et de leurs établissements publics ».

2° Le 3° est ainsi rédigé :

« 3° Par les redevances pour services rendus établies par décret en Conseil d'Etat. »

3° Il est ajouté un 5° ainsi rédigé :

« 5° Par des emprunts. »

VIII. - A l'article L. 598 du code de la santé publique, la première phrase est remplacée par deux phrases ainsi rédigées : « L'ouverture d'un établissement pharmaceutique est

subordonnée à une autorisation délivrée par l'Agence du médicament lorsqu'il s'agit d'un établissement pharmaceutique se livrant à la fabrication, l'exploitation, l'exportation ou à l'importation des médicaments, des générateurs, trousseaux ou précurseurs mentionnés au 3° de l'article L. 512 et des produits mentionnés à l'article L. 658-11, et par le ministre chargé de la santé pour les autres établissements pharmaceutiques. Lorsqu'un établissement pharmaceutique se livre exclusivement à l'exportation de ces médicaments, générateurs, trousseaux, précurseurs ou produits, cette autorisation est délivrée par le ministre chargé de la santé. »

Art. 32. - I. - L'article L. 567-2 du code de la santé publique est ainsi modifié :

1° Au 3°, les mots : « médicaments et produits mentionnés au a du 1° » sont remplacés par les mots : « médicaments et produits mentionnés au 1° » ;

2° Après le 7°, il est inséré un 7° *bis* ainsi rédigé :

« 7° *bis* D'exécuter le contrôle de qualité des analyses de biologie médicale et de procéder, à la demande des services concernés, aux expertises techniques de qualité des analyses ; » ;

3° Au dernier alinéa, les mots : « et à la qualité des analyses de biologie médicale » sont supprimés.

II. - Après le 5° de l'article L. 567-9 du code de la santé publique, il est inséré un 6° ainsi rédigé :

« 6° Le respect des règles applicables aux établissements de fabrication et d'importation des réactifs de laboratoire destinés aux analyses de biologie médicale et des réactifs mentionnés au 2° de l'article L. 512. »

III. - L'article L. 761-14 est ainsi rédigé :

« Art. L. 761-14. - Le contrôle de qualité des analyses est exécuté, selon des modalités fixées par décret, par l'Agence du médicament. »

IV. - L'article 19 de la loi n° 93-5 du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament est ainsi modifié :

1° Au premier alinéa, après les mots : « réactifs destinés aux analyses de biologie médicale », sont insérés les mots : « et des réactifs mentionnés au 2° de l'article L. 512 du code de la santé publique » ;

2° Au deuxième alinéa, après les mots : « réactifs de laboratoire destinés aux analyses de biologie médicale », sont insérés les mots : « et des réactifs mentionnés au 2° de l'article L. 512 du code de la santé publique » ;

3° Le troisième alinéa est complété par les mots : « et les réactifs mentionnés au 2° de l'article L. 512 du même code ».

V. - Il est inséré, après l'article L. 761-14 du code de la santé publique, un article L. 761-14-1 ainsi rédigé :

« Art. L. 761-14-1. - Les réactifs destinés aux laboratoires d'analyses de biologie médicale et les réactifs mentionnés au 2° de l'article L. 512 du présent code font l'objet, avant leur mise sur le marché, à titre gratuit ou onéreux, d'un enregistrement auprès de l'Agence du médicament dans des conditions définies par décret en Conseil d'Etat.

« Ce décret précise en outre les conditions dans lesquelles des réactifs présentant des risques pour la santé publique peuvent être retirés du marché par l'Agence du médicament à titre provisoire ou définitif.

« Le ministre chargé de la santé peut, sur proposition du directeur général de l'Agence du médicament, fixer par arrêté des conditions particulières de mise sur le marché, de contrôle, d'évaluation et d'utilisation pour certaines catégories de réactifs.

« A titre transitoire et au plus tard jusqu'au 31 décembre 1995, l'Agence du médicament peut, par convention, confier le contrôle de qualité prévu à l'article L. 761-14 à des organismes publics ou privés agréés par le ministre chargé de la santé après avis de la commission nationale permanente de biologie médicale.

« Le fait de mettre sur le marché des réactifs dont la commercialisation a été suspendue en application du

deuxième alinéa est puni des peines prévues aux articles L. 213-1 et L. 213-2 (1°) du code de la consommation.

« Les dispositions de l'article L. 658-9 du présent code sont applicables à la recherche et à la constatation des infractions aux dispositions des alinéas précédents et des textes pris pour leur application. »

Art. 33. - I. - Le III de l'article L. 602-3 du code de la santé publique est ainsi rédigé :

« III. - La taxe et les pénalités sont recouvrées selon les modalités prévues pour le recouvrement des créances des établissements publics administratifs de l'Etat. »

II. - Dans le premier alinéa de l'article L. 603 du code de la santé publique, les mots : « à l'Agence du médicament » sont remplacés par les mots : « à l'autorité administrative ».

III. - L'article 70 de la loi de finances pour 1972 (n° 71-1061 du 29 décembre 1971), modifié par l'article 18 de la loi n° 93-5 du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament est ainsi modifié :

1° Le II est ainsi rédigé :

« II. - Toute demande de visa ou de renouvellement de visa de publicité mentionné à l'article L. 551-5 du code de la santé publique, ainsi que tout dépôt de publicité mentionné au premier alinéa de l'article L. 551-6 du même code, doivent être accompagnés du versement d'une redevance au profit de l'Agence du médicament dont le montant est fixé par décret dans la limite de 3 000 F. Les dispositions du III de l'article L. 602-3 du code de la santé publique sont applicables à cette redevance. »

2° Il est ajouté un III ainsi rédigé :

« III. - Dans le cas des produits mentionnés à l'article L. 551-10 du code de la santé publique, la redevance mentionnée au II ci-dessus est versée au profit de l'Etat. Elle est recouvrée et jugée comme en matière de contributions directes. L'action en répétition dont l'administration dispose pour le recouvrement de cette redevance peut être exercée jusqu'à l'expiration de la troisième année suivant celle au cours de laquelle la redevance doit être versée. »

IV - L'article 109 de la loi de finances pour 1979 (n° 78-1239 du 29 décembre 1978) est ainsi modifié :

1° Au premier alinéa, les mots : « au profit de l'Etat » sont remplacés par les mots : « au profit de l'Agence du médicament » ;

2° La dernière phrase du cinquième alinéa est ainsi rédigée : « La redevance et les pénalités sont recouvrées selon les modalités prévues par l'article L. 602-3 du code de la santé publique »

V - Le dernier alinéa de l'article 19 de la loi n° 93-5 du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament est ainsi rédigé :

« Les dispositions du III de l'article L. 602-3 du code de la santé publique sont applicables à cette redevance. »

VI - Le deuxième alinéa de l'article 21 de la même loi est ainsi rédigé :

« Les dispositions du III de l'article L. 602-3 du code de la santé publique sont applicables à cette redevance. »

Art. 34. - I. - L'article L. 617-1 du code de la santé publique est complété par un alinéa ainsi rédigé :

« Les autorisations visées aux deuxième et troisième alinéas peuvent être suspendues ou retirées si les conditions prévues auxdits alinéas ne sont plus remplies. »

II - L'article L. 617-4 du code de la santé publique est ainsi modifié :

1° Le premier alinéa est complété par une phrase ainsi rédigée :

« Un décret en Conseil d'Etat détermine les conditions auxquelles est subordonnée cette autorisation. »

2° Après le deuxième alinéa, il est inséré un alinéa ainsi rédigé :

« L'autorisation de mise sur le marché prévue au premier alinéa de l'article L. 617-1 du présent code vaut autorisation d'importation au sens de l'alinéa précédent. »

III. - L'article L. 617-18 du code de la santé publique est complété par un alinéa ainsi rédigé :

« 15° Les conditions d'octroi, de suspension ou de retrait des autorisations visées aux deuxième et troisième alinéas de l'article L. 617-1. »

Art. 35. - Le second alinéa de l'article L. 518 du code de la santé publique est complété par les mots : « ainsi qu'aux dispositions de l'article L. 658-11 ».

Art. 36. - Les cinq derniers alinéas de l'article L. 760 du code de la santé publique sont remplacés par huit alinéas ainsi rédigés :

« La transmission de prélèvements aux fins d'analyses n'est autorisée qu'au pharmacien d'officine installé dans une agglomération où n'existe pas de laboratoire exclusif ou qu'entre laboratoires dans les conditions définies ci-dessous.

« Il est interdit aux laboratoires qui prennent en charge les prélèvements d'organiser le ramassage chez les préleveurs dans les agglomérations où existe une pharmacie ou un laboratoire exclusif.

« Les transmissions de prélèvements aux fins d'analyses entre deux laboratoires ne peuvent être effectuées qu'en application d'un contrat de collaboration préalablement conclu entre eux, qui précise la nature et les modalités des transmissions effectuées, à l'exception des actes visés à l'article L. 759 et des actes très spécialisés dont la liste est fixée par arrêté après avis de la commission nationale permanente de biologie médicale.

« Un décret en Conseil d'Etat fixe le nombre maximum de laboratoires avec lesquels un laboratoire peut conclure un ou des contrats de collaboration et la zone géographique dans laquelle doivent être situés ces laboratoires.

« Les laboratoires exploités au sein d'une même société sont autorisés à réaliser entre eux des transmissions de prélèvements aux fins d'analyses sans conclure de contrat de collaboration. Toutefois, ils devront comme ci-dessus en préciser la nature et les modalités dans un règlement intérieur dont le texte devra être communiqué au préfet et au conseil de l'ordre compétent.

« Dans le cas de la collaboration entre laboratoires, l'analyse est effectuée sous la responsabilité du laboratoire qui a effectué ou pris en charge le prélèvement.

« Le volume maximum total des analyses transmises par un laboratoire à d'autres laboratoires dans le cadre des différents cas mentionnés ci-dessus sera déterminé par décret en Conseil d'Etat.

« Une indemnité forfaitaire dont le montant est fixé par arrêté interministériel est attribuée au pharmacien d'officine ou au directeur de laboratoire qui a assuré la transmission soit d'actes visés à l'article L. 759, soit d'actes très spécialisés dont la liste est fixée par arrêté après avis de la commission nationale permanente de biologie médicale. Cette indemnité, incluse dans la tarification des analyses auxquelles a donné lieu le prélèvement, est à la charge du laboratoire qui a effectué ces analyses. »

TITRE II

DISPOSITIONS RELATIVES À L'ORGANISATION DES STRUCTURES DE SOINS ET DES PROFESSIONS DE SANTÉ

Art. 37. - I. - Il est inséré, à la section I du chapitre I^{er} du titre I^{er} du livre VII du code de la santé publique, un article L. 711-2-1 ainsi rédigé :

« Art. L. 711-2-1. - Les établissements de santé publics et privés peuvent créer et gérer, dans des conditions fixées par voie réglementaire, les établissements d'hébergement pour personnes âgées mentionnés au sixième alinéa (5°) de l'article 3 de la loi n° 75-535 du 30 juin 1975 relative aux institutions sociales et médico-sociales. »

II. - L'article 29 de la loi n° 91-748 du 31 juillet 1991 portant réforme hospitalière est abrogé.

Art. 38. - La dernière phrase du troisième alinéa de l'article L. 712-16 du code de la santé publique est remplacée par une phrase et deux alinéas ainsi rédigés :

« Sauf dans le cas d'un renouvellement d'autorisation prévu par l'article L. 712-14, l'absence de notification d'une réponse dans ce délai vaut rejet de la demande d'autorisation.

« Lorsque, dans un délai de deux mois, le demandeur le sollicite, il est notifié dans le délai d'un mois les motifs justifiant ce rejet. Dans ce cas, le délai du recours contentieux contre la décision de rejet est prorogé jusqu'à l'expiration du délai de deux mois suivant le jour où les motifs lui auront été communiqués.

« A défaut de notification des motifs justifiant le rejet de la demande, l'autorisation est réputée acquise. »

Art. 39. - I. - Il est inséré, dans le code de la santé publique, un article L. 712-17-1 ainsi rédigé :

« Art. L. 712-17-1. - L'autorisation mentionnée à l'article L. 712-8 donnée à un établissement, une installation, un équipement ou une activité de soins peut être retirée, totalement ou partiellement, par le représentant de l'Etat ou par le ministre chargé de la santé dans le cas mentionné au deuxième alinéa de l'article L. 712-16 dans la limite des besoins de la population et de l'intérêt des malades, lorsqu'il est constaté que le taux d'occupation des installations ou d'utilisation des équipements ou le niveau des activités de soins apprécié selon des critères identiques entre établissements publics et privés est durablement inférieur, pendant une période déterminée par décret en Conseil d'Etat, à des taux ou niveaux correspondant à une occupation, une utilisation ou une capacité normale qui sont déterminés en fonction des installations, équipements ou activités par ledit décret.

« La période mentionnée au premier alinéa peut varier en fonction de la nature des installations, équipements ou activités de soins, sans pouvoir être inférieure à trois ans. Son point de départ ne peut être antérieur au 1^{er} juin 1991.

« La décision de retrait doit être motivée. Elle ne peut être prise qu'après consultation, selon le cas, du comité régional ou du comité national de l'organisation sanitaire, qui aura eu préalablement communication de l'ensemble des éléments de la procédure contradictoire et, notamment, après que l'établissement, qui dispose d'un délai de six mois pour le faire, a présenté ses observations ou a proposé un regroupement ou une reconversion totale ou partielle, en vue notamment de créer une institution régie par la loi n° 75-535 du 30 juin 1975 relative aux institutions sociales et médico-sociales. Dans ce cas, la décision ne peut intervenir qu'après qu'a été rendu l'avis du comité régional ou du comité national de l'organisation sanitaire visé à l'article 3 de ladite loi. En outre, celle-ci ne peut intervenir qu'après accord, s'il y a lieu, des services de l'Etat et du président du conseil général.

« Lorsqu'une décision de retrait prise au titre des dispositions du présent article a pour effet de créer une diminution de moyens supérieure à l'excédent constaté dans une zone sanitaire donnée, aucune autorisation ne peut être accordée tant que les indices de besoins correspondants n'ont pas fait l'objet d'une révision selon les modalités prévues aux articles L. 712-1 et L. 712-5. »

II - L'article L. 712-18 du code de la santé publique est ainsi rédigé :

« Art. L. 712-18. - Selon les cas, le ministre chargé de la santé ou le représentant de l'Etat peut prononcer la suspension totale ou partielle de l'autorisation de fonctionner d'une installation ou d'une activité de soins :

« 1^o En cas d'urgence tenant à la sécurité des malades ;

« 2^o Lorsque les conditions techniques de fonctionnement prévues au 3^o de l'article L. 712-9 ne sont pas respectées ou lorsque sont constatées dans un établissement de santé et du fait de celui-ci des infractions aux lois et règlements pris pour la protection de la santé publique entraînant la responsabilité civile de l'établissement ou la responsabilité pénale de ses dirigeants.

« La décision de suspension est transmise sans délai à l'établissement concerné, assortie d'une mise en demeure.

« A l'issue d'un délai d'un mois si la mise en demeure est restée sans effet, le ministre ou le représentant de l'Etat saisit dans un délai de quinze jours, selon les cas, le comité national ou le comité régional de l'organisation sanitaire et sociale qui, dans les quarante-cinq jours de la saisine, émet un avis sur la mesure de suspension au vu des observations formulées par l'établissement concerné.

« Le ministre ou son représentant doit alors se prononcer à titre définitif, éventuellement sur le retrait d'autorisation ou sur la modification de son contenu. Il peut également assortir l'autorisation des conditions particulières mentionnées à l'article L. 712-13.

« Les décisions de suspension ou de retrait prises selon les modalités mentionnées ci-dessus ne font pas obstacle à d'éventuelles poursuites judiciaires. »

III. - Les articles L. 712-20 et L. 715-2 du code de la santé publique sont abrogés.

Art. 40. - En vue d'adapter le système hospitalier aux besoins de la population et à l'intérêt des malades, et de préserver, au meilleur coût, sa qualité par un redéploiement de services, activités ou équipements hospitaliers et après avis du comité régional de l'organisation sanitaire et sociale, le représentant de l'Etat peut proposer à deux ou plusieurs établissements publics de santé :

1^o La création d'un nouvel établissement de santé par fusion des établissements publics de santé concernés ;

2^o La création de syndicats interhospitaliers ou de groupements d'intérêt public ;

3^o La conclusion d'une convention de coopération.

Les conseils d'administration des établissements concernés se prononcent dans un délai de trois mois sur cette création ou cette convention.

La réduction des dépenses d'assurance maladie qui en résulte fait l'objet d'une évaluation contradictoire par les représentants de l'Etat et des caisses et les établissements publics de santé concernés.

Une fraction des économies réalisées, majorée en cas de fusion, est reversée au nouvel établissement de santé ou aux établissements concernés. Pour les années suivantes, elle est intégrée à la dotation globale.

Les modalités d'application du présent article sont déterminées par décret en Conseil d'Etat.

Art. 41. - I. - A l'article L. 714-7 du code de la santé publique, la dernière phrase de l'avant-dernier alinéa et le dernier alinéa sont remplacés par deux alinéas ainsi rédigés :

« Au vu de la décision du représentant de l'Etat arrêtée dans les conditions ci-dessus, le directeur procède, dans un délai de quinze jours suivant cette décision, à la répartition des dépenses approuvées entre les comptes de chaque groupe fonctionnel. En sa plus proche séance, le conseil d'administration est informé de cette répartition.

« Le budget ainsi réparti est exécutoire à compter de la date de sa transmission au représentant de l'Etat. »

II. - A l'article L. 714-8 du code de la santé publique, le mot : « délibération » est remplacé par le mot : « répartition ».

III. - Le troisième alinéa de l'article L. 714-12 du code de la santé publique est ainsi rédigé :

« Le directeur ordonnateur des dépenses peut procéder en cours d'exercice à des virements de crédits entre les comptes d'un même groupe fonctionnel. Ces virements sont portés, sans délai, à la connaissance du comptable, du représentant de l'Etat et du conseil d'administration dans sa plus proche séance. »

Art. 42. - L'article L. 716-1 du code de la santé publique est ainsi rédigé :

« Art. L. 716-1. - En vue de mieux répondre aux besoins de la population et de contribuer à la maîtrise des dépenses de santé, un régime expérimental relatif à l'autorisation d'installation des équipements matériels lourds définis par l'article L. 712-19, permettant de déroger aux dispositions de l'article L. 712-9, 1^o et 2^o, pourra être institué dans une ou

plusieurs régions sanitaires par arrêtés des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale.

« Ces arrêtés déterminent la liste des équipements pouvant bénéficier de ces dispositions et les régions concernées.

« Toute expérimentation réalisée dans le cadre de ce régime doit donner lieu, dans un délai maximum de trois ans à compter de la promulgation de la loi n° 94-43 du 18 janvier 1994 relative à la santé publique et à la protection sociale, à la conclusion d'un contrat entre le demandeur de l'autorisation, le représentant de l'Etat et les organismes d'assurance maladie. Le contrat est conclu pour une durée fixée par référence aux dispositions de l'article L. 712-14. Sa conclusion vaut autorisation.

« Ce contrat a pour objet de fixer des modalités particulières d'exploitation et de tarification, ou de prévoir les conditions dans lesquelles le demandeur compensera intégralement, par des suppressions de lits ou de places d'hospitalisation ou d'activités de soins ou d'équipements matériels lourds ou de toute prestation en nature prise en charge par l'assurance maladie, les coûts résultant pour l'assurance maladie de la mise en service de l'équipement autorisé à titre expérimental.

« L'application de ce contrat fait l'objet d'une évaluation annuelle et contradictoire. A l'issue d'une période de trois ans, en cas de non-respect de ses engagements par le titulaire de l'autorisation, celle-ci est retirée par le ministre ou son représentant.

« Les modalités d'application du présent article, et notamment les conditions d'évaluation de l'expérimentation et la durée des contrats, sont fixées par voie réglementaire. »

Art 43 - L'article L. 712-11 du code de la santé publique est ainsi modifié :

I - Après le premier alinéa sont insérés six alinéas ainsi rédigés :

« Par dérogation aux dispositions du précédent alinéa, l'autorisation de regroupement peut être accordée lorsque des établissements de santé situés dans une même région sanitaire

« a) Sont implantés dans des secteurs ou groupes de secteurs sanitaires ou psychiatriques différents ;

« b) Demandent à se regrouper dans ladite région au titre d'une discipline pour laquelle la carte sanitaire est arrêtée par secteurs ou groupes de secteurs sanitaires ou psychiatriques

« Dans ce cas, l'autorisation peut être accordée à condition que

« 1° Le regroupement s'effectue dans le secteur ou groupe de secteurs comportant l'excédent le moins élevé dans la discipline concernée ;

« 2° La réduction des capacités regroupées soit supérieure à celle mentionnée au premier alinéa, selon des modalités et dans la limite d'un plafond fixés par décret. »

II - Au dernier alinéa, les mots : « Ces dispositions » sont remplacés par les mots : « Les dispositions mentionnées aux alinéas précédents »

Art 44 - Le 6° de l'article L. 714-4 du code de la santé publique est ainsi rédigé :

« 6° Les emplois des personnels de direction et les emplois de praticiens hospitaliers à temps plein et à temps partiel à l'exception des catégories de personnels qui sont régies par l'ordonnance n° 58-1373 du 30 décembre 1958 précitée et des personnels accomplissant le troisième cycle de leurs études médicales ou pharmaceutiques. »

Art. 45. - Le troisième alinéa de l'article L. 714-20 du code de la santé publique est complété par les mots : « ainsi que les structures médico-techniques qui leur sont associées ».

Art 46. - Dans le troisième alinéa de l'article L. 713-3 du code de la santé publique, les mots : « et le président de la commission médicale d'établissement » sont remplacés par les mots : « le président de la commission médicale de l'établissement et le maire de la commune d'accueil de l'établissement ou son représentant ».

Art. 47. - Les articles 29, 30, 31, 35, 41, 48, 49, 63, 69 et 81 de la loi n° 86-33 du 9 janvier 1986 portant dispositions statutaires relatives à la fonction publique hospitalière sont ainsi modifiés :

I. - Au troisième alinéa (2°) de l'article 29, après les mots : « et agents de l'Etat », sont insérés les mots : « militaires et magistrats ».

II. - L'article 30 est complété par un second alinéa ainsi rédigé :

« Les statuts particuliers pourront également prévoir que les concours de recrutement sont ouverts et organisés pour le compte de plusieurs établissements de la région ou du département, mentionnés à l'article 2 du présent titre, par l'autorité investie du pouvoir de nomination de l'établissement de la région ou du département comptant le plus grand nombre de lits. »

III. - a) Au troisième alinéa de l'article 31, les mots : « le jury peut établir » sont remplacés par les mots : « le jury établit ».

b) Le sixième alinéa de cet article est complété par une phrase ainsi rédigée :

« S'il apparaît, au moment de la vérification des conditions requises pour concourir, laquelle doit intervenir au plus tard à la date de nomination, qu'un ou plusieurs candidats déclarés aptes par le jury ne réunissaient pas lesdites conditions, il peut être fait appel, le cas échéant, aux candidats figurant sur la liste complémentaire. »

IV. - L'article 35 est complété par un alinéa ainsi rédigé :

« Chaque statut particulier peut prévoir l'application des deux modalités ci-dessus, sous réserve qu'elles bénéficient à des agents placés dans des situations différentes. »

V. - Au 6° de l'article 41, le pourcentage : « 0,10 p. 100 » est remplacé par le pourcentage : « 0,15 p. 100 ».

VI. - Les trois dernières phrases du premier alinéa de l'article 48 sont supprimées.

VII. - Le premier alinéa de l'article 49 est complété par les mots : « et des organisations internationales intergouvernementales », et le second alinéa du même article par les mots : « ou organisations ».

VIII. - Il est inséré, après le deuxième alinéa de l'article 63, un alinéa ainsi rédigé :

« A l'expiration de la période d'accomplissement du service national, le fonctionnaire est réintégré de plein droit, au besoin en surnombre. »

IX. - Le troisième alinéa (2°) de l'article 69 est complété par une phrase ainsi rédigée :

« Les statuts particuliers peuvent prévoir que le jury complète son appréciation résultant des épreuves de l'examen par la consultation du dossier individuel de tous les candidats. »

X. - A l'article 81 :

1° Au septième alinéa, les mots : « l'exclusion temporaire de fonctions pour une durée de six mois à deux ans » sont remplacés par les mots : « l'exclusion temporaire de fonctions pour une durée de trois mois à deux ans » ;

2° Dans la deuxième phrase du onzième alinéa, les mots : « trois mois » sont remplacés par les mots : « un mois ».

Art. 48. - Après le premier alinéa de l'article 24 de la loi n° 68-690 du 31 juillet 1968 portant diverses dispositions d'ordre économique et financier, il est inséré un alinéa ainsi rédigé :

« Les établissements sociaux ou médico-sociaux visés à l'article 2, 4°, 5° et 6°, de la loi n° 86-33 du 9 janvier 1986 portant dispositions statutaires relatives à la fonction publique hospitalière, dont les personnels sont astreints à un stage de formation professionnelle organisé par l'Ecole nationale de la santé publique, versent à cette école une participation proportionnelle à leur masse salariale pour couvrir la charge financière des traitements et indemnités, y compris les indemnités à caractère familial, ainsi que les charges

sociales qui s'y rapportent, servis aux stagiaires pendant la durée de leur stage. »

Art. 49. - L'article L. 595-1 du code de la santé publique est ainsi modifié :

I. - Au premier alinéa, après les mots : « dans lesquels sont traités des malades », sont insérés les mots : « , les syndicats interhospitaliers ».

II. - Le deuxième alinéa est ainsi rédigé :

« L'activité des pharmacies à usage intérieur est limitée à l'usage particulier des malades dans les établissements de santé ou médico-sociaux où elles ont été constituées ou qui appartiennent au syndicat interhospitalier. »

Art. 50. - I. - Dans l'article L. 595-9 du code de la santé publique, après les mots : « établissements pénitentiaires », sont insérés les mots : « dans lesquels le service public hospitalier n'assure pas les soins ».

II. - Ce même article est complété par un alinéa ainsi rédigé :

« Dans les autres établissements pénitentiaires, les détenus bénéficient des services de pharmacies à usage intérieur des établissements de santé qui assurent la mission de service public mentionnée à l'article L. 711-3. »

Art. 51. - Au dernier alinéa du II de l'article 7 de la loi n° 91-738 du 31 juillet 1991 portant diverses mesures d'ordre social, les mots : « 31 décembre 1993 » sont remplacés par les mots : « 31 décembre 1995 ».

Art. 52. - Au dernier alinéa de l'article L. 667-11 du code de la santé publique, les mots : « entre 10 et 15 p. 100 » sont remplacés par les mots : « entre 3 et 8 p. 100 ».

Art. 53. - Le deuxième alinéa de l'article 11 de la loi n° 93-5 du 4 janvier 1993 précitée est ainsi rédigé :

« A titre transitoire, ces produits peuvent être distribués par les seuls établissements de transfusion sanguine jusqu'au 31 décembre 1994 ».

Art. 54. - L'article 9 de la loi n° 91-73 du 18 janvier 1991 portant dispositions relatives à la santé publique et aux assurances sociales est ainsi modifié :

I. - Aux trois premiers alinéas, les mots : « 1^{er} janvier 1994 » sont remplacés par les mots : « 1^{er} janvier 1995 ».

II. - Au troisième alinéa, les mots : « médicale, oncologie radiothérapique » sont ajoutés après le mot : « oncologie » dans chacune des deux phrases.

III. - Sont insérés, après le troisième alinéa, deux alinéas ainsi rédigés :

« Les médecins ayant obtenu leur diplôme d'Etat de docteur en médecine antérieurement à la mise en œuvre des modalités d'octroi du diplôme définies par la loi n° 82-1098 du 23 décembre 1982 précitée qui peuvent justifier de compétences en chirurgie vasculaire ou en médecine nucléaire peuvent solliciter, avant le 1^{er} janvier 1995, leur inscription comme spécialistes en chirurgie vasculaire ou en médecine nucléaire ».

« Les médecins ayant obtenu leur diplôme d'Etat de docteur en médecine postérieurement à la mise en œuvre des modalités d'octroi du diplôme définies par la loi n° 82-1098 du 23 décembre 1982 précitée qui justifient de l'obtention de quatre certificats d'études spéciales de biologie médicale peuvent solliciter, avant le 1^{er} janvier 1995, leur inscription comme spécialistes en biologie médicale ».

IV. - Le dernier alinéa est ainsi rédigé :

« Ces inscriptions sont accordées après avis de commissions particulières de qualification placées auprès du Conseil national de l'ordre des médecins. »

Art. 55. - A la fin de l'article L. 44-2 du code de la santé publique, les mots : « exclusivement médicales de diagnostic et de thérapeutique » sont remplacés par les mots : « de diagnostic, de traitement ou de recherches biomédicales menées dans les conditions définies au livre II bis du présent code ».

Art. 56. - I. - Peuvent seules bénéficier d'une greffe d'organes, de moelle, de cornée ou d'autres tissus dont la liste est fixée par arrêté après avis de l'établissement public, les personnes, quel que soit leur lieu de résidence, qui sont inscrites sur une liste nationale.

II. - Il est créé un établissement public national, dénommé Etablissement français des greffes, placé sous la tutelle du ministre chargé de la santé.

L'Etablissement français des greffes est chargé de l'enregistrement de l'inscription des patients sur la liste définie au paragraphe I du présent article, de la gestion de celle-ci et de l'attribution des greffons, qu'ils aient été prélevés en France ou hors du territoire national.

L'Etablissement français des greffes est, en outre, notamment chargé :

- de promouvoir le don d'organes, de moelle, de cornée ou d'autres tissus en participant à l'information du public ;
- d'établir et de soumettre à homologation par arrêté du ministre chargé de la santé les règles de répartition et d'attribution des greffons ; celles-ci devront prendre en considération le caractère d'urgence que peuvent revêtir certaines indications de greffe ;
- de préparer les règles de bonnes pratiques qui doivent s'appliquer au prélèvement, à la conservation, au transport et à la transformation de l'ensemble des parties et produits du corps humain : ces règles sont homologuées par arrêté du ministre chargé de la santé ;
- de donner un avis au ministre chargé de la santé en ce qui concerne les organismes autorisés à importer et à exporter les tissus et les cellules issus du corps humain ;
- de donner un avis au ministre chargé de la santé sur les autorisations prévues aux articles L. 712-8 à L. 712-20 du code de la santé publique.

L'Etablissement français des greffes est soumis à un régime administratif, budgétaire, financier et comptable, et à un contrôle de l'Etat, adaptés à la nature particulière de ses missions et déterminés par voie réglementaire. Il peut recruter des personnels contractuels, de droit public ou privé. Il peut conclure avec ces agents des contrats à durée indéterminée.

L'Etablissement est doté d'un conseil médical et scientifique. Ce conseil est consulté par le directeur pour toutes les missions et avis de nature médicale et scientifique confiés à l'établissement. Sa composition et les modalités de nomination de ses membres sont fixées par décret en Conseil d'Etat.

Art. 57. - L'article 18 de la loi n° 92-1477 du 31 décembre 1992 relative aux produits soumis à certaines restrictions de circulation et à la complémentarité entre les services de police, de gendarmerie et de douane est ainsi modifié :

I. - Les mots : « d'organes, tissus, cellules ou » sont remplacés par le mot : « de ».

II. - Le même article est complété par trois alinéas ainsi rédigés :

« Les établissements de santé dûment autorisés à prélever et greffer des organes en application des articles L. 712-8 à L. 712-20 du code de la santé publique sont autorisés par le ministre chargé de la santé à importer dans le territoire douanier et à exporter hors du territoire douanier des organes ; les établissements de santé autorisés à prélever des organes en vertu de l'article 4 de la loi n° 76-1181 du 22 décembre 1976 relative aux prélèvements d'organes sont autorisés par le ministre chargé de la santé à exporter des organes hors du territoire douanier.

« L'importation dans le territoire douanier et l'exportation hors du territoire douanier des tissus et cellules issus du corps humain sont soumises à autorisation et seuls peuvent importer ou exporter des tissus ou cellules des organismes autorisés par le ministre chargé de la santé.

« Les conditions d'application du présent article sont définies par décret en Conseil d'Etat. »

TITRE III

DISPOSITIONS RELATIVES À LA PROTECTION SOCIALE

Art. 58. – I. – Il est inséré, après l'article L. 821-1 du code de la sécurité sociale, un article L. 821-1-1 ainsi rédigé :

« Art. L. 821-1-1. – Un complément d'allocation aux adultes handicapés dont le montant est fixé par décret est versé aux bénéficiaires de cette allocation au titre de l'article L. 821-1 qui disposent d'un logement indépendant pour lequel ils reçoivent une aide personnelle au logement et qui perçoivent l'allocation aux adultes handicapés à taux plein ou en complément d'un avantage de vieillesse ou d'invalidité ou d'une rente d'accident de travail. »

« Le complément d'allocation aux adultes handicapés n'est pas versé pour les périodes pendant lesquelles le paiement de l'allocation aux adultes handicapés est suspendu totalement ou partiellement en application de l'article L. 821-6. »

« Les dispositions de l'article L. 821-5 sont applicables au complément d'allocation aux adultes handicapés. »

II. – Le dernier alinéa de l'article L. 821-5 du code de la sécurité sociale est complété par les mots : « et de son complément ».

III. – L'article L. 821-7 du code de la sécurité sociale est ainsi modifié :

1^{er} Au premier alinéa, les mots : « et de son complément » sont insérés après les mots : « prévue à l'article L. 821-1 » ;

2^e Le deuxième alinéa est complété par les mots : « et de son complément ».

Art. 59. – L'article 34 de la loi n° 75-534 du 30 juin 1975 d'orientation en faveur des personnes handicapées est complété par un V ainsi rédigé :

« V. – Le service de l'allocation compensatrice peut être suspendu ou interrompu lorsqu'il est établi, dans des conditions déterminées par décret en Conseil d'Etat, que son bénéficiaire ne reçoit pas l'aide effective d'une tierce personne pour accomplir les actes essentiels de l'existence. »

Art. 60. – Le premier alinéa de l'article L. 821-6 du code de la sécurité sociale est ainsi modifié :

1^{er} A la première phrase, après les mots : « établissement de soins », sont ajoutés les mots : « ou détenus dans un établissement relevant de l'administration pénitentiaire » ;

2^e A la deuxième phrase, les mots : « en cas d'hospitalisation ou d'hébergement » sont remplacés par les mots : « en cas d'hospitalisation, d'hébergement ou d'incarcération ».

Art. 61. – Le 1^{er} de l'article L. 162-13-1 du code de la sécurité sociale est ainsi rédigé :

« 1^{er} L'assuré est dispensé de l'avance de ses frais pour la part garantie par les régimes obligatoires d'assurance maladie lorsque le montant des actes de biologie médicale dépasse un plafond fixé par décret ou encore lorsque la participation de l'assuré aux dépenses de biologie médicale est supprimée dans les cas prévus à l'article L. 322-3 ; »

Art. 62. – Au 1^{er} de l'article 5 de la loi n° 90-1068 du 28 novembre 1990 modifiant les dispositions du code de la sécurité sociale relatives aux conseils d'administration des organismes du régime général de sécurité sociale et à l'Agence centrale des organismes de sécurité sociale et portant dispositions transitoires, les mots : « trois ans » sont remplacés par les mots : « quatre ans ».

Art. 63. – A l'article 16 de la loi n° 93-8 du 4 janvier 1993 relative aux relations entre les professions de santé et l'assurance maladie, les mots : « jusqu'au 30 juin 1993 », sont remplacés par les mots : « jusqu'au 28 novembre 1993 ».

Art. 64. – La première phrase du deuxième alinéa de l'article L. 741-14 du code de la sécurité sociale est complétée par les mots : « ainsi que des revenus perçus à l'étranger, ou provenant de l'étranger, ou versés par une organisation internationale ».

Art. 65. – Le troisième alinéa de l'article 9 de la loi n° 93-8 du 4 janvier 1993 relative aux relations entre les professions de santé et l'assurance maladie est complété par une phrase ainsi rédigée :

« Toutefois, la contribution fait l'objet d'un versement unique au plus tard le 15 mai de l'année en cours. »

Art. 66. – I. – Sous réserve des décisions de justice devenues définitives, sont validés à compter du 1^{er} janvier 1986 jusqu'à l'entrée en vigueur du présent article en tant qu'ils sont fondés sur le décret n° 85-1507 du 31 décembre 1985 relatif au forfait journalier et à la cotisation d'assurance maladie pour les assurés ressortissants du régime local d'assurance maladie dans les départements du Bas-Rhin, du Haut-Rhin et de la Moselle :

1^o Le précompte sur la totalité des rémunérations ou gains de la cotisation d'assurance maladie à la charge de l'assuré dans les départements du Haut-Rhin, du Bas-Rhin et de la Moselle, visée au premier alinéa de l'article L. 242-13 du code de la sécurité sociale ;

2^o Le précompte sur la totalité des rémunérations ou gains de la cotisation d'assurance maladie correspondant aux avantages particuliers dont bénéficient, dans les départements du Bas-Rhin, du Haut-Rhin et de la Moselle, les personnes relevant des professions agricoles et forestières visées à l'article 1144 du code rural ;

3^o La prise en charge par le régime local d'assurance maladie d'Alsace-Moselle du forfait journalier institué par l'article L. 174-4 du code de la sécurité sociale.

II. – Au premier alinéa de l'article L. 242-13 du code de la sécurité sociale, les mots : « le cas échéant dans la limite d'un plafond » sont supprimés.

III. – L'article 1257 du code rural est complété par un alinéa ainsi rédigé :

« Dans les départements du Haut-Rhin, du Bas-Rhin et de la Moselle, une cotisation d'assurance maladie peut être assise sur les rémunérations ou gains perçus par les assurés des professions agricoles et forestières. »

IV. – Le dernier alinéa de l'article L. 174-4 du code de la sécurité sociale est ainsi rédigé :

« Le forfait journalier peut être pris en charge par le régime local d'assurance maladie dans les départements du Bas-Rhin, du Haut-Rhin et de la Moselle dans des conditions fixées par décret. »

V. – Jusqu'à l'entrée en vigueur du décret mentionné au IV ci-dessus, et au plus tard jusqu'au 31 décembre 1994, le forfait journalier est pris en charge par le régime local d'assurance maladie.

Art. 67. – Sous réserve des décisions de justice devenues définitives, sont validées les décisions individuelles des caisses régionales d'assurance maladie fixant dans les conditions déterminées à l'article L. 242-5 du code de la sécurité sociale la tarification des accidents du travail et des maladies professionnelles des établissements pour l'année 1989, en tant qu'elles sont fondées sur les arrêtés des 20 décembre et 26 décembre 1988.

Art. 68. – Les victimes de maladies constatées entre le 1^{er} juillet 1973 et le 29 mars 1993 qui étaient susceptibles de remplir les conditions prévues aux troisième et quatrième alinéas de l'article L. 461-1 du code de la sécurité sociale et qui continuent à les remplir ou leurs ayants droit peuvent demander jusqu'au 31 décembre 1995 le bénéfice de ces dispositions.

Les droits résultant des dispositions de l'alinéa précédent prennent effet de la date du dépôt de la demande sans que celle-ci puisse être antérieure à la date d'entrée en vigueur des dispositions des troisième et quatrième alinéas de l'article L. 461-1 précité.

Les prestations, indemnités et rentes ainsi accordées se substituent pour l'avenir aux autres avantages accordés à la victime pour la même maladie au titre des assurances sociales.

Si la maladie a donné lieu à réparation au titre du droit commun, le montant desdites réparations éventuellement revalorisé dans les conditions fixées par décret en Conseil d'Etat est déduit du montant des avantages accordés à la victime ou à ses ayants droit en exécution du présent article.

Art. 69. - I. - A l'article L. 451-1 du code de la sécurité sociale, après la référence : « L. 455-1, » est insérée la référence : « L. 455-1-1 ».

II. - Au début du premier alinéa de l'article L. 455-1-1 du code de la sécurité sociale, après les mots : « La victime », sont insérés les mots : « ou ses ayants droit ».

III. - En conséquence, le début du deuxième alinéa de cet article est ainsi rédigé :

« La réparation complémentaire prévue au premier alinéa est régie... (le reste sans changement) ».

Art. 70. - I. - Les cotisations sociales d'origine légale ou conventionnelle imposées par la loi dues au titre des rémunérations versées aux salariés visés à l'article 772-1 du code du travail sont calculées sur une assiette égale, par heure de travail, à une fois la valeur horaire du salaire minimum de croissance applicable au premier jour du trimestre civil considéré.

II. - Par dérogation aux dispositions du I, ces cotisations peuvent être calculées, d'un commun accord entre l'employeur et le salarié, sur les rémunérations réellement versées aux salariés.

III. - Les présentes dispositions s'appliquent aux rémunérations versées à compter du 1^{er} avril 1994.

Art. 71. - I. - Le premier alinéa de l'article L. 615-8 du code de la sécurité sociale est ainsi rédigé :

« L'assuré doit, pour bénéficier du règlement des prestations, être à jour de ses cotisations. Le défaut de versement des cotisations ne suspend le bénéfice des prestations qu'à l'expiration d'un délai de trente jours à compter de la date d'échéance. Cependant, en cas de paiement plus tardif, il peut, dans un délai déterminé, faire valoir ses droits aux prestations, mais le règlement ne peut intervenir que si la totalité des cotisations dues a été acquittée avant l'expiration du même délai ».

II. - Le même article est complété par un alinéa ainsi rédigé :

« Par dérogation aux dispositions du premier alinéa du présent article, l'assuré dont l'entreprise a fait l'objet d'une liquidation judiciaire et qui ne remplit plus les conditions pour relever d'un régime d'assurance maladie obligatoire peut bénéficier à compter du jugement de liquidation judiciaire des dispositions de l'article L. 161-8. »

Art. 72. - Le code de la sécurité sociale est ainsi modifié :

I. - Au premier alinéa de l'article L. 611-3, les mots : « de prévention, d'éducation et d'information sanitaires » sont substitués aux mots : « de prévention médicale ».

II. - L'article L. 611-4 est complété par les mots : « et de promouvoir une action de prévention, d'éducation et d'information sanitaires ».

III. - A l'article L. 612-2, les mots : « de la prévention, de l'éducation et de l'information sanitaires » sont substitués aux mots : « de la médecine préventive ».

Art. 73. - L'article 1106-12 du code rural est complété par un alinéa ainsi rédigé :

« Nonobstant l'application des dispositions de l'alinéa précédent, le chef d'exploitation ou d'entreprise dont l'exploitation ou l'entreprise fait l'objet d'une liquidation judiciaire et qui ne remplit plus les conditions pour relever d'un régime d'assurance maladie obligatoire peut bénéficier, à compter du jugement de liquidation judiciaire, des dispositions de l'article L. 161-8 du code de la sécurité sociale. »

Art. 74. - Le deuxième alinéa de l'article L. 41 du code des pensions de retraite des marins est complété par une phrase ainsi rédigée :

« Le taux de la contribution patronale est fixé par catégories de navires définies en fonction des caractéristiques techniques, des modalités d'exploitation et de l'activité de ces navires. »

Art. 75. - Le troisième alinéa du 1^{er} de l'article L. 381-8 du code de la sécurité sociale est ainsi rédigé :

« Une part du produit de cette cotisation est affectée, sous la forme de remise de gestion, au financement des dépenses de gestion des organismes assurant le service des prestations. Le montant de la remise de gestion accordée à ces organismes par étudiant affilié est, à l'issue d'une période transitoire ne pouvant aller au-delà du 31 décembre 1995, identique quel que soit l'organisme gestionnaire. Les conditions d'application du présent alinéa sont fixées par un arrêté du ministre chargé de la sécurité sociale et du ministre chargé du budget. »

Art. 76. - I. - Au huitième alinéa de l'article L. 241-6-1 du code de la sécurité sociale tel qu'il résulte de l'article de la loi quinquennale n° 93-1313 du 20 décembre 1993 relative au travail, à l'emploi et à la formation professionnelle, le membre de phrase : « par les organismes ou services mentionnés au second alinéa de l'article L. 212-1, » est supprimé.

II. - Les dispositions du présent article sont applicables à compter du 1^{er} janvier 1994.

Art. 77. - I. - Dispositions modifiant le code de la santé publique.

Le livre 1^{er} du code de la santé publique est complété par un titre V ainsi rédigé :

« TITRE V

« Dossier de suivi médical

« Art. L. 145-6. - Dans l'intérêt de la santé publique, aux fins de favoriser la qualité, la coordination et la continuité des soins, il est institué un dossier de suivi médical. Ce dossier, propriété du patient, est couvert par le secret médical. Le patient a accès aux informations médicales contenues dans le dossier par l'intermédiaire d'un médecin qui les porte à sa connaissance dans le respect des règles déontologiques.

« Art. L. 145-7. - Le patient choisit le médecin généraliste auquel il confie la tenue de son dossier de suivi médical.

« Des médecins autres que généralistes peuvent accomplir cette tâche dans des cas déterminés par décret en Conseil d'Etat conformément aux finalités mentionnées à l'article L. 145-6, appréciées, le cas échéant, selon les patients concernés.

« Le médecin désigné donne son accord, dans le respect des règles déontologiques qui lui sont applicables.

« Le choix du médecin chargé de la tenue du dossier peut être modifié sur demande du patient ou du médecin. Dans ce cas, le médecin est tenu de transmettre au nouveau médecin chargé de la tenue du dossier l'intégralité des éléments y figurant.

« Lorsque le patient est un assuré social ou l'ayant droit d'un assuré social, il est tenu d'informer de son choix le service du contrôle médical de l'organisme d'assurance maladie obligatoire dont il relève.

« Art. L. 145-8. - Dans le respect des règles déontologiques applicables, les chirurgiens-dentistes, les sages-femmes, les médecins et les établissements de santé publics et privés communiquent au médecin mentionné à l'article L. 145-7 une copie ou une synthèse des informations médicales qu'ils détiennent concernant le patient et qu'ils estiment utile d'insérer dans le dossier de suivi médical.

« Art. L. 145-9. - Il est délivré à tout patient attributaire d'un dossier de suivi médical un carnet médical.

« Nul ne peut en exiger la communication, à l'exception des médecins appelés à donner des soins au patient et, dans l'exercice de ses missions, du service du contrôle médical de l'organisme d'assurance maladie obligatoire dont il relève. »

« Quiconque aura obtenu ou tenté d'obtenir la communication du carnet médical d'un patient en violation des dispositions de l'alinéa précédent ou de l'article L. 145-10 sera puni d'un an d'emprisonnement et d'une amende de 100 000 F. »

« Le médecin qui assure la tenue du dossier de suivi médical et l'ensemble des médecins appelés à donner des soins au patient visent le carnet médical et, dans le respect des règles de déontologie qui leur sont applicables, y portent les constatations pertinentes pour le suivi médical du patient. »

« Art. L. 145-10. – Dans l'intérêt de la santé du patient et avec son accord, les chirurgiens-dentistes et les sages-femmes peuvent se voir présenter son carnet médical. »

« Art. L. 145-11. – Un décret en Conseil d'Etat précise les modalités d'application des articles L. 145-6 à L. 145-10. »

II. – Dispositions modifiant le code de la sécurité sociale.

1° L'article L. 162-5 du code de la sécurité sociale est complété par un alinéa (10°) ainsi rédigé :

« 10° Les obligations et, le cas échéant, la rémunération des praticiens mentionnés à l'article L. 145-7 du code de la santé publique. »

2° A la sous-section 2 de la section 1 du chapitre I^{er} du titre VI du livre I^{er} du code de la sécurité sociale, il est inséré un article L. 161-15-1 ainsi rédigé :

« Art. L. 161-15-1. – La prise en charge par les organismes d'assurance maladie des actes et prestations effectués ou prescrits par un médecin est subordonnée, selon des modalités déterminées par décret en Conseil d'Etat, à la production d'une attestation par ce médecin de la présentation par le patient du carnet médical mentionné à l'article L. 145-9 du code de la santé publique. »

III. – Dispositions communes.

Les conditions dans lesquelles les dispositions des articles L. 145-6 à L. 145-10 du code de la santé publique et de l'article L. 161-15-1 du code de la sécurité sociale seront rendues applicables à toute personne recevant des soins d'un médecin sont déterminées par décrets en Conseil d'Etat en tenant compte des pathologies et, le cas échéant, de l'âge.

Lorsqu'il constate qu'un patient entre dans une des catégories visées à l'alinéa précédent, le médecin consulte en informe le patient ainsi que le service médical de l'organisme d'assurance maladie obligatoire dont il relève.

Le service du contrôle médical dispose alors d'un délai d'un mois pour s'opposer à la constitution du dossier.

Lorsque les conditions justifiant l'attribution d'un dossier de suivi médical ne sont plus satisfaites, le médecin auquel est confiée la tenue du dossier de suivi médical en fait part au patient et en informe, le cas échéant, le service médical de la caisse dont relève ce dernier.

Art. 78. – Après une période de deux années, le Gouvernement présentera un rapport au Parlement établissant le bilan de la mise en place du dossier de suivi médical.

Art. 79. – L'article L. 135-1 du code de la sécurité sociale est complété par un alinéa ainsi rédigé :

« Le fonds de solidarité vieillissant peut à titre dérogatoire recruter des agents de droit privé régis par les conventions collectives applicables au personnel des organismes de sécurité sociale. »

Art. 80. – I. – L'intitulé de la section 2 du chapitre III du titre IV du livre I^{er} du code de la sécurité sociale est ainsi rédigé :

« Section 2

« Les tribunaux du contentieux de l'incapacité »

II. – L'article L. 143-2 du code de la sécurité sociale est ainsi modifié :

1° Au premier alinéa, les mots : « commissions régionales instituées » sont remplacés par les mots : « tribunaux du contentieux de l'incapacité institués » ;

2° Au deuxième alinéa, les mots : « Ces commissions » sont remplacés par les mots : « Ces tribunaux » ;

3° Le troisième alinéa est ainsi rédigé :

« Ces tribunaux sont composés de magistrats ou de magistrats honoraires de l'ordre administratif ou judiciaire, de fonctionnaires en activité ou honoraires, de travailleurs salariés, d'employeurs ou de travailleurs indépendants et de médecins. »

4° Le quatrième alinéa est abrogé.

III. – L'intitulé de la section 3 du chapitre III du titre IV du livre I^{er} du code de la sécurité sociale est ainsi rédigé :

« Section 3

« Cour nationale de l'incapacité et de la tarification de l'assurance des accidents du travail »

IV. – Aux articles L. 143-3 et L. 143-4, les mots : « commission nationale technique » sont remplacés par les mots : « Cour nationale de l'incapacité et de la tarification de l'assurance des accidents du travail ».

V. – A la fin de l'article L. 143-3 du code de la sécurité sociale, sont ajoutés les mots : « et de médecins ».

VI. – L'intitulé de la section 4 du chapitre III du titre IV du livre I^{er} du code de la sécurité sociale est ainsi rédigé :

« Section 4

« Dispositions communes aux tribunaux du contentieux de l'incapacité et à la Cour nationale de l'incapacité et de la tarification de l'assurance des accidents du travail »

VII. – A l'article L. 744-1 du code de la sécurité sociale, les mots : « commissions régionales » sont remplacés par les mots : « tribunaux du contentieux de l'incapacité » et les mots : « commission nationale technique » sont remplacés par les mots : « Cour nationale de l'incapacité et de la tarification de l'assurance des accidents du travail ».

Art. 81. – I. – Dans le chapitre II du titre VI du livre I^{er} du code de la sécurité sociale, après l'article L. 162-5, il est inséré un article L. 162-5-1 ainsi rédigé :

« Art. L. 162-5-1. – En l'absence de convention, les dispositions prises en application du 9° de l'article L. 162-5 continueront à s'appliquer à l'égard des unions de médecins. »

II. – L'article 8 de la loi n° 93-8 du 4 janvier 1993 relative aux relations entre les professions de santé et l'assurance maladie est complété par un alinéa ainsi rédigé :

« Dans des conditions prévues par décret, les médecins conventionnés exerçant à titre libéral dans la circonscription de l'union sont tenus de faire parvenir à l'union les informations visées à l'article L. 161-29 du code de la sécurité sociale relatives à leur activité, sans que ces informations puissent être nominatives à l'égard des assurés sociaux ou de leurs ayants droit. Ces informations ne sont pas nominatives à l'égard des médecins. L'anonymat ne peut être levé qu'afin d'analyser les résultats d'études menées dans le cadre de la mission mentionnée au quatrième alinéa du présent article. »

Art. 82. – I. – Le troisième alinéa de l'article L. 382-3 du code de la sécurité sociale est ainsi rédigé :

« Les revenus servant de base au calcul des cotisations dues au titre du présent régime sont constitués du montant brut des droits d'auteur lorsque ces derniers sont assimilés fiscalement à des traitements et salaires par le 1^{er} quater de l'article 93 du code général des impôts. Ils sont constitués du montant des revenus imposables au titre des bénéfices non commerciaux majorés de 15 p. 100 lorsque cette assimilation n'est pas applicable. »

II. – Au premier alinéa du I de l'article L. 136-2 du code de la sécurité sociale, les mots : « des revenus tirés de leur activité d'artiste-auteur à titre principal ou accessoire par les personnes mentionnées à l'article L. 382-1 du présent

code, » sont abrogés. Cet alinéa est complété par une phrase ainsi rédigée :

« L'assiette de la contribution due par les artistes-auteurs est celle prévue au troisième alinéa de l'article L. 382-3. »

Au deuxième alinéa de ce même paragraphe, les mots : « des revenus tirés de l'activité d'artistes-auteurs » sont remplacés par les mots : « des revenus des artistes-auteurs assimilés fiscalement à des traitements et salaires ».

III. - Les dispositions des I et II entrent en vigueur pour les cotisations et contributions exigibles ainsi que pour les revenus versés à compter du 1^{er} juillet 1994.

IV. - Le paragraphe IV de l'article 31 de la loi n° 93-121 du 27 janvier 1993 portant diverses mesures d'ordre social est abrogé.

V. - Au sein de la section 2 du chapitre II du titre VIII du livre III du code de la sécurité sociale, il est inséré, au début de l'article L. 382-2, un alinéa ainsi rédigé :

« Chaque organisme est administré par un conseil d'administration comprenant des représentants élus des artistes-auteurs affiliés et des représentants élus des diffuseurs. Il comprend également des représentants de l'Etat. Un décret en Conseil d'Etat précise les modalités d'application du présent alinéa ainsi que les conditions de nomination des directeurs et agents comptables desdits organismes. »

VI. - Les dispositions du paragraphe V entrent en vigueur à compter du 1^{er} janvier 1995.

Art. 83. - Les I, III et V de l'article 49 de la loi n° 93-121 du 27 janvier 1993 portant diverses mesures d'ordre social sont abrogés.

Art. 84. - I. - Une contribution exceptionnelle assise sur une assiette constituée par le chiffre d'affaires hors taxes réalisé en France du 1^{er} octobre 1993 au 30 septembre 1994 auprès des pharmacies d'officines au titre des spécialités inscrites sur la liste mentionnée à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale est due par les établissements de vente en gros de spécialités pharmaceutiques.

Le taux de cette contribution est fixé trimestriellement. Il est de 1,5 p. 100 si le chiffre d'affaires hors taxes réalisé par l'ensemble des établissements assujettis au cours du trimestre s'accroît de 6 p. 100 ou plus par rapport à la même période de l'année précédente, de 1,35 p. 100 si la progression de ce chiffre d'affaires est comprise entre 5 p. 100 et moins de 6 p. 100, de 1,2 p. 100 si la progression de ce chiffre d'affaires est comprise entre 2 p. 100 et moins de 5 p. 100 et de 1 p. 100 si la progression de ce chiffre d'affaires est inférieure à 2 p. 100.

La contribution due par chaque établissement est recouvrée par l'Agence centrale des organismes de sécurité sociale, assistée, en tant que de besoin, par les unions de recouvrement des cotisations de sécurité sociale et d'allocations familiales et les caisses générales de sécurité sociale des départements d'outre-mer, selon les règles et sous les garanties applicables au recouvrement des cotisations de sécurité sociale, avant le 31 mars 1994 pour ce qui concerne le chiffre d'affaires du dernier trimestre 1993, avant le 30 juin 1994 pour ce qui concerne le chiffre d'affaires du premier trimestre 1994, avant le 30 septembre 1994 pour ce qui concerne le chiffre d'affaires du deuxième trimestre 1994 et avant le 31 décembre 1994 pour ce qui concerne le chiffre d'affaires du troisième trimestre 1994. La contribution est recouvrée comme une cotisation de sécurité sociale. Son produit est réparti entre les régimes d'assurance maladie finançant le régime des praticiens et auxiliaires médicaux conventionnés suivant une clé de répartition fixée par arrêté interministériel.

Les établissements de vente en gros de spécialités pharmaceutiques sont tenus d'adresser à l'Agence centrale des organismes de sécurité sociale les éléments nécessaires en vue de la détermination de la progression du chiffre d'affaires, au plus tard le 28 février 1994 pour la contribution due au titre du dernier trimestre de l'année 1993, au plus tard le 31 mai 1994 pour la contribution due au titre du premier trimestre de l'année 1994, au plus tard le 31 août 1994

pour la contribution due au titre du deuxième trimestre de l'année 1994 et au plus tard le 30 novembre 1994 pour la contribution due au titre du troisième trimestre de l'année 1994.

En cas de non déclaration ou de déclaration manifestement erronée par certains établissements, le taux de croissance du chiffre d'affaires est déterminé par le rapport entre la somme des chiffres d'affaires valablement déclarés par les établissements et réalisés au cours du trimestre considéré et la somme des chiffres d'affaires réalisés par ces mêmes établissements au cours du trimestre correspondant de l'année précédente.

Lorsque l'établissement n'a pas produit la déclaration prévue au quatrième alinéa dans les délais prescrits, le taux de la contribution applicable à l'entreprise est fixé d'office à 2 p. 100, la contribution étant alors appelée sur le montant du chiffre d'affaires du dernier trimestre connu. Lorsque l'établissement produit ultérieurement la déclaration du trimestre considéré, le montant de la contribution au titre de ce trimestre est majoré de 10 p. 100. Les établissements peuvent formuler une demande gracieuse en réduction de cette majoration en cas de bonne foi dûment prouvée.

La contribution fait l'objet, le cas échéant, d'une régularisation par l'Agence centrale des organismes de sécurité sociale.

II. - Pour la période du 1^{er} janvier au 31 décembre 1994, les remises, ristournes et avantages commerciaux et financiers assimilés de toute nature consentis par tous les fournisseurs d'officine de spécialités pharmaceutiques remboursables ne peuvent excéder, par mois et par ligne de produits et pour chaque officine, 2,5 p. 100 du prix de ces spécialités.

Les sanctions pénales en cas de non respect du plafonnement sont celles prévues à l'article L. 162-38 du code de la sécurité sociale. Le plafonnement sera suspendu en cas de conclusion d'un code de bonnes pratiques commerciales entre les organisations représentatives des établissements de vente en gros de spécialités pharmaceutiques et celles des pharmaciens d'officine avant le 1^{er} mars 1994.

Art. 85. - Sous réserve des décisions de justice devenues définitives, le montant de la prime dite de difficultés particulières, instituée par le protocole d'accord du 28 mars 1953 au bénéfice des personnels des organismes de sécurité sociale du régime général et de leurs établissements des départements du Bas-Rhin, du Haut-Rhin et de la Moselle, nonobstant toutes stipulations collectives et individuelles contrares en vigueur à la date de publication de la présente loi, est fixé, à compter du 1^{er} décembre 1983 et à chaque période de versement, à 3,95 fois la valeur du point découlant de l'application des accords salariaux conclus conformément aux dispositions de la convention collective nationale de travail du personnel des organisations de sécurité sociale du 8 février 1957. Elle est versée douze fois par an. La gratification annuelle à compter de la même période est majorée pour tenir compte du montant de l'indemnité dite de difficultés particulières attribué au titre du mois de décembre.

Art. 86. - Le Gouvernement présente chaque année un rapport relatif à l'évolution des principaux indicateurs sociaux, afin de mieux pouvoir apprécier la portée des dispositifs de la protection sociale et l'évolution de la cohésion sociale de notre pays. Celui-ci comporte notamment :

- le nombre de bénéficiaires du revenu minimum d'insertion et des minimums sociaux ;
- l'insertion des plus défavorisés et l'effet des mesures d'intégration des handicapés ;
- l'évolution de la situation du logement social ;
- les caractéristiques du chômage de longue durée et les résultats des mesures de lutte contre l'exclusion ;
- un ou des indicateurs pertinents permettant de mesurer l'évolution des inégalités sociales ;
- les indicateurs relatifs à l'état sanitaire, à la délinquance et à la violence, etc. ;

- les indicateurs relatifs à la situation des familles au niveau du remplacement des revenus par les pensions de retraite ;
- le taux de remboursement des dépenses de santé par l'assurance maladie.

Art. 87. - I. - L'article L. 241-11 du code de la sécurité sociale est complété par un alinéa ainsi rédigé :

« Les dispositions du deuxième alinéa de l'article L. 241-12 sont applicables aux cotisations patronales d'assurances sociales, d'allocations familiales et d'accidents du travail sur les rémunérations versées par les employeurs visés au deuxième alinéa de l'article L. 322-4-16 du code du travail. »

II. - Les dispositions du second alinéa de l'article L. 241-11 du code de la sécurité sociale sont applicables aux rémunérations versées par les employeurs conventionnés dans les conditions prévues à l'avant-dernier alinéa de l'article L. 322-4-16 du code du travail lorsque la convention prévoit l'aide de l'Etat mentionnée au dernier alinéa de cet article et pour les contrats prenant effet entre le 1^{er} janvier 1994 et le 31 décembre 1996.

Le Gouvernement présentera avant le 31 décembre 1996 un rapport au Parlement d'évaluation de l'incidence des présentes dispositions sur l'activité des entreprises conventionnées et l'insertion des salariés concernés.

Art. 88. - Il est inséré, dans le code de la sécurité sociale, un article L. 241-12 ainsi rédigé :

« Art. L. 241-12. - Les cotisations d'assurances sociales et d'allocations familiales dues au titre des activités exercées dans un but de réinsertion socioprofessionnelle par les personnes en difficulté sont calculées sur une assiette forfaitaire fixée par arrêté lorsque les rémunérations qui leur sont versées sont inférieures ou égales au montant de cette assiette.

« Le taux des cotisations patronales d'assurances sociales et d'allocations familiales dues au titre des activités mentionnées au présent article et calculées, soit sur l'assiette forfaitaire mentionnée au précédent alinéa, soit sur la rémunération versée, est réduit de moitié lorsque cette dernière est inférieure ou égale par heure d'activité rémunérée, à la valeur horaire du salaire minimum de croissance.

« Les dispositions du présent article sont applicables aux personnes accueillies dans les structures suivantes :

- centres d'hébergement et de readaptation sociale visés à l'article 185 du code de la famille et de l'aide sociale ainsi que les services ou établissements habilités qui organisent des activités professionnelles dans un but de réinsertion socioprofessionnelle en application des articles 45 et 46 du même code ;
- structures agréées au titre de l'article 185-2 du même code et des textes pris en application dudit article organisant des activités professionnelles en vue de favoriser leur insertion sociale et les structures assimilées dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de l'action sociale »

Art. 89. - I. - Les articles 1121, 1122-1, 1123 et 1142-5 du code rural sont ainsi modifiés :

1^{er} Le 2^e de l'article 1121 du code rural est complété par deux phrases ainsi rédigées :

« La retraite proportionnelle des chefs d'exploitation ou d'entreprise agricoles justifiant de conditions minimales de durée d'activité non salariée agricoles et d'assurance en tant que chef d'exploitation ou d'entreprise agricoles est calculée ou révisée en tenant compte, selon des modalités fixées par décret, des périodes d'assurance accomplies par les intéressés en qualité d'aide familial majeur au sens du 2^e de l'article 1106-1. Pour les pensions déjà liquidées, ce décret précise les périodes assimilées aux périodes d'assurance précédemment mentionnées. »

2^e A. - Le premier alinéa de l'article 1122-1 du code rural est complété par une phrase ainsi rédigée :

« Les membres de la famille âgés d'au moins dix-huit ans et ayant la qualité d'aide familial au sens du 2^e de l'article

1106-1 ont également droit à la retraite proportionnelle dans les conditions prévues au 2^e de l'article 1121 et au 2^e de l'article 1142-5. »

B. - Le dernier alinéa de l'article 1122-1 du code rural est ainsi rédigé :

« Le conjoint survivant des personnes mentionnées au premier alinéa du présent article a droit, dans les conditions énoncées au premier alinéa de l'article 1122, à une pension de réversion qui se compose de la retraite forfaitaire et, le cas échéant, d'un pourcentage fixé par décret de la retraite proportionnelle dont bénéficiait ou eût bénéficié l'assuré. »

3^e A la première phrase du troisième alinéa (b) de l'article 1123 du code rural, après les mots « d'entreprise », sont insérés les mots : « et une cotisation due pour chaque aide familial majeur au sens du 2^e de l'article 1106-1 ».

4^e Le 2^e de l'article 1142-5 du code rural est complété par deux phrases ainsi rédigées :

« La retraite proportionnelle des chefs d'exploitation ou d'entreprise agricoles justifiant de conditions minimales de durée d'activité non salariée agricole et d'assurance en tant que chef d'exploitation ou d'entreprise agricoles est calculée ou révisée en tenant compte, selon des modalités fixées par décret, des périodes d'assurance accomplies par les intéressés en qualité d'aide familial majeur au sens du 2^e de l'article 1106-1. Pour les pensions déjà liquidées, ce décret précise les périodes assimilées aux périodes d'assurance précédemment mentionnées. »

II. - Les dispositions du présent article sont applicables à compter du 1^{er} janvier 1994.

Art. 90. - L'article 32 de la loi n° 92-108 du 3 février 1992 relative aux conditions d'exercice des mandats locaux est ainsi rédigé :

« Art. 32. - Les pensions de retraite des élus communaux, départementaux et régionaux déjà liquidées continuent d'être honorées par les institutions et organismes auprès desquels elles ont été constituées ou auprès desquels elles sont transférées. Les charges correspondantes sont notamment couvertes, le cas échéant, par une subvention d'équilibre versée par les collectivités concernées.

« Les élus mentionnés à l'alinéa précédent, en fonctions ou ayant acquis des droits à une pension de retraite avant l'entrée en vigueur de la présente loi, peuvent continuer à cotiser à ces institutions et organismes.

« La collectivité au sein de laquelle l'élu exerce son mandat contribue dans la limite prévue à l'article L. 123-11 du code des communes, à l'article 17 de la loi du 10 août 1871 relative aux conseils généraux et à l'article 11 de la loi n° 72-619 du 5 juillet 1972 portant création et organisation des régions.

« Les droits acquis sont honorés par les institutions et organismes dans la limite de leurs disponibilités. »

La présente loi sera exécutée comme loi de l'Etat.

Fait à Paris, le 18 janvier 1994.

FRANÇOIS MITTERRAND

Par le Président de la République :

Le Premier ministre,

ÉDOUARD BALLADUR

Le ministre d'Etat, ministre des affaires sociales,
de la santé et de la ville,

SIMONE VEIL

Le ministre d'Etat, ministre de l'intérieur
et de l'aménagement du territoire,

CHARLES PASQUA

Le ministre d'Etat, garde des sceaux,
ministre de la justice,

PIERRE MÉHAIGNERIE

Le ministre d'Etat, ministre de la défense,

FRANÇOIS LÉOTARD

*Le ministre de l'industrie, des postes
et télécommunications et du commerce extérieur,*
GÉRARD LONGUET

*Le ministre des entreprises
et du développement économique,
chargé des petites et moyennes entreprises
et du commerce et de l'artisanat,*
ALAIN MADELIN

Le ministre de la culture et de la francophonie,
JACQUES TOUBON

*Le ministre du budget,
porte-parole du Gouvernement,*
NICOLAS SARKOZY

Le ministre de l'agriculture et de la pêche,
JEAN PUECH

*Le ministre de l'enseignement supérieur
et de la recherche,*
FRANÇOIS FILLON

Le ministre délégué à la santé,
PHILIPPE DOUSTE-BLAZY

*Le ministre délégué à l'aménagement du territoire
et aux collectivités locales,*
DANIEL HOFFEL

(1) Loi n° 94-43 :

- Travaux préparatoires :

Sénat :

Projet de loi n° 14 (1993-1994) ;
Lettre rectificative n° 46 (1993-1994) ;
Rapport de M. Claude Hunet, au nom de la commission des
affaires sociales, n° 49 (1993-1994) ;
Discussion et adoption le 26 octobre 1993.

Assemblée nationale :

Projet de loi, adopté par le Sénat, n° 655 ;
Rapport de M. Jean Bardet, au nom de la commission des affaires
culturelles, n° 755 ;
Discussion les 29 et 30 novembre 1993 et adoption le
30 novembre 1993.

Sénat

Projet de loi, modifié par l'Assemblée nationale, n° 137
(1993-1994) ;
Rapport de MM Claude Hunet et Charles Descours, au nom de
la commission des affaires sociales, n° 155 (1993-1994) ;
Discussion et adoption le 13 décembre 1993.

Assemblée nationale

Projet de loi, adopté avec modifications par le Sénat, en deuxième
lecture, n° 842 ;
Rapport de M. Jean Bardet, au nom de la commission des affaires
culturelles, n° 856 ;
Discussion et adoption le 17 décembre 1993.

Assemblée nationale

Rapport de M. Jean Bardet, au nom de la commission mixte par-
liaire, n° 869 ;
Discussion et adoption le 20 décembre 1993.

Sénat

Rapport de M. Claude Hunet, au nom de la commission mixte
parliaire, n° 197 (1993-1994) ;
Discussion et adoption le 20 décembre 1993.

- Conseil constitutionnel

Décision n° 93-332 DC du 13 janvier 1994 publiée au *Journal
officiel* du 18 janvier 1994

- **ANNEXE 5/** Décret n° 94-19 du 5 Janvier 1994, portant transposition de directives communautaires relatives à la pharmacie et au médicament et modifiant le Code de la Santé Publique.

**Décret 94-19 du 5 janvier 1994 portant transposition de directives communautaires relatives
à la pharmacie et au médicament et modifiant le code de la santé publique
(deuxième partie : décrets en Conseil d'État)**

Le Premier ministre,

Sur le rapport du ministre d'État, ministre des affaires sociales, de la santé et de la ville, et du ministre délégué à la santé.

Vu la directive (C.E.E.) n° 89-341 du conseil du 3 mai 1989 modifiant les directives (C.E.E.) n° 65-65 du 26 janvier 1965, (C.E.E.) n° 75-318 et (C.E.E.) 75-319 du 20 mai 1975 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques ;

Vu la directive (C.E.E.) n° 89-342 du conseil du 3 mai 1989 élargissant le champ d'application des directives (C.E.E.) n° 65-65 et (C.E.E.) n° 75-319 et prévoyant des dispositions complémentaires pour les médicaments immunologiques consistant en vaccins, toxines, sérums ou allergènes ;

Vu la directive (C.E.E.) n° 89-343 du conseil du 3 mai 1989 élargissant le champ d'application des directives (C.E.E.) n° 65-65 et (C.E.E.) n° 75-319 et prévoyant des dispositions complémentaires pour les médicaments radiopharmaceutiques ;

Vu la directive (C.E.E.) n° 91-356 de la commission du 13 juin 1991 établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain ;

Vu la directive (C.E.E.) n° 92-27 du conseil du 31 mars 1992 concernant l'étiquetage et la notice des médicaments à usage humain ;

Vu la directive du conseil (C.E.E.) n° 93-39 du 14 juin 1993 modifiant les directives (C.E.E.) n° 65-65, (C.E.E.) n° 75-318 et (C.E.E.) n° 75-319 ;

Vu le code de la santé publique, notamment son livre V ;
Le Conseil d'État (section sociale) entendu.

Décret

Art. 1^{er} - Il est inséré au début du titre I^{er} du livre V du code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'État), avant le chapitre I^{er} de ce titre, un article R. 5000 ainsi rédigé :

« Art. R. 5000 - I - La dénomination d'un médicament peut être soit un nom de fantaisie, soit une dénomination commune ou scientifique assortie d'une marque ou du nom du fabricant. Le nom de fantaisie ne peut se confondre avec la dénomination commune.

« Lorsqu'un médicament est présenté sous plusieurs formes pharmaceutiques ou plusieurs dosages, ceux-ci et le cas échéant les mentions "nourissons", "enfants" ou "adultes" doivent figurer dans la dénomination.

« II - Pour l'application du présent livre, on entend par :

- - dénomination commune : la dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation mondiale de la santé, à défaut la dénomination 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 d'information accompagnant le médicament et destiné à l'utilisateur ».

Art. 2 - Le dernier alinéa de l'article R. 5049 du code de la santé publique est abrogé.

Art. 3. - L'article R. 5056 du code de la santé publique est complété par un alinéa ainsi rédigé :

« Lorsque l'inspection concerne un établissement pharmaceutique mentionné à l'article L. 596, les inspecteurs de la pharmacie ou, selon le cas, les inspecteurs de l'Agence du médicament s'assurent notamment que cet établissement respecte les bonnes pratiques prévues à l'article L. 600 qui le concernent. Chaque inspection donne lieu à un rapport qui doit être communiqué au pharmacien responsable de l'entreprise. »

Art. 4. - L'article R. 5115-7 du code de la santé publique est modifié comme suit :

I. - Au début de l'article, les mots : « Les pharmaciens fabricants » sont remplacés par les mots : « Les établissements pharmaceutiques qui fabriquent des médicaments » ;

II. - Sont ajoutés trois alinéas ainsi rédigés :

« Ces établissements veillent à ce que toutes les opérations de fabrication des médicaments faisant l'objet de l'autorisation de mise sur le marché mentionnée à l'article L. 601 ou de l'autorisation prévue à l'article L. 601-2 soient conduites dans le respect des données du dossier de cette autorisation acceptées par l'Agence du médicament.

« Ils sont tenus de réévaluer et, si nécessaire, de modifier leurs méthodes de fabrication et de contrôle en fonction des progrès scientifiques et techniques. Lorsque le fabricant n'est pas le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament concerné par ces modifications, il doit en aviser ce titulaire. S'il n'exploite pas lui-même le médicament, il doit également en informer l'entreprise qui l'exploite.

« Lorsque des lots de médicaments bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché mentionnée à l'article L. 601 sont importés d'un Etat membre de la Communauté économique européenne, les comptes rendus du contrôle correspondant à ces lots sont détenus par l'établissement situé dans la Communauté économique européenne, titulaire d'une autorisation de fabrication ou d'importation de médicaments, qui assure le suivi de ces lots pour la France. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché tient les autorités françaises informées de l'identité du détenteur de ces comptes rendus de contrôle. »

Art. 5. - L'article R. 5115-9 du code de la santé publique est remplacé par les dispositions suivantes :

« Les médicaments importés de pays non membres de la Communauté économique européenne doivent faire l'objet en France du contrôle du produit fini prévu au dossier d'autorisation de mise sur le marché. Ce contrôle est effectué par l'importateur. Celui-ci s'assure que les médicaments ont été fabriqués par des fabricants dûment autorisés et soumis à des normes de bonnes pratiques de fabrication au moins équivalentes à celles que prévoit l'article L. 600. »

Art. 6. - Il est ajouté à la fin du paragraphe 3 de la section I du chapitre II du titre II du livre V du code de la santé publique deux articles ainsi rédigés :

« Art. R. 5115-10. - Toute entreprise comportant un ou plusieurs établissements de fabrication ou d'importation de médicaments doit avoir un ou plusieurs départements de contrôle de la qualité. 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.

« Toutefois, l'entreprise dont dépend l'établissement pharmaceutique peut, dans des cas exceptionnels et à condition de justifier de ce recours auprès de l'Agence du médicament, confier les opérations de contrôle à un laboratoire sous-traitant par un contrat écrit précisant les responsabilités respectives des parties. Dans ces cas, l'entreprise doit en informer l'Agence du médicament afin que celle-ci soit mise en mesure de vérifier que le laboratoire sous-traitant possède la compétence et les moyens suffisants.

« Art. R. 5115-11. — Tout établissement pharmaceutique fabriquant des médicaments 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.

« Les documents relatifs à chaque lot doivent être conservés au moins un an après la date de péremption du lot concerné et au moins cinq ans après sa libération. »

Art. 7. — L'intitulé de la section II du chapitre II du titre II du livre V du code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat) est remplacé par l'intitulé suivant : « Médicaments et produits soumis à autorisation ».

Art. 8. — L'article R. 5128 du code de la santé publique est modifié comme suit :

I — Le b du premier alinéa est remplacé par les dispositions suivantes :

« b) La dénomination spéciale du médicament, qui doit être conforme aux dispositions du I de l'article R. 5000 : » ;

II — Au c du premier alinéa, après les mots : « en termes usuels », sont insérés les mots : « pour le produit concerné » ;

III — Au deuxième alinéa, les mots : « à l'article R. 5128-1 » sont remplacés par les mots : « aux articles R. 5128-2 et R. 5128-3 ».

Art. 9. — L'article R. 5128-1 du code de la santé publique devient l'article R. 5128-2

Il est modifié comme suit :

I — A la fin du a est ajouté le membre de phrase suivant :

« S'il y a lieu, les précautions particulières qui doivent être prises par les personnes qui manipulent le médicament et qui l'administrent aux patients ainsi que les précautions qui doivent éventuellement être prises par le patient : » ;

II — Le c devient « ».

III — Il est inséré, après le d, un e ainsi rédigé :

« e) Précautions particulières d'élimination des produits non utilisés ou des déchets dérivés de ces produits, s'il y a lieu ».

Art. 10. — Il est inséré, après l'article R. 5128 du code de la santé publique, un article R. 5128-1 ainsi rédigé :

« Art. R. 5128-1. — Lorsque la demande d'autorisation de mise sur le marché concerne un générateur, elle doit en outre comporter :

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

« b) Les caractéristiques qualitatives et quantitatives de l'éluat ou du sublimé ».

Art. 11. — Après l'article R. 5128-2 du code de la santé publique, il est inséré un article R. 5128-3 ainsi rédigé :

« Art. R. 5128-3. — Pour les médicaments radiopharmaceutiques, outre les renseignements mentionnés à l'article R. 5128-2, le résumé des caractéristiques doit comporter :

« a) Une information complète sur la dosimétrie interne de rayonnements ;

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

Art. 12. — Le d de l'article R. 5129 du code de la santé publique est remplacé par les dispositions suivantes :

« d) Le projet de conditionnement extérieur et de conditionnement primaire et, s'il y a lieu, le projet de notice : »

Art. 13. — Il est ajouté à l'article R. 5134 du code de la santé publique un f ainsi rédigé :

« f) Soumettre le médicament, ses matières premières et, si nécessaire, ses produits intermédiaires ou autres composants au contrôle de l'Agence du médicament pour s'assurer que les méthodes de contrôle utilisées par le fabricant et décrites dans le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché sont satisfaisantes. »

Art. 14. — L'article R. 5135-1 du code de la santé publique est remplacé par les dispositions suivantes :

« Art. R. 5135-1. — Après délivrance de l'autorisation de mise sur le marché, les méthodes de fabrication et les techniques de contrôle mentionnées aux a et b de l'article R. 5129 doivent être modifiées en fonction des progrès scientifiques et techniques.

« Le titulaire de l'autorisation soumet pour approbation à l'Agence du médicament les projets de ces modifications. A défaut de décision dans un délai de deux mois, ces modifications sont réputées approuvées. »

Art. 15. — Il est inséré dans le code de la santé publique, après l'article R. 5135-1, trois articles ainsi rédigés :

« Art. R. 5135-2. — Le ministre chargé de la santé peut, sur proposition du directeur général de l'Agence du médicament, exiger par arrêté que les entreprises exploitant certains médicaments immunologiques mentionnés à l'article L. 511-1 soumettent à l'Agence du médicament une copie de tous les comptes rendus de contrôle signés par le pharmacien responsable.

« Art. R. 5135-3. — Pour des raisons de santé publique, l'Agence du médicament peut exiger qu'une entreprise expédiant :

« a) Un vaccin vivant ;

« b) Un médicament immunologique utilisé pour l'immunisation primaire de jeunes enfants ou des personnes appartenant à des groupes à risque ;

« c) Ou un médicament immunologique utilisé dans des programmes publics de vaccination,

soumette à son contrôle des échantillons de chaque lot du produit en vrac et du produit fini avant la mise en circulation de ce lot.

« Lorsqu'il s'agit d'un médicament immunologique nouveau ou fabriqué à l'aide de techniques nouvelles ou modifiées ou présentant un caractère de nouveauté pour un fabricant déterminé, le directeur général de l'Agence du médicament peut préciser dans l'autorisation de mise sur le marché que des échantillons de chaque lot du produit en vrac et du produit fini devront être soumis avant sa mise en circulation à son contrôle pendant une période déterminée.

« L'Agence du médicament doit effectuer les contrôles mentionnés aux alinéas précédents 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 autre Etat membre de la Communauté économique européenne lorsque l'autorité compétente de cet Etat membre a déjà contrôlé ce lot et l'a déclaré conforme aux spécifications approuvées.

« Art. R. 5135-4. — Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumet au directeur général de l'Agence du médicament tout projet de modification d'un élément relatif à l'étiquetage ou à la notice, autre que les modifications du résumé des caractéristiques du produit, prévu aux articles R. 5128-2 et R. 5128-3.

« Si le directeur général de l'Agence du médicament ne s'est pas prononcé dans un délai de quatre-vingt-dix jours à compter de la date de présentation de la demande, le demandeur peut procéder à la mise en œuvre des modifications. »

Art. 16. - Le troisième alinéa de l'article R. 5139 du code de la santé publique est remplacé par les dispositions suivantes :

« L'autorisation de mise sur le marché est également suspendue ou retirée par le directeur général de l'agence :

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

« b) Lorsque l'étiquetage ou la notice du médicament ou du produit ne sont pas conformes aux prescriptions de la présente section.

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

Art. 17. - L'intitulé du paragraphe 3 de la section II du chapitre II du titre II du livre V du code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat) est remplacé par l'intitulé suivant : « Etiquetage des médicaments ou produits soumis à autorisation ».

Art. 18. - L'article R. 5143 du code de la santé publique est remplacé par les dispositions suivantes :

« Art. R. 5143 - Sans préjudice des mentions exigées par d'autres dispositions législatives et réglementaires, l'étiquetage du conditionnement extérieur ou à défaut de conditionnement extérieur l'étiquetage du conditionnement primaire d'un médicament ou d'un produit mentionné à l'article L. 601 doit porter les mentions suivantes, inscrites de manière à être facilement lisibles, clairement compréhensibles et indélébiles :

« a) La dénomination du médicament ou du produit suivie de la dénomination commune lorsque le médicament ou le produit ne contient qu'un seul principe actif et que sa dénomination est un nom fantaisie ;

« b) La composition qualitative et quantitative en principes actifs par unités de prise ou, selon la forme d'administration, pour un volume ou un poids déterminé, en utilisant les dénominations communes ;

« c) La forme pharmaceutique et le contenu en poids, en volume ou en unités de prise ;

« d) La liste des excipients qui ont une action ou un effet notable et qui sont mentionnés dans les bonnes pratiques d'étiquetage prévues à l'article R. 5143-7. Toutefois, s'il s'agit d'un produit injectable, d'une préparation topique ou d'un collyre, tous les excipients doivent être mentionnés ;

« e) Le mode d'administration et, si nécessaire, la voie d'administration ;

« f) La mention "Ne pas laisser à la portée des enfants" ;

« g) Une mise en garde spéciale, si elle s'impose pour ce médicament ;

« h) Le numéro du lot de fabrication ;

« i) La date de péremption en clair ;

« j) Les précautions particulières de conservation, s'il y a lieu ;

« k) Les précautions particulières d'élimination des produits non utiles ou des déchets dérivés de ces produits s'il y a lieu ;

« l) Le nom et l'adresse de l'entreprise exploitant le médicament ou le produit et, lorsque celle-ci ne fabrique pas le médicament ou le produit, le nom et l'adresse du fabricant ;

« m) La mention "Médicament autorisé n°" suivie du numéro de l'autorisation de mise sur le marché ;

« n) Pour les médicaments non soumis à prescription, l'indication thérapeutique ;

« o) Le prix limite de vente au public lorsqu'un tel prix est fixé en application des lois et règlements en vigueur ;

« p) Les conditions de remboursement par les organismes d'assurance maladie ;

« q) La classification en matière de délivrance du médicament, mentionnée dans l'autorisation de mise sur le marché.

« Le conditionnement extérieur peut comporter, outre le signe distinctif de l'entreprise, des signes ou des pictogrammes explicitant certaines des informations ci-dessus ainsi que d'autres informations compatibles avec le résumé des caractéristiques du produit. Ces éléments doivent être utiles pour l'éducation sanitaire et ne présenter aucun caractère promotionnel.

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

Art. 19. - L'article R. 5143-1 du code de la santé publique devient l'article R. 5143-6.

Art. 20. - Il est inséré après l'article R. 5143 du code de la santé publique trois articles ainsi rédigés :

« Art. R. 5143-1. - Par dérogation aux dispositions de l'article R. 5143, lorsque les médicaments ou les produits sont contenus dans un conditionnement extérieur conforme aux prescriptions dudit article, les conditionnements primaires sous forme de blister doivent porter au moins les indications suivantes :

« a) La dénomination du médicament ou du produit ;

« b) Le nom de l'entreprise exploitant le médicament ou le produit ;

« c) Le numéro du lot de fabrication ;

« d) La date de péremption.

« Art. R. 5143-2. - Les ampoules ou autres petits conditionnements primaires sur lesquels il est impossible de mentionner l'ensemble des indications prévues à l'article R. 5143 peuvent ne porter que les indications suivantes :

« a) La dénomination du médicament ou du produit ;

« b) Le mode d'administration et, si nécessaire, la voie d'administration ;

« c) La date de péremption ;

« d) Le numéro du lot de fabrication ;

« e) Le contenu en poids, en volume ou en unités.

« Art. R. 5143-3. - Pour les médicaments contenant des radionucléides, outre les mentions prévues à l'article R. 5143, l'étiquetage du blindage de protection doit fournir toutes les explications relatives aux codes utilisés sur le flacon et indiquer, s'il y a lieu, la quantité totale ou unitaire de radioactivité pour une heure et date données ainsi que le nombre de capsules ou, pour les liquides, le nombre de millilitres contenus dans le récipient.

« L'étiquetage du conditionnement primaire doit comporter les renseignements suivants :

« a) Le nom ou le code du médicament, y compris le nom ou le symbole chimique du radionucléide ;

« b) L'identification du lot et la date de péremption ;

« c) Le nom et l'adresse de l'entreprise exploitant le médicament ou le produit et, lorsque celle-ci ne fabrique pas le médicament ou le produit, le nom et l'adresse du fabricant ;

« d) Le symbole international de la radioactivité ;

« e) La quantité totale ou unitaire de la radioactivité. »

Art. 21. - Il est inséré à la section II du chapitre II du titre II du livre V du code de la santé publique, après l'article R. 5143-3, un paragraphe 4 intitulé : « Notice des médicaments ou produits soumis à autorisation », qui comprend deux articles ainsi rédigés :

« Art. R. 5143-4. - La présence d'une notice d'information pour l'utilisateur dans le conditionnement de tout médicament ou produit est obligatoire, sauf si les mentions citées à l'article R. 5143-5 figurent directement sur le conditionnement extérieur ou le conditionnement primaire.

« Elle doit être rédigée en français, en termes aisément compréhensibles pour l'utilisateur et suffisamment lisibles.

« Elle peut en outre être rédigée en plusieurs langues, à condition que les mêmes informations figurent dans toutes les langues utilisées.

« Art. R. 5143-5. - La notice doit être établie en conformité avec le résumé des caractéristiques du produit. Elle doit comporter, dans l'ordre, les indications suivantes :

- « 1. Pour l'identification du médicament ou du produit :
 - « a) La dénomination du médicament ou du produit suivie de la dénomination commune lorsqu'il ne contient qu'un seul principe actif et que sa dénomination est un nom de fantaisie ;
 - « b) La composition qualitative complète en principes actifs et excipients ainsi que la composition quantitative en principes actifs, en utilisant les dénominations communes pour chaque présentation du médicament ou du produit ;
 - « c) La forme pharmaceutique et le contenu en poids, en volume ou en unité de prises, pour chaque présentation du médicament ou du produit ;
 - « d) La classe pharmaco-thérapeutique ou le type d'activité ;
 - « e) Le nom et l'adresse de l'entreprise exploitant le médicament ou le produit et, lorsque celle-ci ne fabrique pas le médicament ou le produit, le nom et l'adresse du fabricant.
- « 2. Les indications thérapeutiques.
- « 3. L'énumération des informations nécessaires avant la prise du médicament relatives aux contre-indications, aux précautions d'emploi, aux interactions médicamenteuses et autres interactions susceptibles d'affecter l'action du médicament et aux mises en garde spéciales.
 - « Cette énumération doit :
 - « a) Tenir compte de la situation particulière des catégories suivantes d'utilisateurs : enfants, femmes enceintes ou allaitant, personnes âgées, personnes présentant certaines pathologies spécifiques ;
 - « b) Mentionner, s'il y a lieu, les effets possibles du traitement sur la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser certaines machines ;
 - « c) Comporter une liste des excipients dont la connaissance est nécessaire pour une utilisation efficace et sans risque du médicament ou du produit et qui sont définis par les bonnes pratiques d'étiquetage prévues à l'article R. 5143-7.
- « 4. Les instructions nécessaires pour un bon usage, en particulier
 - « a) La posologie ;
 - « b) Le mode et, si nécessaire, la voie d'administration ;
 - « c) La fréquence de l'administration, en précisant, si nécessaire, le moment auquel le médicament ou produit peut ou doit être administré.
- et, le cas échéant, selon la nature du produit :
 - « d) La durée du traitement ;
 - « e) La conduite à tenir en cas de surdosage ;
 - « f) La conduite à tenir au cas où l'administration d'une ou plusieurs doses a été omise ;
 - « g) La mention, si nécessaire, d'un risque de syndrome de sevrage
- « 5. Une description des effets indésirables pouvant être observés lors de l'usage normal du médicament ou du produit et, le cas échéant, la conduite à tenir, ainsi qu'une invitation expresse pour le patient à communiquer à son médecin ou à son pharmacien tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice
- « 6. Un renvoi à la date de péremption figurant sur le conditionnement extérieur, avec :

- « a) Une mise en garde contre tout dépassement de cette date ;
 - « b) S'il y a lieu, les précautions particulières de conservation ;
 - « c) S'il y a lieu, une mise en garde en cas de signes visibles de détérioration.
- « 7. La date à laquelle la notice a été révisée pour la dernière fois.

« Pour les préparations radiopharmaceutiques, la notice doit, en outre, mentionner les précautions à prendre par l'utilisateur et le patient durant la préparation et l'administration du produit et les précautions spéciales pour l'élimination du conditionnement et de ses contenus non utilisés.

« La notice peut comporter, outre le signe distinctif de l'entreprise, des signes ou des pictogrammes explicitant certaines des informations ci-dessus ainsi que d'autres informations compatibles avec le résumé des caractéristiques du produit. Ces éléments doivent être utiles pour l'éducation sanitaire et ne présenter aucun caractère promotionnel.

« Le directeur général de l'Agence du médicament peut autoriser que ne figurent pas sur la notice les indications thérapeutiques dont la mention est susceptible d'entraîner des inconvénients graves pour certains patients. »

Art. 22. - I. - Il est inséré à la section II du chapitre II du titre II du livre V du code de la santé publique, après l'article R. 5143-5, un paragraphe 5 intitulé « Dispositions diverses » qui comprend les articles R. 5143-6, R. 5143-7 et R. 5144.

II. - Il est inséré après l'article R. 5143-6 un article R. 5143-7 ainsi rédigé :

« Art. R. 5143-7. - Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit se conformer à de bonnes pratiques d'étiquetage et de notice établies par le ministre chargé de la santé sur proposition de l'Agence du médicament. »

Art. 23. - Les dispositions des articles 18 à 22 ne sont applicables aux médicaments ou produits mentionnés à l'article L. 601 du code de la santé publique, autorisés à la date de publication du présent décret, qu'à compter du premier renouvellement quinquennal de l'autorisation de mise sur le marché ou à l'occasion de toute modification.

Art. 24. - Le ministre d'Etat, ministre des affaires sociales, de la santé et de la ville, et le ministre délégué à la santé sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent décret, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 5 janvier 1994.

ÉDOUARD BALLADUR

Par le Premier ministre :

Le ministre d'Etat, ministre des affaires sociales,
de la santé et de la ville,

SIMONE VEIL

Le ministre délégué à la santé,
PHILIPPE DOUSTE-BLAZY

- **ANNEXE 6/** Directive Européenne DIR 92/26/CEE du 31 Mars 1992, relative à la classification pour la délivrance des médicaments à usage humain.

USAGE RATIONNEL DES MEDICAMENTS

AMELIORATION DE L'USAGE DES SPECIALITES PHARMACEUTIQUES

- CONCLUSIONS DU CONSEIL 87/C/178/02 du 15 mai 1987 relatives à l'amélioration de l'usage des spécialités pharmaceutiques par le consommateur (J.O.C.E. n° C 178 du 7 juillet 1987).

LE CONSEIL DES COMMUNAUTES EUROPEENNES.

Vu le traité instituant la Communauté économique européenne, Considérant que la directive 65/65/CEE du Conseil, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques (1), modifiée en dernier lieu par la directive 87/21/CEE (2), établit des règles pour la mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques à usage humain ;

Considérant que la deuxième directive 75/319/CEE du Conseil, du 20 mai 1975, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques (3), modifiée en dernier lieu par la directive 87/21/CEE, comporte des dispositions sur l'instruction de la demande d'autorisation de mise sur le marché, et notamment sur la notice jointe au conditionnement ;

Considérant qu'il convient d'améliorer le système de notices accompagnant les spécialités pharmaceutiques à usage humain mises sur le marché dans la Communauté,

1. INVITE la Commission et les Etats membres à étudier, dès à présent, la possibilité de rendre plus systématique l'usage et plus lisible et compréhensible le contenu des notices destinées aux consommateurs visées à l'article 6 de la directive 75/319/CEE, accompagnant les spécialités pharmaceutiques, en particulier d'autoprescription, mises sur le marché sur le territoire de la Communauté, et cela dans le but de :

- favoriser un usage sûr et adéquat de la spécialité pharmaceutique et particulièrement la fidélité au traitement, en ajoutant, aux instructions données par les médecins et pharmaciens, une information écrite claire,
- répondre aussi au désir du consommateur d'être informé correctement.

2. INVITE la Commission et les Etats membres :

- à procéder à un échange d'expériences au sein des instances communautaires compétentes, par le biais, le cas échéant, de projets pilotes,
- à veiller à la consultation et à la sensibilisation des milieux concernés, lors des travaux préparatoires,

3. INVITE, enfin, la Commission à présenter au Conseil un rapport avec les conclusions des études prévues au point 1 et des expériences et consultations prévues au point 2, accompagné, le cas échéant, de propositions appropriées, comme annoncées pour l'information des médecins et des malades dans le Livre Blanc de la Commission sur l'achèvement du marché intérieur.

- DIRECTIVE DU CONSEIL n° 92/26/CEE du 31 mars 1992 concernant la classification en matière de délivrance des médicaments à usage humain (J.O.C.E. du 30 avril 1992).

LE CONSEIL DES COMMUNAUTES EUROPEENNES.

vu le traité instituant la Communauté économique européenne, et notamment son article 100 A,

vu la proposition de la Commission (1),
en coopération avec le Parlement européen (2),
vu l'avis du Comité économique et social (3),

considérant qu'il importe d'arrêter les mesures destinées à établir progressivement le marché intérieur au cours d'une période expirant le 31 décembre 1992 ; que le marché intérieur comporte un espace sans frontières intérieures dans lequel la libre circulation des marchandises, des personnes, des services et des capitaux est assurée ;

considérant que les conditions de délivrance des médicaments à usage humain varient sensiblement d'un Etat membre à l'autre, des médicaments en vente libre dans certains Etats membres ne pouvant être obtenus que sur prescription médicale dans d'autres Etats membres ;

considérant que la directive 92/28 / CEE précise quels sont les médicaments pouvant faire l'objet d'une publicité auprès du public ; qu'il importe, compte tenu du développement des moyens de communication, d'harmoniser les conditions de délivrance des médicaments au public ;

considérant, en outre, que toute personne qui se déplace dans la Communauté possède le droit d'emporter une quantité raisonnable de médicaments obtenus licitement pour son usage personnel ; qu'il doit aussi être possible, pour une personne établie dans un Etat membre, de se faire envoyer d'un autre Etat membre une quantité raisonnable de médicaments destinés à son usage personnel ; qu'il importe donc, dans ce contexte, de rapprocher les conditions de délivrance des médicaments au public ;

considérant, par ailleurs, que dans le nouveau système d'enregistrement des médicaments dans la Communauté, certains médicaments devront faire l'objet d'une autorisation communautaire de mise sur le marché ; qu'il convient, dans ce cadre, d'établir la classification en matière de délivrance des médicaments couverts par une autorisation communautaire de mise sur le marché ; qu'il importe donc de fixer les critères sur la base desquels les décisions communautaires seront prises ;

considérant qu'il convient, dès lors, dans un premier temps, d'harmoniser les principes de base applicables à la classification en matière de délivrance des médicaments dans la Communauté ou dans l'Etat membre concerné, en s'inspirant des principes déjà établis en la matière par le Conseil de l'Europe ainsi que des travaux d'har-

(1) JO n° C 58 du 8.3.1990, p. 18

(2) Avis rendu le 12 juin 1991 (non encore paru au Journal officiel) et décision du (non encore parue au Journal officiel).

(3) JO n° C 225 du 10.9.1990, p. 21.

nisation réalisés dans le cadre des Nations unies en ce qui concerne les stupéfiants et les psychotropes ;

considérant que la présente directive ne porte pas atteinte aux dispositions des régimes nationaux de sécurité sociale relatives au remboursement ou au paiement des médicaments soumis à prescription,

A ARRETE LA PRESENTE DIRECTIVE :

Article premier. - 1. la présente directive concerne la classification en matière de délivrance des médicaments à usage humain dans la Communauté en :

- médicaments soumis à une prescription médicale,
- médicaments non soumis à une prescription médicale.

2. Aux fins de la présente directive, la définition du médicament fixée à l'article 1er de la directive 65/65/CEE du Conseil, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux médicaments (1) modifiée en dernier lieu par la directive 84/343/CEE (2), est applicable. En outre, on entend par prescription médicale, toute prescription émanant d'un professionnel habilité à prescrire des médicaments.

Article 2. - 1. Lorsqu'elles autorisent la mise sur le marché d'un médicament, les autorités compétentes précisent la classification du médicament en :

- médicament soumis à prescription médicale,
- médicament non soumis à prescription.

Elles appliquent à cette fin les critères énumérés à l'article 3 paragraphe 1.

2. Les autorités compétentes peuvent fixer des sous-catégories pour les médicaments qui ne peuvent être délivrés que sur prescription médicale. Dans ce cas, ils se réfèrent à la classification suivante :

- a) médicaments sur prescription médicale renouvelable ou non renouvelable,
- b) médicaments soumis à prescription médicale spéciale,
- c) médicaments sur prescription médicale restreinte, réservés à certains milieux spécialisés.

Article 3. - 1. Les médicaments sont soumis à prescription médicale lorsqu'ils :

- sont susceptibles de présenter un danger, directement ou indirectement, même dans des conditions normales d'emploi, s'ils sont utilisés sans surveillance médicale, ou
- sont utilisés souvent, et dans une très large mesure, dans des conditions anormales d'emploi et que cela risque de mettre en danger directement ou indirectement la santé, ou
- contiennent des substances ou des préparations à base de ces substances, dont il est indispensable d'approfondir l'activité et/ou les effets secondaires, ou
- sont, sauf exception, prescrits par un médecin pour être administrés par voie parentérale.

2. Lorsque les Etats membres prévoient la sous-catégorie des médicaments soumis à prescription médicale spéciale, ils tiennent compte des éléments suivants :

- le médicament contient, à une dose non exonérée, une substance classée comme stupéfiant ou psychotrope au sens des conventions internationales (convention des Nations Unies de 1961 et 1971), ou
- le médicament est susceptible, en cas d'usage anormal, de faire l'objet de risques importants d'abus médicamenteux, d'entraîner une pharmacodépendance ou d'être détourné de son usage à des fins illégales, ou
- le médicament contient une substance qui, du fait de sa nouveauté ou de ses propriétés, pourrait être considérée comme appartenant à ce groupe, par mesure de précaution.

3. Lorsque les Etats membres prévoient la sous-catégorie des médicaments soumis à prescription médicale restreinte, ils tiennent compte des éléments suivants :

- le médicament du fait de ses caractéristiques pharmacologiques ou de sa nouveauté, ou pour des raisons de santé publique, est réservé à des traitements qui ne peuvent être suivis qu'en milieu hospitalier,
- le médicament est utilisé dans le traitement de maladies qui doivent être diagnostiquées en milieu hospitalier ou dans des établissements disposant de moyens de diagnostic adéquats, mais l'administration et le suivi peuvent se faire hors de l'hôpital, ou
- le médicament est destiné à des patients ambulatoires mais son emploi peut produire des effets négatifs très graves, ce qui requiert une prescription établie, au besoin, par un spécialiste et une surveillance particulière pendant le traitement.

4. Une autorité compétente peut déroger à l'application des paragraphes 1, 2, et 3 eu égard :

- a) à la dose maximale unique ou à la dose maximale journalière, au dosage, à la forme pharmaceutique, à certains conditionnements et/ou
- b) à d'autres conditions d'utilisation qu'elle a spécifiées.

5. Si une autorité compétente ne classe pas un médicament dans l'une des sous-catégories visées à l'article 2 paragraphe 2, elle doit néanmoins tenir compte des critères visés aux paragraphes 2 et 3 du présent article pour déterminer si un médicament doit être classé dans la catégorie des médicaments délivrés uniquement sur prescription médicale.

Article 4. - Les médicaments non soumis à prescription sont ceux qui ne répondent pas aux critères énumérés à l'article 3.

Article 5. - 1. Les autorités compétentes établissent la liste des médicaments dont la délivrance est soumise sur leur territoire à l'obligation de prescription médicale, en précisant, si nécessaire, la catégorie de classement. Elles mettent à jour cette liste annuellement.

2. A l'occasion du renouvellement quinquennal de l'autorisation de mise sur le marché, ou lorsque des éléments nouveaux sont portés à la connaissance des autorités compétentes, celles-ci réexaminent et, le cas échéant, modifient la classification d'un médicament, en appliquant les critères énumérés à l'article 3.

Article 6. - 1. Dans un délai de deux ans à compter de l'adoption de la présente directive, les Etats membres communiquent à la Commission et, à leur demande, aux autres Etats membres la liste visée à l'article 5 paragraphe 1.

2. Chaque année, les Etats membres communiquent à la Commission et aux autres Etats membres les modifications qu'ils ont apportées à la liste visée au paragraphe 1.

3. Dans un délai de quatre ans à compter de l'adoption de la présente directive, la Commission fera rapport au Conseil sur l'application de la présente directive. Ce rapport sera accompagné, le cas échéant, de propositions appropriées.

Article 7. - Les Etats membres mettent en oeuvre les dispositions législatives, réglementaires et administratives nécessaires pour se conformer à la présente directive avant le 1er janvier 1993. Ils en informent immédiatement la Commission.

Lorsque les Etats membres adoptent ces dispositions, celles-ci contiennent une référence à la présente directive ou sont accompagnées d'une telle référence lors de la publication officielle. Les modalités de cette référence sont arrêtées par les Etats membres.

Article 8. - Les Etats membres sont destinataires de la présente directive.

Par le Conseil. Le président, Victor MARTINS.

- **ANNEXE 7/** Décret n°94-1030 du 2 Décembre 1994
relatif aux conditions de délivrance
des médicaments à usage humain et
modifiant le Code de la Santé Publique.

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES, DE LA SANTÉ ET DE LA VILLE

Décret n° 94-1030 du 2 décembre 1994 relatif aux conditions de prescription et de délivrance des médicaments à usage humain et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat)

NOR : SPSP9403145D

Le Premier ministre,

Sur le rapport du ministre d'Etat, ministre des affaires sociales, de la santé et de la ville, et du ministre délégué à la santé,

Vu la directive (C.E.E.) n° 92-26 du conseil du 31 mars 1992 concernant la classification en matière de délivrance des médicaments à usage humain ;

Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 601, L. 601-2, L. 605 (7°), L. 626, L. 627, L. 714-20 et L. 714-25-2 ;

Vu le décret n° 79-506 du 28 juin 1979 portant code de déontologie médicale ;

Vu le décret n° 92-590 du 29 juin 1992 relatif aux centres spécialisés de soins aux toxicomanes ;

Vu l'avis du Conseil national de l'ordre des pharmaciens en date du 28 juin 1994 ;

Vu l'avis du Conseil national de l'ordre des médecins en date du 29 juin 1994 ;

Le Conseil d'Etat (section sociale) entendu,

Décrète :

Art. 1^{er}. - Le premier alinéa de l'article R. 5135 du code de la santé publique est remplacé par les dispositions suivantes :

« L'autorisation de mise sur le marché est accordée par le directeur général de l'Agence du médicament.

« Elle indique, le cas échéant, le classement du médicament dans les catégories suivantes :

« a) Médicament soumis à prescription du fait de son inscription sur l'une des listes définies à l'article R. 5204 ;

« b) Médicament soumis à prescription spéciale du fait de son classement comme stupéfiant ou de l'application des dispositions des articles R. 5208-1 ou R. 5218-1 ;

« c) Médicament soumis à prescription restreinte en application des dispositions de l'article R. 5143-5-1.

« L'autorisation est accompagnée du résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R. 5128, tel que ce résumé est approuvé par le directeur général de l'Agence du médicament. »

Art. 2. - Il est inséré à l'article R. 5142-25 du même code, après le premier alinéa, un alinéa ainsi rédigé :

« Elle indique, le cas échéant, le classement du médicament dans les catégories énumérées au deuxième alinéa de l'article R. 5135. »

Art. 3. - Le q de l'article R. 5143 du même code est remplacé par les dispositions suivantes :

« q) Le classement du médicament en matière de prescription et de délivrance, mentionné dans l'autorisation de mise sur le marché. »

Art. 4. - Le paragraphe 5 de la section II du chapitre II du titre II du livre V du code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat) intitulé « Dispositions diverses » devient le paragraphe 6.

Art. 5. - Il est inséré à la section II du chapitre II du titre II du livre V du code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat), après l'article R. 5143-5, un paragraphe 5 intitulé « Médicaments soumis à prescription restreinte », qui comprend les articles R. 5143-5-1 à R. 5143-5-6 ainsi rédigés :

« Art. R. 5143-5-1. - L'autorisation de mise sur le marché ou l'autorisation temporaire d'utilisation d'un médicament peut classer celui-ci dans une ou plusieurs des catégories de prescription restreinte suivantes :

« a) Médicament réservé à l'usage hospitalier ;

« b) Médicament à prescription initiale hospitalière ;

« c) Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

« Art. R. 5143-5-2. - I. - Le classement dans la catégorie des médicaments réservés à l'usage hospitalier a les effets suivants :

« 1° La prescription du médicament est réservée :

« - à un médecin, un chirurgien-dentiste ou une sage-femme répondant aux conditions fixées à l'article L. 356 et exerçant dans un établissement de santé public ou privé, ou dans un établissement de transfusion sanguine autorisé à dispenser des médicaments dérivés du sang aux malades qui y sont traités, en application des dispositions de l'article L. 668-1, ou dans un service de dialyse à domicile mentionné à l'article L. 595-8, ou dans un centre spécialisé de soins aux toxicomanes prévu par le décret n° 92-590 du 29 juin 1992 ;

« - ou, dans les établissements publics de santé, à tout autre prescripteur agissant sous la responsabilité du chef de

EDOUARD BALLADUR

Par le Premier ministre :

*Le ministre d'Etat, ministre des affaires sociales,
de la santé et de la ville,*

SIMONE VEIL

*Le ministre d'Etat, garde des sceaux,
ministre de la justice,*

PIERRE MÉHAIGNERIE

Le ministre délégué à la santé,

PHILIPPE DOUSTE-BLAZY

Décret n° 94-1031 du 2 décembre 1994 relatif aux spécialités remboursables et modifiant le code de la sécurité sociale (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat)

NOR: SPSS9403199D

Le Premier ministre,

Sur le rapport du ministre d'Etat, ministre des affaires sociales, de la santé et de la ville, du ministre du budget, porte-parole du Gouvernement, du ministre de l'agriculture et de la pêche et du ministre délégué à la santé,

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 162-17, R. 114-9 et R. 163-2 à R. 163-12 ;

Vu le code rural, notamment les articles 1038 et 1106-2 ;

Vu l'avis du comité interministériel de coordination en matière de sécurité sociale en date du 4 juillet 1994 ;

Vu l'avis du conseil d'administration de la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés en date du 19 juillet 1994 ;

Le Conseil d'Etat (section sociale) entendu,

Décrète :

Art. 1^{er}. - Il est inséré, après le troisième alinéa de l'article R. 114-9 du code de la sécurité sociale, un quatrième alinéa ainsi rédigé :

« Le haut comité médical de la sécurité sociale donne en outre son avis sur toute question qui lui est soumise par le ministre chargé de la sécurité sociale. »

Art. 2. - A l'article R. 163-2 du code de la sécurité sociale, le deuxième alinéa est modifié comme suit :

1^o Les mots « accord préalable » sont remplacés par le mot « information ».

2^o Cet alinéa est ainsi complété : « Dans ce cas, est annexée à l'arrêté d'inscription du médicament sur la liste une fiche d'information thérapeutique établie par la commission mentionnée à l'article R. 163-9 après avis du haut comité médical de la sécurité sociale. Cette fiche rappelle, d'une part, les indications thérapeutiques mentionnées au premier alinéa ci-dessus, d'autre part, les conditions d'utilisation du médicament résultant de ses caractéristiques approuvées par l'autorisation de mise sur le marché et concernant notamment la posologie et la durée de traitement. La fiche rappelle également, le cas échéant, les restrictions apportées par l'autorisation de mise sur le marché à la prescription et à la délivrance du médicament. »

Art. 3. - Au II et au III de l'article R. 163-7 du code de la sécurité sociale, la phrase : « Elle est adressée au ministre chargé de la santé, qui en transmet un exemplaire au ministre chargé de la sécurité sociale » est remplacée par la phrase suivante : « Elle est adressée au ministre chargé de la sécurité sociale, qui en informe le ministre chargé de la santé ».

Art. 4. - Le ministre d'Etat, ministre des affaires sociales, de la santé et de la ville, le ministre du budget, porte-parole du Gouvernement, le ministre de l'agriculture et de la pêche et le ministre délégué à la santé sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent décret, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 2 décembre 1994.

EDOUARD BALLADUR

Par le Premier ministre :

*Le ministre d'Etat, ministre des affaires sociales,
de la santé et de la ville,*

SIMONE VEIL

*Le ministre du budget,
porte-parole du Gouvernement,*
NICOLAS SARKOZY

Le ministre de l'agriculture et de la pêche,
JEAN PUECH

Le ministre délégué à la santé,
PHILIPPE DOUSTE-BLAZY

- **ANNEXE 8/** Directive du Conseil 65/65/CEE du 26 Janvier 1965 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux médicaments.

PLAN SUIVI

- Définitions, A.M.M., étiquetage
- Normes et protocoles
- A.M.M., Comité des Spécialités Pharmaceutiques
- Notes explicatives.

DEFINITIONS - A.M.M. - ETIQUETAGE

- **DIRECTIVE DU CONSEIL 65/65/CEE** du 26 janvier 1965 (J.O.C.E. 22 du 9 février 1965) concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux médicaments, modifiée par :
 - la Directive 66/454/CEE du 28 juillet 1966 (J.O.C.E. 144 du 5 août 1966)
 - la Directive 75/319/CEE du 20 mai 1975 (J.O.C.E. L 147 du 9 juin 1975)
 - la Directive 83/570/CEE du 26 octobre 1983 (J.O.C.E. L 332 du 28 novembre 1983)
 - la Directive 87/21/CEE du 22 décembre 1986 (J.O.C.E. L 15 du 17 janvier 1987)
 - la Directive 89/341/CEE du 3 mai 1989 (J.O.C.E. L 142 du 25 mai 1989).

LE CONSEIL DE LA COMMUNAUTE ECONOMIQUE EUROPEENNE

Vu le traité instituant la communauté économique européenne, et notamment son article 100,

Vu la proposition de la commission,

Vu l'avis de l'Assemblée (1),

Vu l'avis du comité économique et social (2),

Considérant que toute réglementation en matière de production et de distribution des médicaments doit avoir comme objectif essentiel la sauvegarde de la santé publique ;

Considérant toutefois que ce but doit être atteint par des moyens qui ne puissent pas freiner le développement de l'industrie pharmaceutique et les échanges de produits pharmaceutiques au sein de la communauté ;

Considérant que les disparités de certaines dispositions nationales, et notamment des dispositions relatives aux médicaments, à l'exclusion des substances ou compositions qui sont des denrées alimentaires, des aliments destinés aux animaux ou des produits d'hygiène, ont pour effet d'entraver les échanges des spécialités pharmaceutiques au sein de la communauté et qu'elles ont de ce fait une incidence directe sur l'établissement et le fonctionnement du marché commun ;

Considérant qu'il importe par suite d'éliminer ces entraves et que pour atteindre cet objectif un rapprochement des dispositions dont il s'agit est nécessaire ;

Considérant toutefois que ce rapprochement ne peut être réalisé

que progressivement et qu'il importe en premier lieu d'éliminer les disparités qui peuvent le plus affecter le fonctionnement du marché commun ;

A ARRETE LA PRESENTE DIRECTIVE :

CHAPITRE 1er

Définitions et champ d'application

Article premier. - Pour l'application de la présente directive, il faut entendre par :

1. Spécialité pharmaceutique :

Tout médicament préparé à l'avance, mis sur le marché sous une dénomination spéciale et sous un conditionnement particulier.

2. Médicament :

Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales.

Toute substance ou composition pouvant être administrée à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions organiques chez l'homme ou l'animal est également considérée comme médicament.

3. Substance :

Toute matière quelle qu'en soit l'origine, celle-ci pouvant être :

- humaine, telle que :

le sang humain et les produits dérivés du sang humain,

- animale, telle que :

les micro-organismes, animaux entiers, parties d'organes, sécrétions animales, toxines, substances obtenues par extraction, produits dérivés du sang, etc.

- végétale, telle que :

les micro-organismes, plantes, parties de plantes, sécrétions végétales, substances obtenues par extraction, etc.

- chimique, telle que :

les éléments, matières chimiques naturelles et les produits chimiques de transformation et de synthèse.

4. Directive 89/341/CEE du 3 mai 1989 - Formule magistrale

Tout médicament préparé en pharmacie selon une prescription destinée à un malade déterminé.

5. Directive 89/341/CEE du 3 mai 1989 - Formule officinale

Tout médicament préparé en pharmacie selon les indications d'une pharmacopée et destiné à être délivré directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie.

Art. 2. - Directive 89/341/CEE du 3 mai 1989 - 1. Les chapitres II à V s'appliquent aux spécialités pharmaceutiques à usage humain destinées à être mises sur le marché dans les Etats membres.

2. Lorsqu'un Etat membre autorise la mise sur le marché de médicaments fabriqués industriellement mais ne répondant pas à la définition des spécialités pharmaceutiques, il leur applique également les chapitres II à V.

3. Les chapitres II à V ne sont pas applicables :

- aux médicaments préparés selon une formule magistrale ou officinale,

- aux médicaments destinés aux essais de recherche et de développement,

- aux produits intermédiaires destinés à une transformation ultérieure par un fabricant autorisé.

4. Un Etat membre peut, conformément à la législation en vigueur et en vue de répondre à des besoins spéciaux, exclure des chapitres II à V les médicaments fournis pour répondre à une commande loyale et non sollicitée, élaborés conformément aux spécifications d'un praticien agréé et destinés à ses malades particuliers sous sa responsabilité personnelle directe.

(1) J.O.C.E. 84 du 4 juin 1963, p. 1 571/63.

(2) J.O.C.E. 174 du 22 octobre 1965, p. 2 742/65.

Autorisation de mise sur le marché des médicaments

Art. 3. - Aucun médicament ne peut être mis sur le marché d'un Etat membre sans qu'une autorisation n'ait été préalablement délivrée par l'autorité compétente de cet Etat membre.

Art. 4. - En vue de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché prévue à l'article 3, le responsable de la mise sur le marché introduit une demande auprès de l'autorité compétente de l'Etat membre.

A cette demande doivent être joints les renseignements et les documents suivants :

1. Nom ou raison sociale et domicile ou siège social du responsable de la mise sur le marché et, le cas échéant, du fabricant.

2. Dénomination du médicament (nom de fantaisie, ou dénomination commune assortie d'une marque ou du nom du fabricant, ou dénomination scientifique assortie d'une marque ou du nom du fabricant).

3. Composition qualitative et quantitative de tous les composants du médicament, en termes usuels, à l'exclusion des formules chimiques brutes, et avec la dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation mondiale de la santé, dans le cas où une telle dénomination existe.

4. Description sommaire du mode de préparation.

5. Indications thérapeutiques, contre-indications et effets secondaires.

6. - Directive 83/570 du 26 octobre 1983 - Posologie, forme pharmaceutique, mode et voie d'administration et durée présumée de stabilité.

7. - Directive 75/319 du 20 mai 1975 - Description des méthodes de contrôle utilisées par le fabricant (analyse qualitative et quantitative des composants et du produit fini, essais particuliers, par exemple, essais de stérilité, essais pour la recherche des substances pyrogènes, recherche des métaux lourds, essais de stabilité, essais biologiques et de toxicité), contrôles sur les produits intermédiaires de la fabrication.

8. Directive 87/21 du 22 décembre 1986 - Résultats des essais :

- physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques ;
- pharmacologiques et toxicologiques ;
- cliniques.

Toutefois, et sans préjudice du droit relatif à la protection de la propriété industrielle et commerciale :

a) le demandeur n'est pas tenu de fournir les résultats des essais pharmacologiques et toxicologiques ni les résultats des essais cliniques, s'il peut démontrer :

- i/ soit que le médicament est essentiellement similaire à un produit autorisé dans le pays concerné par la demande et que la personne responsable de la mise sur le marché du médicament originale a consenti qu'il soit fait recours, en vue de l'examen de la présente demande à la documentation pharmacologique, toxicologique ou clinique figurant au dossier de la spécialité originale,
- ii/ soit, par référence détaillée à la littérature scientifique publiée, présentée conformément à l'article 1er paragraphe 2 de la directive 75/318/CEE, que le ou les composants du médicament sont d'un usage médical bien établi et présentent une efficacité reconnue ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité,
- iii/ soit que le médicament est essentiellement similaire à un produit autorisé, selon les dispositions communautaires en vigueur, depuis au moins six ans dans la Communauté et commercialisé dans l'Etat membre concerné par la demande ; cette période est portée à dix ans lorsqu'il s'agit d'un médicament de haute technologie au sens de la liste figurant à la partie A de l'annexe à la directive 87/22/CEE (1) ou d'un médicament au sens

de la liste figurant à la partie B de l'annexe à ladite directive, ayant suivi la procédure prévue à l'article 2 de celle-ci ; de plus un Etat membre peut également étendre cette période à dix ans, par une décision unique couvrant tous les produits mis sur le marché de son territoire, s'il estime que les besoins de la santé publique l'exigent. Les Etats membres peuvent ne pas appliquer la période de six ans mentionnée ci-dessus au-delà de la date d'expiration d'un brevet protégeant le produit original.

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

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

9. Directive 83/570 du 26 octobre 1983 - Un résumé des caractéristiques du produit, conforme à l'article 4 bis, un ou plusieurs échantillons ou maquettes du modèle-vente de la spécialité pharmaceutique et la notice s'il est prévu qu'une notice sera annexée à celle-ci ;

10. Un document duquel il ressort que le fabricant est autorisé dans son pays à produire des spécialités pharmaceutiques

11. L'autorisation de mise sur le marché obtenue pour ce médicament dans un autre Etat membre ou dans un pays tiers, pour autant que cette autorisation existe.

Art. 4 bis. - Directive 83/570 du 26 octobre 1983 - Le résumé des caractéristiques du produit, visé à l'article 4 deuxième alinéa point 9, comporte les renseignements suivants :

1. dénomination du médicament ;
2. composition qualitative et quantitative en principes actifs, et constituants de l'excipient dont la connaissance est nécessaire à une bonne administration du médicament ; sont employées les dénominations communes internationales recommandées par l'Organisation mondiale de la santé chaque fois que ces dénominations existent ; à défaut, les dénominations communes usuelles ou les dénominations chimiques ;
3. forme pharmaceutique ;
4. propriétés pharmacologiques et, dans la mesure où ces renseignements sont utiles pour l'utilisation thérapeutique, éléments de pharmacocinétique ;
5. informations cliniques :
 - 5.1. indications thérapeutiques,
 - 5.2. contre-indications,
 - 5.3. effets indésirables (fréquence et gravité),
 - 5.4. précautions particulières d'emploi,
 - 5.5. utilisation en cas de grossesse et de lactation,
 - 5.6. interactions médicamenteuses et autres,
 - 5.7. posologie et mode d'administration pour les adultes et, dans la mesure où cela est nécessaire, pour les enfants,
 - 5.8. surdosage (symptômes, conduites d'urgence, antidotes)
 - 5.9. mises en garde spéciales,
 - 5.10. effets sur la capacité de conduite et l'usage de machines
6. informations pharmaceutiques :
 - 6.1. incompatibilités (majeures),
 - 6.2. durée de stabilité, si nécessaire après reconstitution du produit ou lorsque le récipient est ouvert pour la première fois,
 - 6.3. précautions particulières de conservation,
 - 6.4. nature et contenu du récipient,

(1) J.O. n° 15 du 17 janvier 1987, page 38.

6.5. nom ou raison sociale et domicile ou siège social du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

6.6 *Directive 89/341/CEE du 3 mai 1989* - Précautions particulières d'élimination des produits non utilisés ou des déchets dérivés de ces produits, s'il y a lieu.

Art. 4 ter. - *Directive 83/570 du 26 octobre 1983* - Lors de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché visée à l'article 3, les autorités compétentes de l'Etat membre concerné communiquent au responsable de la mise sur le marché le résumé des caractéristiques du produit, tel qu'elles l'approuvent. Les autorités compétentes prennent toutes dispositions utiles pour que les renseignements figurant dans le résumé soient conformes à ceux retenus lors de l'autorisation de mise sur le marché ou ultérieurement.

Art. 5. - L'autorisation prévue à l'article 3 sera refusée lorsque, après vérification des renseignements et des documents énumérés à l'article 4, il apparaît que le médicament est nocif dans les conditions normales d'emploi, ou que l'effet thérapeutique du médicament fait défaut ou est insuffisamment justifié par le demandeur, ou que le médicament n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée.

L'autorisation sera également refusée si la documentation et les renseignements présentés à l'appui de la demande ne sont pas conformes aux dispositions de l'article 4.

Art. 6. - Les autorités compétentes des Etats membres pourront refuser l'autorisation de mise sur le marché du médicament ayant des fins anti-conceptionnelles dans la mesure où leur législation interdit la commercialisation des spécialités ayant essentiellement de telles fins.

Art. 7. - Les Etats membres prennent toutes dispositions utiles pour que la durée de la procédure pour l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché n'excède pas un délai de 120 jours à compter de la date de la présentation de la demande.

Dans les cas exceptionnels, ce délai pourra être prorogé pour une période de 90 jours. Notification en sera alors faite au demandeur avant l'expiration dudit délai.

Art. 8. - Les Etats membres prennent toutes dispositions utiles pour que le titulaire de l'autorisation justifie de l'exécution des contrôles effectués sur le produit fini, selon les méthodes décrites par le demandeur en exécution des dispositions de l'article 4 deuxième alinéa point 7.

Art. 9. - L'autorisation ne porte pas atteinte à la responsabilité de droit commun du fabricant et, le cas échéant, du responsable de la mise sur le marché.

Art. 9 bis. - *Directive 83/570 du 26 octobre 1983* - Le responsable de la mise sur le marché doit, après la délivrance de l'autorisation, tenir compte en ce qui concerne les méthodes de contrôle prévues à l'article 4 point 7 de l'état d'avancement de la technique et du progrès de la science et introduire les modifications nécessaires pour que le médicament soit contrôlé suivant les méthodes scientifiques généralement acceptées. Ces modifications doivent être acceptées par les autorités compétentes de l'Etat membre concerné.

Art. 10. - *Directive 83/570 du 26 octobre 1983* - L'autorisation a une durée de validité de cinq ans renouvelable par période quinquennale sur demande du titulaire présentée trois mois au moins avant l'échéance.

Suspension et retrait de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments

Art. 11. - Les autorités compétentes des Etats membres suspendent ou retirent l'autorisation de mise sur le marché lorsqu'il apparaît que le médicament est nocif dans les conditions normales d'emploi ou que l'effet thérapeutique fait défaut ou enfin que le médicament n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée. L'effet thérapeutique fait défaut lorsqu'il est établi que le médicament ne permet pas d'obtenir de résultats thérapeutiques.

Directive 83/570 du 26 octobre 1983 - L'autorisation est également suspendue ou retirée lorsqu'il est reconnu que les renseignements figurant dans le dossier en vertu des articles 4 et 4 bis sont erronés ou n'ont pas été modifiés conformément à l'article 9 bis, ou lorsque les contrôles visés à l'article 8 de la présente directive ou à l'article 27 de la deuxième directive 75/319/CEE du Conseil, du 20 mai 1975, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux médicaments (1) n'ont pas été effectués.

Art. 12. - Toute décision prise aux termes des articles 5, 6 et 11 devra être motivée de façon précise. Elle sera notifiée à l'intéressé avec l'indication des moyens de recours prévus par la législation en vigueur et du délai dans lequel le recours peut être présenté.

Chaque Etat membre publie dans son Journal officiel les autorisations de mise sur le marché ainsi que les décisions de retrait.

CHAPITRE IV

Etiquetage des médicaments

Art. 13. - Les récipients et les emballages extérieurs des médicaments doivent porter les indications suivantes :

1. - *Directive 83/570 du 26 octobre 1983* - Dénomination du médicament qui peut être ou un nom de fantaisie ou une dénomination commune assortie d'une marque ou du nom du fabricant, ou une dénomination scientifique assortie d'une marque ou du nom du fabricant.

Lorsque la dénomination spéciale d'un médicament ne contenant qu'un seul principe actif est un nom de fantaisie, celle-ci doit être suivie lisiblement de la dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation mondiale de la santé, quand elle existe, ou, à défaut, de la dénomination commune usuelle.

2. - *Directive 83/570 du 26 octobre 1983* - La composition qualitative et quantitative en principes actifs par unités de prise ou selon la forme d'administration pour un volume ou un poids déterminés, en utilisant les dénominations communes internationales recommandées par l'Organisation mondiale de la santé, quand elles existent, ou, à défaut, la dénomination commune usuelle.

3. Le numéro de référence pour l'identification à la production (numéro du lot de fabrication).

4. Le numéro de l'autorisation de mise sur le marché.

5. Le nom ou la raison sociale et le domicile ou le siège social du responsable de la mise sur le marché et, le cas échéant, du fabricant.

6. Le mode d'administration.

7. - *Directive 83/570 du 26 octobre 1983* - La date de péremption en clair.

8. Les précautions particulières de conservation, s'il y a lieu.

9. *Directive 89/341/CEE du 3 mai 1989* - Les précautions particulières d'élimination des produits non utilisés ou des déchets dérivés de ces produits, s'il y a lieu.

La forme pharmaceutique et le contenu en poids, en volume ou

en unités de prise peuvent n'être indiqués que sur les emballages extérieurs.

Art. 14. - Lorsqu'il s'agit d'ampoules, les indications visées à l'article 13 premier alinéa sont à mentionner sur les emballages extérieurs. Par contre, sur les récipients, seules les indications suivantes sont nécessaires :

- la dénomination de la spécialité ;
- la quantité des principes actifs ;
- la voie d'administration ;
- la date de péremption ;

- Directive 89/341/CEE du 3 mai 1989 - Le numéro du lot de fabrication.

Art. 15. - En ce qui concerne les petits récipients autres que les ampoules ne contenant qu'une dose d'utilisation et sur lesquels il est impossible de mentionner les indications prévues à l'article 14, les prescriptions de l'article 13 sont applicables au seul emballage extérieur.

Art. 16. - Article abrogé par la Directive 87/21 du 22 décembre 1986.

Art. 17. - A défaut d'emballage extérieur, toutes les indications qui, en vertu des articles précédents, devraient figurer sur cet emballage devront être portées sur le récipient.

Art. 18. - Les indications prévues à l'article 13 premier alinéa points 6, 7 et 8 doivent être rédigées sur l'emballage extérieur et sur le récipient des médicaments dans la ou les langues du pays de mise sur le marché.

Art. 19. - Les dispositions du présent chapitre ne font pas obstacle à la mention, sur les emballages extérieurs ou sur les récipients, d'indications exigées par des réglementations ne faisant pas l'objet de la présente directive.

Art. 20. - En cas de non respect des dispositions prévues au présent chapitre, les autorités compétentes des Etats membres pourront procéder, après une mise en demeure à l'intéressé non suivie d'effet, à la suspension ou au retrait de l'autorisation de mise sur le marché.

Toute décision prise aux termes de l'alinéa précédent devra être motivée de façon précise. Elle sera notifiée à l'intéressé avec l'indication des moyens de recours prévus par la législation en vigueur et du délai dans lequel le recours peut être présenté.

CHAPITRE V

Dispositions générales et finales

Art. 21. - L'autorisation de mise sur le marché ne peut être refusée, suspendue ou retirée que pour les raisons énumérées dans la présente directive.

Art. 22. - Les Etats membres mettent en vigueur les mesures nécessaires pour se conformer à la présente directive dans un délai de dix-huit mois à compter de sa notification (*) et en informent immédiatement la commission.

Art. 23. - Les Etats membres veillent à communiquer à la

commission le texte des dispositions essentielles de droit interne qu'ils adoptent dans le domaine régi par la présente directive.

Art. 24. - Directive 75/319 du 20 mai 1975 - La réglementation prévue par la présente directive sera progressivement appliquée aux médicaments ayant reçu l'autorisation de mise sur le marché en vertu des dispositions antérieures, dans les délais et les conditions prévues à l'article 39 paragraphes 2 et 3 de la deuxième directive 75/319/CEE.

Art. 25. - Les Etats membres sont destinataires de la présente directive.

Par le Conseil, le Président M. Couve de Murville.

- DIRECTIVE DU CONSEIL 66/454 du 28 juillet 1966 (J.O.C.E. 144 du 5 août 1966) modifiant l'article 22 de la directive du Conseil du 26 janvier 1965 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques.

LE CONSEIL DE LA COMMUNAUTE ECONOMIQUE EUROPEENNE.

Vu le traité instituant la Communauté économique européenne, et notamment son article 100,

Vu la Directive du Conseil du 26 janvier 1965 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques,

Vu la proposition de la Commission,

Considérant que l'état d'avancement des travaux nécessite la prorogation du délai prévu à l'article 22 de la directive du 26 janvier 1965.

A ARRETE LA PRESENTE DIRECTIVE

Article premier. - Le délai prévu à l'article 22 de la directive du Conseil du 26 janvier 1965 est prorogé jusqu'au 31 décembre 1966.

Art. 2. - Les Etats membres sont destinataires de la présente directive.

Par le Conseil, le Président S.A. Posthumus.

- DIRECTIVE DU CONSEIL 87/21/CEE du 22 décembre 1986 (J.O.C.E. L 15 du 17 janvier 1987).

LE CONSEIL DES COMMUNAUTES EUROPEENNES

Vu le traité instituant la Communauté économique européenne, et notamment son article 100,

Vu la proposition de la Commission (1),

Vu l'avis de l'Assemblée (2),

Vu l'avis du Comité économique et social (3),

Considérant que l'article 4 deuxième alinéa point 8 de la directive 65/65/CEE (4), modifiée en dernier lieu par la directive 83/570/CEE (5), prévoit que divers moyens de preuve de l'innocuité et de l'efficacité d'une spécialité pharmaceutique peuvent être fournies dans une

(1) J.O. n° C 293 du 5 novembre 1984, p. 8.

(2) J.O. n° C 36 du 17 février 1986, p. 152.

(3) J.O. n° C 160 du 1er juillet 1985, p. 18.

(4) J.O. n° 22 du 9 février 1965, page 369/65.

(5) J.O. n° L 332 du 28 novembre 1983, p. 1.

(*) Ce délai fut prorogé jusqu'au 31 décembre 1966 par la Directive 66/454 du 28 juillet 1966.

- **ANNEXE 9/** Directive 75/318/CEE du 20 Mai 1975, relative au rapprochement des législations des Etats membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de spécialités pharmaceutiques.

demande d'autorisation de mise sur le marché, selon la situation objective dans laquelle se trouve le médicament en cause ;

Considérant que l'expérience a montré qu'il convient de mieux préciser encore les cas où les résultats des essais pharmacologiques, toxicologiques ou cliniques n'ont pas à être fournis en vue de l'autorisation d'une spécialité pharmaceutique essentiellement similaire à un produit autorisé, tout en veillant à ne pas désavantager les firmes innovatrices ;

Considérant que des précisions additionnelles ont été fournies, pour l'application de cette disposition, par la directive 75/318/CEE du Conseil, du 20 mai 1975, relative au rapprochement des législations des Etats membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de spécialités pharmaceutiques (6), modifiée en dernier lieu par la directive 87/19/CEE (7) ;

Considérant cependant que des considérations d'ordre public s'opposent à ce que les essais sur l'homme ou sur l'animal soient répétés sans nécessité impérieuse ;

Considérant qu'il convient en outre de banaliser l'emballage de certains médicaments, particulièrement recherchés par les toxicomanes, en supprimant l'obligation d'apposer un signe spécial sur l'emballage extérieur et sur le récipient des médicaments classés comme stupéfiants ;

Considérant que la République hellénique, le royaume d'Espagne et la République portugaise doivent pouvoir disposer d'un délai supplémentaire pour la transposition de la présente directive, afin de leur permettre d'achever en priorité la révision des médicaments anciens telle que prévue par l'article 39 de la deuxième directive 75/319/CEE du Conseil, du 20 mai 1975, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques (8), modifiée en dernier lieu par la directive 83/570/CEE.

A ARRETE LA PRESENTE DIRECTIVE

L'article premier modifie les articles 4 et 16 de la directive 65/65/CEE. Il a été incorporé dans la directive qu'il modifie.

Art. 2. - Les Etats membres prennent les mesures nécessaires pour se conformer à la présente directive avant le 1er juillet 1987. Ils en informent immédiatement la Commission.

Toutefois, en ce qui concerne la République hellénique, le royaume d'Espagne et la République portugaise, la date visée au premier alinéa est remplacée par la date du 1er janvier 1992.

Art. 3. - Les Etats membres sont destinataires de la présente directive.

Par le Conseil, Le président, G. Shaw.

NORMES ET PROTOCOLES

- DIRECTIVE 75/318/CEE du 20 mai 1975 (J.O.C.E. L 147 du 9 juin 1975)
modifiée par la Directive 83/570 du 26 octobre 1983 (J.O.C.E. L 332 du 28 novembre 1983)
la Directive 87/19/CEE du 22 décembre 1986 (J.O.C.E. L 15 du

17 janvier 1986)

la Directive 89/341/CEE du 3 mai 1989 (J.O.C.E. L 142 du 25 mai 1989)

et la Directive 91/507/CEE du 19 juillet 1991 (J.O.C.E. L 270 du 26 septembre 1991).

LE CONSEIL DES COMMUNAUTES EUROPEENNES

Vu le traité instituant la Communauté économique européenne, et notamment son article 100,

Vu la proposition de la Commission,

Considérant qu'il importe, d'une part, de poursuivre le rapprochement amorcé par la directive 65/65/CEE du Conseil, du 26 janvier 1965 (1), concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques, et, d'autre part, d'assurer l'application des principes posés par cette directive ;

Considérant que, d'une part, parmi les disparités qui subsistent, celles qui concernent le contrôle des spécialités pharmaceutiques présentent une importance primordiale et que, d'autre part, l'article 4 deuxième alinéa point 8 de la directive précitée prévoit la présentation de renseignements et documents concernant les résultats d'essais effectués sur la spécialité pharmaceutique faisant l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché ;

Considérant que des normes et protocoles pour l'exécution des essais sur les spécialités pharmaceutiques, qui sont un moyen efficace pour le contrôle de celles-ci, et, partant, pour la sauvegarde de la santé publique, sont de nature à faciliter la circulation des spécialités pharmaceutiques s'ils fixent des règles communes pour la conduite des essais, la constitution des dossiers et l'instruction des demandes ;

Considérant que l'adoption des mêmes normes et protocoles par tous les Etats membres permettra aux autorités compétentes de se prononcer sur la base d'essais uniformisés et en fonction de critères communs, et contribuera par conséquent à prévenir les divergences d'appréciation ;

Considérant que les essais physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques, prévus à l'article 4 deuxième alinéa point 8 de la directive 65/65/CEE, sont étroitement liés aux points 5, 6 et 7 du même alinéa et qu'il est donc nécessaire de préciser également les données qui devront être fournies en vertu de ces points ;

Considérant que c'est la qualité des essais qui est essentielle ; que, dès lors, les essais effectués conformément aux présentes dispositions doivent être pris en considération quels que soient la nationalité des experts qui y procèdent et le pays où ils sont effectués ;

Considérant que les notions de "nocivité" et "d'effet thérapeutique" visées à l'article 5 de la directive 65/65/CEE ne peuvent être examinées qu'en relation réciproque et n'ont qu'une signification relative appréciée en fonction de l'état d'avancement de la science et compte tenu de la destination de la spécialité pharmaceutique ; que les documents et renseignements qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché doivent faire ressortir l'aspect favorable de la balance entre l'efficacité et les risques potentiels ; que, dans la négative, la demande doit être rejetée ;

Considérant que l'appréciation de la nocivité et de l'effet thérapeutique peut évoluer à la suite de nouvelles découvertes, et que les normes et protocoles devront être adaptés périodiquement au progrès scientifique,

A ARRETE LA PRESENTE DIRECTIVE :

(1) J.O.C.E. 22 du 9 février 1965, p. 369-65.

(6) J.O. n° L 147 du 9 juin 1975, p. 1.

(7) J.O. L 15 du 17 janvier 1987, p. 31.

(8) J.O. n° L 147 du 9 juin 1975, p. 13.

INTRODUCTION

Article premier. - Les Etats membres prennent toutes les dispositions utiles pour que les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation de mise sur le marché d'une spécialité pharmaceutique, en vertu de l'article 4 deuxième alinéa points 3, 4, 6, 7 et 8 de la directive 65/65/CEE, soient présentés par les intéressés, conformément à l'annexe de la présente directive. Au cas où, en vertu de l'article 4 deuxième alinéa point 8 sous a) ou b) de la directive précitée, une documentation bibliographique est présentée, la présente directive est applicable par analogie.

Art. 2. - Les Etats membres prennent toutes les dispositions utiles pour que les autorités compétentes examinent les renseignements et documents présentés à l'appui de la demande d'autorisation de mise sur le marché, conformément aux critères de l'annexe de la présente directive, sans préjudice des dispositions d'autres directives concernant les médicaments.

Art. 2 bis. - Directive 87/19 du 22 décembre 1986 - Les modifications qui sont nécessaires pour adapter l'annexe au progrès technique sont arrêtées conformément à la procédure de l'article 2 quater.

Le cas échéant, la Commission proposera au Conseil une révision de la procédure de l'article 2 quater en fonction de la fixation des modalités de l'exercice des compétences d'exécution conférées à la Commission.

Art. 2 ter. - Directive 87/19 du 22 décembre 1986 - 1. Il est institué un comité pour l'adaptation au progrès technique des directives visant à l'élimination des entraves techniques aux échanges dans le secteur des médicaments, ci-après dénommé "comité", qui est composé de représentants des Etats membres et présidé par un représentant de la Commission.

2. Le comité établit son règlement intérieur.

Art. 2 quater. - Directive 87/19 du 22 décembre 1986 - 1. Dans le cas où il est fait référence à la procédure définie au présent article, le comité est saisi par son président soit à l'initiative de celui-ci, soit à la demande du représentant d'un Etat membre.

2. Le représentant de la Commission soumet au comité un projet de mesures à prendre. Le comité émet son avis sur ce projet dans un délai que le président peut fixer en fonction de l'urgence de la question en cause. Il se prononce à la majorité qualifiée, les voix des Etats membres étant affectées de la pondération prévue à l'article 148 paragraphe 2 du traité. Le président ne prend pas part au vote.

3. a) La Commission arrête les mesures envisagées lorsqu'elles sont conformes à l'avis du comité.

b) Lorsque les mesures envisagées ne sont pas conformes à l'avis du comité, ou en l'absence d'avis, la Commission soumet sans tarder au Conseil une proposition relative aux mesures à prendre. Le Conseil statue à la majorité qualifiée.

c) Si, à l'expiration d'un délai de trois mois à compter de la saisine du Conseil, celui-ci n'a pas statué, les mesures proposées sont arrêtées par la Commission.

Art. 3. - Les Etats membres mettent en vigueur les dispositions nécessaires pour se conformer à la présente directive dans un délai de dix-huit mois suivant sa notification et en informent immédiatement la Commission.

Les Etats membres veillent à communiquer à la Commission les textes des dispositions essentielles de droit interne qu'ils adoptent dans le domaine régi par la présente directive.

Art. 4. - Les Etats membres sont destinataires de la présente directive.

Par le Conseil, le Président : R. Ryan.

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation en vertu de l'article 4 de la directive 65/65/CEE du Conseil (1) sont présentés en quatre parties, conformément aux prescriptions de la présente annexe et en tenant compte des lignes directrices publiées par la Commission dans *La réglementation des médicaments dans la Communauté européenne*, volume II : *Avis aux demandeurs d'autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain dans les Etats membres de la Communauté européenne*.

Lorsqu'ils préparent le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché, les demandeurs tiennent compte des notes explicatives communautaires relatives à la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments publiées par la Commission dans *La réglementation des médicaments dans la Communauté européenne*, volume III et ses suppléments : *Notes explicatives sur la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments à usage humain*.

Toute information relative à l'évaluation du médicament concerné est jointe à la demande, qu'elle soit favorable ou défavorable au produit. Sont notamment fournis tous les renseignements pertinents sur chaque essai pharmacotoxicologique ou clinique incomplet ou interrompu relatif au médicament. En outre, afin de pouvoir évaluer le rapport bénéfice-risque de manière continue, après autorisation de mise sur le marché, toute donnée modifiant le contenu du dossier, toute nouvelle information qui ne se trouve pas dans le dossier original et tous les rapports de pharmacovigilance sont transmis aux autorités compétentes.

La présente annexe contient des paragraphes à caractère général dont les dispositions s'appliquent à toutes les catégories de médicaments auxquels s'ajoutent des paragraphes définissant les dispositions spéciales supplémentaires pour les médicaments radiopharmaceutiques ou les médicaments biologiques, tels que les vaccins, sérums, toxines, produits allergènes, les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains. Les dispositions spéciales supplémentaires relatives aux médicaments biologiques s'appliquent également aux médicaments obtenus à l'aide des procédés mentionnés à la liste A et au premier tiret de la liste B de l'annexe de la directive 87/22/CEE.

Les Etats membres veillent à ce que les essais sur les animaux soient exécutés en conformité avec la directive 86/609/CEE du Conseil (2).

PREMIERE PARTIE

RESUME DU DOSSIER

A. Renseignements d'ordre administratif

Le médicament faisant l'objet de la demande est identifié par son nom et le nom du ou des principes actifs ainsi que par la forme pharmaceutique, le mode d'administration, le dosage et la présentation, y compris l'emballage.

Le demandeur indique son nom et son adresse, le nom et l'adresse du ou des fabricants et des sites impliqués aux différents stades de la production (incluant le fabricant du produit fini et le ou les fabricants du ou des principes actifs), et le cas échéant le nom et l'adresse de l'importateur.

(1) J.O. n° 22 du 9 février 1965, p. 369/65.

(2) J.O. n° L 358 du 18.12.1986, p. 1.

Le demandeur indique le nombre de volumes de documentation présentés à l'appui de sa demande et, le cas échéant, les échantillons fournis.

Le demandeur joint aux renseignements d'ordre administratif copie de l'autorisation de fabriquer définie à l'article 16 de la directive 75/319/CEE du Conseil (1), ainsi que la liste des pays où une autorisation a été délivrée, copie de tous les résumés des caractéristiques du produit selon l'article 4 bis de la directive 65/65/CEE tels qu'approuvés par les Etats membres et la liste des pays où une demande d'autorisation a été présentée.

B. Résumé des caractéristiques du produit

Le demandeur propose un résumé des caractéristiques du produit conformément à l'article 4 bis de la directive 65/65/CEE.

En outre, le demandeur fournit des échantillons ou des maquettes de l'emballage, des étiquettes et des notices pour le médicament en question.

C. Rapports d'experts

Conformément à l'article 2 de la directive 75/319/CEE, des rapports d'experts doivent être présentés respectivement sur la documentation chimique, pharmaceutique et biologique, la documentation pharmacotoxicologique et la documentation clinique.

Le rapport d'expert doit consister en une évaluation critique de la qualité du médicament et des essais faits sur l'animal et sur l'homme et doit mettre en évidence toutes les données pertinentes pour cette évaluation. Il doit être rédigé de manière telle que le lecteur comprenne clairement les propriétés, la qualité, les méthodes de contrôle et les spécifications proposées, la sécurité, l'efficacité, les avantages et les inconvénients du produit.

Toutes les données importantes sont résumées dans une annexe au rapport d'expert ; y sont joints, chaque fois que possible, des tableaux ou des graphiques. Le rapport d'expert et les résumés comprennent des références précises à l'information contenue dans la documentation de base.

Chaque rapport d'expert est rédigé par une personne qualifiée et expérimentée. Il est signé et daté par l'expert ; il y est joint une brève description des diplômes, de la formation et des activités professionnelles de l'expert. Les liens professionnels de l'expert avec le demandeur sont déclarés.

DEUXIEME PARTIE

ESSAIS CHIMIQUES, PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DES MEDICAMENTS

Toutes les procédures d'analyse correspondent à l'état d'avancement du progrès scientifique du moment et sont des procédures qui ont été validées ; les résultats des études de validation sont fournis.

La ou les procédures d'analyse doivent être détaillées afin d'être reproductibles lors des contrôles effectués à la demande des autorités compétentes ; le matériel particulier qui pourrait être employé doit faire l'objet d'une description suffisante avec schéma éventuel à l'appui. Si nécessaire, la formule des réactifs de laboratoire doit être complétée par le mode de préparation. Pour des procédures d'analyse figurant dans la *Pharmacopée européenne* ou la pharmacopée d'un Etat membre, cette description peut être remplacée par une référence précise à la pharmacopée en question.

A. Composition qualitative et quantitative des composants

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 4 deuxième alinéa point 3 de la directive 65/65/CEE, sont présentés conformément aux prescriptions suivantes.

1. Composition qualitative

1.1. Par «composition qualitative» de tous les composants du médicament, il faut entendre la désignation ou la description

- du ou des principes actifs,
- du ou des constituants de l'excipient, quelle que soit la nature et quelle que soit la quantité mise en œuvre, y compris les colorants, conservateurs, adjuvants, stabilisants, épaississants, émulsionnants, correcteurs de goût, aromatisants, etc.,

- des éléments de mise en forme pharmaceutique destinés à être ingérés ou, en général, administrés au malade, tels que capsules ou gélules, enveloppes de capsules rectales, etc.

Ces indications sont complétées par tous renseignements utiles sur le récipient et, éventuellement, sur son mode de fermeture, sur les accessoires avec lesquels le médicament sera utilisé ou administré et qui seront délivrés avec le médicament.

1.2. Dans une trousse radiopharmaceutique, dont le marquage radioactif se fait après livraison par le fabricant, le principe actif s'entend comme la partie de la formulation qui est destinée à porter ou à être liée avec le radionucléide. Des renseignements relatifs à l'origine du radionucléide sont données. De plus, tout composant indispensable au marquage est décrit.

Pour un générateur, les radionucléides père et fils sont à considérer comme des principes actifs.

2. Par «termes usuels» destinés à désigner les composants des médicaments, il faut entendre, sans préjudice de l'application des autres précisions prévues à l'article 4 deuxième alinéa point 3 de la directive 65/65/CEE

- pour les produits figurant à la *Pharmacopée européenne* ou, à défaut, à la pharmacopée nationale de l'un des Etats membres, 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 (OMS) pouvant être accompagnée d'une autre dénomination commune ou, à défaut, la dénomination scientifique exacte ; les produits dépourvus de dénomination commune internationale ou de dénomination scientifique exacte seront désignés par une évocation de l'origine et du mode d'obtention complétée, le cas échéant, par toutes précisions utiles,

- pour les matières colorantes, la désignation par le numéro «E» qui leur est affecté dans la directive 78/25/CEE du Conseil, du 12 décembre 1977, relative au rapprochement des législations des Etats membres concernant les matières pouvant être ajoutées aux médicaments en vue de leur coloration (1).

3. Composition quantitative

3.1. Pour donner la «composition quantitative» de tous les principes actifs du médicament, il faut, selon la forme pharmaceutique, préciser pour chaque principe actif, la masse ou le nombre d'unités d'activité biologique, soit par unité de prise, soit par unité de masse ou de volume.

Les unités d'activité biologique sont utilisées pour les produits qui ne peuvent être définis chimiquement. Lorsque l'Organisation

(1) J.O. n° L 147 du 9.6.1975, p. 13.

(1) J.O. n° L 11 du 14 janvier 1978, p. 18.

mondiale de la santé a défini une unité internationale d'activité biologique, celle-ci est utilisée. Lorsqu'il n'y a pas d'unité internationale, les unités d'activité biologique sont exprimées de façon à renseigner sans équivoque sur l'activité de la substance.

Chaque fois que possible, l'activité biologique par unité de masse est indiquée.

Ces indications sont complétées :

- pour les préparations injectables, par la masse ou les unités d'activité biologique de chaque principe actif contenu dans le récipient unitaire, compte tenu du volume utilisable, le cas échéant après reconstitution,
- pour les médicaments devant être administrés par gouttes, par la masse ou les unités d'activité biologique de chaque principe actif contenu dans le nombre de gouttes correspondant à un millilitre ou un gramme de préparation,
- pour les sirops, émulsions, granulés et autres formes pharmaceutiques devant être administrés selon des mesures, par la masse ou les unités d'activité biologique de chaque principe actif par mesure.

3.2. Les principes actifs à l'état de composés ou de dérivés sont désignés quantitativement par leur masse globale et, si nécessaire ou significatif, par la masse de la ou des fractions actives de la molécule.

3.3. Pour les médicaments contenant un principe actif qui fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché pour la première fois dans un des Etats de la Communauté européenne, la composition quantitative d'un principe actif qui est un sel ou un hydrate est systématiquement exprimée en fonction de la masse de la fraction ou des fractions actives de la molécule. Par la suite, la composition quantitative de tous les médicaments autorisés dans les Etats membres sera exprimée de la même manière pour ce même principe actif.

3.4. Pour les produits allergènes, la composition quantitative est exprimée en unités d'activité biologique, sauf pour les produits allergènes bien définis dont la concentration peut être exprimée en masse par unité de volume.

3.5. L'obligation d'exprimer le contenu en principe(s) actif(s) en fonction de la masse des fractions actives, selon le point 3.3. ci-dessus, peut ne pas être applicable aux médicaments radiopharmaceutiques. Pour les radionucléides, la radioactivité est exprimée en becquerels à une date donnée et si nécessaire à une heure donnée avec l'indication du fuseau horaire. Le type de radiation est indiqué.

4. Développement galénique

4.1. Le choix de la composition des constituants et du récipient, de même que la fonction des excipients dans le produit fini doivent être expliqués et justifiés par des données scientifiques relatives au développement galénique. Le surdosage à la fabrication ainsi que sa justification doivent être indiqués.

4.2. Pour les médicaments radiopharmaceutiques, les puretés chimique et radiochimique ainsi que leur relation avec la biodistribution doivent être fournies.

B. Description du mode de préparation

1. La description du mode de préparation, jointe à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 4 deuxième alinéa point 4 de la directive 65/65/CEE, est énoncée de façon à donner une idée satisfaisante du caractère des opérations mises en œuvre.

A cet effet, elle comporte au minimum :

- l'évocation des diverses étapes de la fabrication permettant d'apprécier si les procédés employés pour la mise en forme pharma-

ceutique n'ont pas pu provoquer l'altération des composants.

- en cas de fabrication en continu tous renseignements sur les garanties d'homogénéité du produit fini.

- la formule réelle de fabrication, avec indication quantitative de toutes les substances utilisées, les quantités d'excipients pouvant toutefois être données de manière approximative, dans la mesure où la forme pharmaceutique le nécessite ; il sera fait mention des produits disparaissant au cours de la fabrication ; tout surdosage doit être indiqué et justifié.

- la désignation des stades de la fabrication auxquels sont effectués les prélèvements d'échantillons en vue des essais en cours de fabrication lorsque ceux-ci apparaissent, de par les autres éléments du dossier, nécessaires au contrôle de la qualité 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 aseptiques et/ou les procédés de stérilisation mis en œuvre.

2. Pour les trousse radiopharmaceutiques, la description du mode de préparation comprendra à la fois les renseignements complets de la fabrication de la trousse et l'indication des opérations à effectuer pour préparer extemporanément le médicament radioactif. Pour les radionucléides, les réactions nucléaires impliquées seront explicitées.

C. Contrôle des matières premières

1. Pour l'application du présent paragraphe, il faut entendre par «matières premières» tous les composants du médicament et, si besoin est, le récipient, tels qu'ils sont visés au paragraphe A point 1.

Dans le cas :

- d'un principe actif qui n'est pas décrit dans la *Pharmacopée européenne* ni dans la pharmacopée d'un Etat membre ou

- d'un principe actif décrit dans la *Pharmacopée européenne* ou dans la pharmacopée d'un Etat membre lorsqu'il est produit selon une méthode susceptible de laisser des impuretés non mentionnées dans les monographies d'une des pharmacopées visées et pour lesquels les monographies ne permettent donc pas un contrôle adéquat de la qualité,

fabriqué par une personne autre que le demandeur, ce dernier peut prendre les dispositions 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 producteur 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, en vertu de l'article 4 deuxième alinéa points 7 et 8 de la directive 65/65/CEE, comprennent notamment les résultats des essais, y compris les analyses des lots notamment pour les principes actifs, qui se rapportent au contrôle de qualité de tous les constituants mis en œuvre. Les renseignements et documents sont présentés conformément aux prescriptions suivantes.

1.1. Matières premières inscrites dans les pharmacopées

Les monographies de la *Pharmacopée européenne* s'imposent pour tous les produits y figurant.

Pour les autres produits, chaque Etat membre peut imposer, pour les fabrications exécutées sur son territoire, le respect de sa pharmacopée nationale.

La conformité des composants aux prescriptions de la *Pharmacopée européenne* ou de la pharmacopée de l'un des Etats membres est suffisante pour l'application de l'article 4 deuxième alinéa point 7 de la directive 65/65/CEE. Dans ce cas, la description des méthodes analytiques peut être remplacée par la référence détaillée à la pharmacopée en cause.

Toutefois, lorsqu'une matière première inscrite dans la *Pharmacopée européenne* ou dans la pharmacopée de l'un des Etats membres a été préparée selon une méthode susceptible de laisser des impuretés non contrôlées dans la monographie de cette pharmacopée, ces impuretés doivent être signalées avec l'indication des limites maximales admissibles et une procédure d'analyse appropriée doit être décrite.

Les matières colorantes doivent, dans tous les cas, satisfaire aux exigences de la directive 78/25/CEE.

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 de la pharmacopée nationale d'un Etat membre 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 ladite pharmacopée les renseignements concernant la prétendue insuffisance de la monographie en question et des spécifications supplémentaires qui ont été appliquées.

Lorsqu'une matière première n'est décrite ni dans la *Pharmacopée européenne*, ni dans la pharmacopée d'un Etat membre, 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 contenues dans cette monographie et, le cas échéant, d'une traduction.

1.2. Matières premières non inscrites dans une pharmacopée

Les composés ne figurant dans aucune pharmacopée font l'objet d'une monographie portant sur chacune des rubriques suivantes :

a) la dénomination de la substance, répondant aux exigences du paragraphe A point 2, sera complétée par les synonymes soit commerciaux, soit scientifiques ;

b) la définition de la substance conforme à celle qui est retenue pour la *Pharmacopée européenne* est accompagnée de toutes justifications nécessaires, notamment en ce qui concerne la structure moléculaire s'il y a lieu ; celle-ci doit être accompagnée d'une description appropriée de la méthode de synthèse. En ce qui concerne les produits ne pouvant être définis que par leur mode de préparation, celui-ci doit être suffisamment détaillé pour caractériser un produit constant quant à sa composition et à ses effets ;

c) les moyens d'identification peuvent être ventilés en techniques complètes, telles qu'elles ont été employées à l'occasion de la mise au point du produit, et en essais devant être pratiqués de routine ;

d) les essais de pureté sont décrits en fonction de l'ensemble des impuretés prévisibles, notamment de celles qui peuvent avoir un effet nocif et, si nécessaire, de celles qui, compte tenu de l'association médicamenteuse faisant l'objet de la demande, pourraient présenter une influence défavorable sur la stabilité du médicament ou perturber

les résultats analytiques ;

e) en ce qui concerne les produits complexes d'origine végétale, animale ou humaine, il faut distinguer le cas où des actions pharmacologiques multiples nécessitent un contrôle chimique, physique ou biologique des principaux constituants, et le cas des produits renfermant un ou plusieurs groupes de principes d'activité analogue, pour lesquels peut être admise une méthode globale de dosage ;

f) lorsque des matériaux d'origine animale ou humaine sont utilisés, les mesures destinées à garantir l'absence d'agents potentiellement pathogènes doivent être décrites ;

g) pour les radionucléides, la nature du radionucléide, l'identité de l'isotope, les impuretés probables, l'entraineur, l'usage et l'activité spécifique doivent être indiqués ;

b) les éventuelles précautions particulières de conservation ainsi que, si nécessaire, le délai maximal de conservation après lequel la matière première doit être recontrôlée.

1.3. Caractères physico-chimiques susceptibles de modifier la biodisponibilité

Les informations ci-après, concernant les principes actifs inscrits ou non dans les pharmacopées, sont fournies, en tant qu'éléments de la description générale des principes actifs, lorsqu'elles conditionnent la biodisponibilité du médicament :

- forme cristalline et coefficients de solubilité,
- taille des particules, le cas échéant après pulvérisation,
- état d'hydratation,
- coefficient de partage huile/eau (1).

Les trois premiers tirets ne s'appliquent pas aux substances utilisées uniquement en solution.

2. Les dispositions du présent point s'appliquent aux médicaments biologiques, tels que les vaccins, sérums, toxines, produits allergènes et les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains.

Pour l'application du présent point, il faut entendre par « matières premières » toute substance utilisée dans la fabrication du médicament ; cela comprend tous les composants du médicament et, si besoin est, le récipient, tels qu'ils sont visés au paragraphe A point 1, ainsi que les matières de départ telles que des micro-organismes, des tissus d'origine animale ou végétale, des cellules ou des liquides biologiques (y compris le sang) d'origine humaine ou animale, et aux constructions cellulaires issues de la biotechnologie. L'origine et l'historique des matières premières doivent être décrits et documentés.

La description des matières premières doit couvrir la stratégie de production, les procédés de purification/inactivation, avec leur validation, et toutes les procédures de contrôle en cours de fabrication destinées à assurer la qualité, la sécurité et la conformité des lots du produit fini.

2.1. Lorsque des banques de cellules sont utilisées, il doit être démontré que les caractéristiques des cellules restent inchangées au niveau de passage utilisé pour la production et au-delà.

2.2. Les semences, les banques de cellules, les mélanges de sérum ou de plasma et, chaque fois que possible, les matières de départ dont ils sont dérivés sont testés pour les agents incidents.

Si la présence d'agents incidents potentiellement pathogènes est inévitable, le matériel correspondant n'est utilisé que dans les cas où la suite du traitement assure leur élimination et/ou inactivation ; cela doit être validé.

(1) Les autorités compétentes peuvent demander également les valeurs pK/pH si elles estiment ces informations indispensables.

2.3. Chaque fois que possible, la production de vaccins est faite à partir d'un système de lots de semences et de banques de cellules établies ; pour les sérums, des mélanges définis de matière première sont utilisés.

Pour les vaccins bactériens et viraux, les caractéristiques de l'agent infectieux doivent être mises en évidence sur la semence. En outre, pour les vaccins vivants, la stabilité des caractéristiques d'atténuation de la semence doit être démontrée ; si la preuve n'en est pas suffisante, les caractéristiques d'atténuation doivent également être démontrées au niveau de la production.

2.4. Pour les produits allergènes, les spécifications et les méthodes de contrôle des matières de départ sont décrites de la façon la plus détaillée possible. La description comprend les renseignements sur la collecte, le prétraitement et la conservation.

2.5. Pour les médicaments dérivés du sang et du plasma humains, l'origine et les critères et procédures de collecte, de transport et la conservation de la matière de départ doivent être décrits et documentés.

Des mélanges définis de matières de départ doivent être utilisés.

3. Pour les médicaments radiopharmaceutiques, les matières premières comprennent le matériel cible de l'irradiation.

D. Contrôles sur les produits intermédiaires de la fabrication

1. Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 4 deuxième alinéa points 7 et 8 de la directive 65/65/CEE, comportent notamment ceux qui se rapportent aux contrôles qui peuvent être effectués sur les produits intermédiaires de la fabrication, en vue de s'assurer de la constance des caractéristiques technologiques et de la régularité de la fabrication.

Ces essais sont indispensables pour permettre le contrôle de conformité du médicament à la formule lorsque, à titre exceptionnel, le demandeur présente une procédure analytique du produit fini ne comportant pas le dosage de la totalité des principes actifs (ou des constituants de l'excipient soumis aux mêmes exigences que les principes actifs).

Il en est de même lorsque les vérifications effectuées en cours de fabrication conditionnent le contrôle de la qualité du produit fini, notamment dans le cas où le produit est essentiellement défini par son procédé de préparation.

2. Pour les médicaments biologiques, tels que vaccins, sérums, toxines, produits allergènes et les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains, les procédures et les critères d'acceptabilité publiés comme recommandations de l'OMS (*Normes pour les produits biologiques*) servent de lignes directrices pour tous les contrôles en cours de fabrication qui ne sont pas spécifiés dans la *Pharmacopée européenne*, ou à défaut dans la pharmacopée nationale d'un Etat membre.

Pour les vaccins inactivés ou détoxifiés, l'efficacité du procédé d'inactivation ou de détoxification est vérifiée au cours de chaque cycle de production, à moins que cette vérification implique un essai pour lequel la disponibilité d'animaux sensibles est restreinte. Dans ce cas, l'essai est réalisé jusqu'à ce que la constance de la production et la corrélation avec des procédés appropriés de contrôle en cours de fabrication aient été établies ; cet essai peut être ensuite compensé par des procédés de contrôle appropriés en cours de fabrication.

3. Les produits allergènes modifiés ou adsorbés sont caractérisés qualitativement et quantitativement à un stade intermédiaire, mais le plus tard possible dans le procédé de fabrication.

E. Contrôles du produit fini

1. Pour le contrôle du produit fini, le lot d'un médicament est l'ensemble des unités d'une forme pharmaceutique provenant d'une même quantité initiale et ayant été soumis à la même série d'opérations de fabrication ou de stérilisation ou, dans le cas d'un processus de production continu, l'ensemble des unités fabriquées dans un laps de temps déterminé.

La demande d'autorisation de mise sur le marché énumère les essais qui sont pratiqués en routine sur chaque lot de produit fini. La fréquence des essais qui ne sont pas pratiqués en routine est indiquée. Les limites à la libération doivent être indiquées.

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 4 deuxième alinéa points 7 et 8 de la directive 65/65/CEE, comprennent notamment ceux qui se rapportent aux contrôles effectués sur le produit fini lors de la libération. Ils sont présentés conformément aux prescriptions suivantes.

Les dispositions des monographies de la *Pharmacopée européenne* ou, à défaut, de la pharmacopée d'un Etat membre, sur les formes pharmaceutiques, les immunosérums, les vaccins et les préparations radiopharmaceutiques sont applicables aux produits qui sont définis. Pour tous les contrôles des médicaments biologiques tels que les vaccins, sérums, toxines, produits allergènes et les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains, qui ne sont pas précisés dans la *Pharmacopée européenne*, ou à défaut, dans la pharmacopée d'un Etat membre, les procédures et critères d'acceptabilité publiés comme recommandations de l'OMS (*Normes pour les produits biologiques*) servent de lignes directrices.

Si des procédures d'analyse et des limites autres que celles mentionnées dans les monographies de la *Pharmacopée européenne* ou à défaut, dans la pharmacopée nationale d'un Etat membre, sont mises en œuvre, il faut démontrer que le produit fini satisfait aux exigences de qualité de cette pharmacopée pour la forme pharmaceutique concernée, s'il était testé conformément à ces monographies.

1.1. Caractères généraux du produit fini

Certains contrôles des caractères généraux d'un produit figurent obligatoirement parmi les essais sur le produit fini. Ces contrôles portent, chaque fois qu'il y a lieu, sur les masses moyennes et les écarts maximaux, sur les caractères pharmacotechniques, physiques ou microbiologiques, sur les caractères organoleptiques et sur les caractères physiques tels que densité, pH, indice de réfraction, etc. Pour chacun de ces caractères, des normes et limites doivent être définies, dans chaque cas particulier, par le demandeur.

Les conditions de l'expérience, le cas échéant l'appareillage et le matériel utilisés et les normes sont décrits avec précision, tant qu'il ne figurent pas à la *Pharmacopée européenne* ou à la pharmacopée nationale des Etats membres ; il en est de même dans les cas où les méthodes prévues par lesdites pharmacopées ne sont pas applicables.

En outre, les formes pharmaceutiques solides, devant être administrées par voie orale, sont soumises à des études *in vitro* de la libération, de la vitesse de dissolution du ou des principes actifs ; ces études sont effectuées également en cas d'administration par une autre voie, si les autorités compétentes de l'Etat membre concerné l'estiment nécessaire.

1.2. Identification et dosage du ou des principes actifs

L'identification et le dosage du ou des principes actifs seront réalisés soit sur un échantillon moyen représentatif du lot de fabrication soit sur un certain nombre d'unités de prise considérées isolément.

Sauf justification appropriée, les écarts maximaux tolérables en teneur de principe actif ne peuvent dépasser + 5% dans le produit fini.

au moment de la fabrication.

Sur la base des essais de stabilité, le fabricant doit proposer et justifier les limites maximales de tolérance en teneur de principe actif dans le produit fini, valables jusqu'à la fin de la période de validité proposée.

Dans certains cas exceptionnels de mélanges particulièrement complexes dans lesquels le dosage de principes actifs, nombreux ou en faible proportion, nécessiterait des recherches délicates difficilement applicables à chaque lot de fabrication, il est toléré qu'un ou plusieurs principes actifs ne soient pas dosés dans le produit fini à la condition expresse que les dosages soient effectués sur des produits intermédiaires de la fabrication ; cette dérogation ne peut 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 aux spécifications du médicament commercialisé.

Un essai d'activité biologique *in vivo* ou *in vitro* est obligatoire lorsque les méthodes physico-chimiques sont insuffisantes pour renseigner sur la qualité du produit. Chaque fois que cela sera possible, un tel essai comprendra des matériaux de référence et une analyse statistique permettant la détermination des limites de confiance. Lorsque ces essais ne peuvent être faits sur le produit fini, ils peuvent être réalisés à un stade intermédiaire, le plus tard possible dans le procédé de fabrication.

Lorsque les indications fournies au paragraphe B font apparaître un surdosage important en principe actif pour la fabrication du médicament, la description des méthodes de contrôle du produit fini comporte, le cas échéant, l'étude chimique, voire toxico-pharmacologique, de l'altération subie par cette substance avec, éventuellement, caractérisation et/ou dosage des produits de dégradation.

1.3. Identification et dosage des constituants de l'excipient

Pour autant que cela soit nécessaire, les constituants de l'excipient font, au minimum, l'objet d'une identification.

La technique présentée pour l'identification des colorants doit permettre de vérifier qu'ils figurent sur la liste annexée à la directive 78/25/CEE.

Font obligatoirement l'objet d'un essai limite supérieur et inférieur les agents conservateurs et d'un essai limite supérieur tout autre constituant de l'excipient susceptible d'avoir une action défavorable sur les fonctions organiques ; l'excipient fait obligatoirement l'objet d'un essai limite supérieur et inférieur s'il est susceptible d'avoir une action sur la biodisponibilité d'une substance active, à moins que la biodisponibilité ne soit garantie par d'autres essais appropriés.

1.4. Essais d'innocuité

Indépendamment des essais toxico-pharmacologiques présentés avec la demande d'autorisation de mise sur le marché, des essais d'innocuité, tels que des essais de stérilité, d'endotoxine bactérienne, de pyrogénicité et de tolérance locale sur l'animal figurent au dossier analytique, chaque fois qu'ils doivent être pratiqués en routine pour vérifier la qualité du produit.

2. Pour tous les contrôles des médicaments biologiques, tels que les vaccins, sérums, toxines, allergènes et les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains, qui ne sont pas précisés dans la *Pharmacopée européenne*, ou à défaut dans la pharmacopée nationale d'un Etat membre, les procédures et les critères d'acceptabilité publiés comme recommandations de l'OMS (*Normes pour les produits biologiques*) servent de lignes directrices.

3. Pour les médicaments radiopharmaceutiques, la pureté radio-nucléique et radiochimique et l'activité spécifique sont décrites. Les limites de tolérance de la radioactivité indiquée sur l'étiquette ne

peuvent pas excéder $\pm 10\%$.

Pour les générateurs, les renseignements concernant les essais sur les radionucléides parent et descendant sont exigés. Pour les éluais des générateurs, les résultats d'essais sur les radionucléides parents et sur les autres composants du générateur sont fournis.

Pour les trousseaux, les spécifications du produit fini comprennent des essais de performance des produits après radiomarquage. Des contrôles appropriés de la pureté radiochimique et radionucléique du composé radiomarqué sont inclus. Tout matériel essentiel pour le radiomarquage est identifié et testé.

F. Essais de stabilité

1. Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 4 deuxième alinéa points 6 et 7 de la directive 65/65/CEE, sont présentés conformément aux prescriptions suivantes.

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.

Lorsqu'un produit fini est susceptible de donner des produits de dégradation, le demandeur doit les signaler en indiquant les méthodes de caractérisation et les procédures d'analyse.

Les conclusions doivent comporter les résultats des analyses justifiant la durée de validité proposée dans des conditions 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 et du récipient est présentée dans tous les cas où un risque de cet ordre peut être envisagé, notamment lorsqu'il s'agit de préparations injectables ou d'aérosols pour l'usage interne.

2. Lorsqu'il n'est pas possible pour les médicaments biologiques, tels que vaccins, sérums, toxines, allergènes et les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains, de réaliser l'essai de stabilité sur le produit fini, des essais indicatifs de la stabilité peuvent être réalisés à un stade intermédiaire, le plus tard possible dans le procédé de fabrication. En outre, il faut évaluer la stabilité du produit fini à l'aide d'autres essais.

3. Pour les médicaments radiopharmaceutiques, l'information sur la stabilité doit être fournie pour les générateurs, les trousseaux et les produits radiomarqués. La stabilité des médicaments radiopharmaceutiques dans des flacons multidoses au cours de leur utilisation doit être documentée.

TROISIEME PARTIE

ESSAIS TOXICOLOGIQUES ET PHARMACOLOGIQUES

I. Introduction

1. Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 4 deuxième alinéa point 8 de la directive 65/65/CEE, sont présentés conformément aux prescriptions ci-dessous.

Les Etats membres veillent à ce que les essais de sécurité soient exécutés en conformité avec les dispositions relatives aux principes de bonnes pratiques de laboratoire établies par les directives 87/18/CEE (1) et 88/320/CEE du Conseil (2).

(1) J.O. n° L 15 du 17 janvier 1987 p. 29

(2) J.O. n° L 145 du 11 juin 1988 p. 35.

Les essais toxicologiques et pharmacologiques doivent mettre en évidence :

a) les limites de toxicité du produit et ses effets dangereux ou indésirables éventuels dans les conditions d'emploi prévues chez l'homme, ceux-ci devant être estimés en fonction de l'état pathologique ;

b) ses propriétés pharmacologiques au regard des conditions d'utilisation chez l'homme sous l'aspect de la posologie et de l'activité pharmacologique. Tous les résultats doivent être fiables et généralisables. Dans la mesure où cela paraît justifié, des procédés mathématiques et statistiques seront utilisés pour l'élaboration des méthodes expérimentales et l'appréciation des résultats.

En outre, il est nécessaire d'éclairer les cliniciens sur la possibilité d'utiliser le produit en thérapeutique.

2. Dans le cas où un médicament est destiné à l'usage topique, la résorption doit être étudiée en tenant également compte de l'application éventuelle du produit sur une peau présentant des lésions et de l'absorption éventuelle à travers d'autres surfaces. Uniquement s'il est prouvé que la résorption dans ces conditions est négligeable, les essais de toxicité par administrations répétées par voie générale, les essais de toxicité fœtale et le contrôle de la fonction reproductrice peuvent être éliminés.

Cependant, si, lors de l'expérimentation clinique, la résorption est démontrée, il faut pratiquer les essais de toxicité sur l'animal, y compris, le cas échéant, les essais de toxicité fœtale. Dans tous les cas, les essais de tolérance locale après application répétée doivent être réalisés avec un soin particulier et comporter des contrôles histologiques ; les recherches sur la possibilité de sensibilisation doivent être envisagées et le pouvoir cancérogène est recherché dans les cas prévus au paragraphe II E de la présente partie.

3. Pour les médicaments biologiques tels que les vaccins, sérums, toxines, produits allergènes et les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains, il peut s'avérer nécessaire d'adapter les dispositions de la présente partie à chaque produit ; c'est la raison pour laquelle le programme d'essai réalisé doit être justifié par le demandeur.

Lors de l'établissement du programme d'essai, une attention particulière doit être portée aux points suivants :

- les essais impliquant une administration répétée du produit doivent être conçus de manière à tenir compte d'une induction possible d'anticorps et de leur interférence,
- l'étude de la fonction reproductrice, de la toxicité embryofœtale et périnatale, du pouvoir mutagène et carcinogène doit être envisagée. Lorsque des composants autres que le(s) principe(s) actif(s) sont mis en cause, la validation de leur élimination peut remplacer les études.

4. Pour les médicaments radiopharmaceutiques, il est admis que la toxicité peut être associée à la dose de radiation. Pour le diagnostic, cela est une conséquence de l'utilisation de médicaments radiopharmaceutiques ; en thérapeutique, c'est la propriété recherchée. Par conséquent, l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité des médicaments radiopharmaceutiques doit tenir compte des dispositions pour les médicaments en général et des aspects relatifs à la dosimétrie. L'exposition des tissus et organes aux radiations doit être documentée. L'estimation de la dose de radiation absorbée sera calculée conformément à un système défini et internationalement reconnu pour une voie d'administration donnée.

5. Les propriétés toxicologiques et pharmacocinétiques d'un excipient utilisé pour la première fois dans le domaine pharmaceutique doivent être étudiées.

II. Réalisation des essais

A. Toxicité

1. Toxicité par administration unique

Un essai de toxicité aiguë est une étude qualitative et quantitative des phénomènes toxiques pouvant résulter d'une administration unique de la substance ou des substances actives contenues dans le médiamant dans les proportions et l'état physico-chimique dans lesquels elles seront présentes dans le produit lui-même.

L'essai de toxicité aiguë doit être effectué sur deux ou plusieurs espèces de mammifères de souche connue, sauf lorsque l'utilisation d'une seule espèce peut être justifiée. Normalement, au moins deux voies d'administration doivent être utilisées, l'une identique ou similaire à celle prévue pour l'usage chez l'homme et l'autre garantissant une exposition systémique à la substance.

Cette étude doit porter sur les signes observés, notamment les phénomènes locaux. La durée d'observation des animaux expérimentaux est déterminée par l'expérimentateur comme étant suffisante pour mettre en évidence des détériorations ou la guérison des tissus ou des organes, cette durée étant généralement de quatorze jours, mais non inférieure à sept jours, sans toutefois exposer les animaux à des souffrances prolongées. Les animaux qui meurent au cours de la période d'observation doivent être soumis à une autopsie, ainsi que tous les animaux survivants à la fin de la période d'observation. Une examen histopathologique doit être envisagé pour tous les organes révélant des modifications macroscopiques à l'autopsie. Un maximum d'informations doit être obtenu à partir des animaux utilisés dans l'étude.

Les essais de toxicité par administration unique doivent être effectués de telle manière que les signes de toxicité aiguë soient mis en évidence et que les conditions de la mort soient déterminées dans une mesure aussi large que possible. Une évaluation quantitative de la dose létale approximative doit être effectuée chez les espèces appropriées et des informations sur le rapport dose-effet doivent être obtenues ; toutefois, une grande précision n'est pas exigée.

Ces études peuvent donner une indication des effets probables d'un surdosage aigu chez l'homme et peuvent être utiles pour la conception des études de toxicité par administration répétée chez les espèces animales appropriées.

Dans le cas d'une association de substances actives, l'étude doit être effectuée de manière à vérifier s'il y a ou non augmentation de la toxicité ou apparition d'effets toxiques nouveaux.

2. Toxicité par administration répétée (toxicité « subaiguë » et toxicité « chronique »)

Les épreuves de toxicité par administration répétée ont pour objet de mettre en évidence les altérations fonctionnelles et/ou anatomo-pathologiques consécutives aux administrations répétées de la substance active ou de l'association des substances actives et d'établir les conditions de l'apparition de ces altérations en fonction de la posologie.

D'une façon générale, il est souhaitable de réaliser deux épreuves : l'une à court terme d'une durée de deux à quatre semaines, l'autre à long terme dont la durée dépend des conditions d'application clinique. Cette dernière épreuve a pour but de vérifier les limites d'innocuité expérimentale du produit examiné et sa durée habituelle est de trois à six mois.

Pour les médicaments devant être administrés à dose unique chez l'homme, une seule épreuve d'une durée de deux à quatre semaines sera réalisée.

Si toutefois, compte tenu de la durée prévisible d'emploi chez l'homme, l'expérimentateur responsable juge convenable d'adopter des durées d'expérimentation différentes — par excès ou par défaut

— de celles indiquées ci-dessus, il est tenu d'en fournir une justification adéquate.

L'expérimentateur doit en outre fournir la justification des doses choisies.

Les expérimentations par administrations répétées devront être effectuées sur deux espèces de mammifères dont l'une ne doit pas appartenir à l'ordre des rongeurs, et le choix de la ou des voies d'administration doit tenir compte de celles prévues pour l'emploi thérapeutique et des possibilités de résorption. Le mode et le rythme des administrations doivent être clairement indiqués.

Il est utile de choisir la dose la plus élevée de façon à faire apparaître des effets nocifs, les doses inférieures permettant alors de situer la marge de tolérance du produit chez l'animal.

Les conditions expérimentales et les contrôles mis en œuvre doivent tenir compte de l'importance du problème envisagé et permettre l'estimation des limites de confiance, chaque fois que cela est possible, et tout au moins en ce qui concerne les petits rongeurs.

L'appréciation des effets toxiques est faite sur la base de l'examen du comportement, de la croissance, 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 de la présente directive, les essais chroniques à long terme peuvent, sur justification par l'expérimentateur, être simplifiés d'une manière adéquate, sauf dans le cas où l'examen des toxicités aiguë et subaiguë a révélé des phénomènes de potentialisation ou des effets toxiques nouveaux.

B. Examen de la fonction reproductrice

Si les résultats des autres expérimentations effectuées laissent apparaître des éléments de nature à faire soupçonner des effets néfastes pour la descendance ou des altérations dans la fécondité mâle ou femelle, la fonction reproductrice devra être contrôlée de manière adéquate.

C. Toxicité embryofœtale et toxicité périnatale

Cette étude consiste à examiner les phénomènes toxiques, notamment tératogènes, qu'il est possible d'observer dans le produit de la conception lorsque le médicament examiné est administré à la femelle au cours de la gestation.

Bien que ces essais n'aient jusqu'à présent qu'une valeur prévisionnelle limitée en ce qui concerne la transposition des résultats à l'espèce humaine, on estime qu'ils permettent de recueillir des informations importantes lorsque les résultats montrent des accidents tels que résorption, anomalies, etc.

La non-réalisation de ces essais, soit pour les médicaments qui, d'habitude, ne sont pas employés par les femmes susceptibles d'avoir des enfants, soit pour d'autres cas, devra être justifiée d'une manière adéquate.

En règle générale, des essais de toxicité embryofœtale seront effectués sur deux espèces, dont l'une ne sera pas un rongeur. Les études péri- et postnatales seront effectuées dans une espèce au moins. Lorsqu'il est établi que le métabolisme d'un médicament dans une espèce donnée est semblable à celui chez l'homme, il est souhaitable d'inclure cette espèce dans l'étude. Il est également souhaitable que l'une des espèces utilisées soit identique à l'une de celles utilisées pour l'étude de toxicité par administration répétée.

Les modalités de l'expérience (nombre d'animaux, doses, moment de l'administration et critères d'évaluation des résultats) seront déterminées en tenant compte de l'état des connaissances

scientifiques au moment du dépôt du dossier et de la signification statistique que les résultats doivent atteindre.

D. Pouvoir mutagène

L'étude du pouvoir mutagène a pour objet de révéler les changements occasionnés par une substance au matériel génétique d'individus ou de cellules ayant pour effet de rendre les successeurs différents, de façon permanente et héréditaire, de leurs prédécesseurs. Cette étude est exigée pour toute nouvelle substance.

Le nombre, les types et les critères d'évaluation des résultats sont déterminés compte tenu de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier.

E. Pouvoir cancérogène

Des expérimentations, de nature à révéler des effets cancérogènes, sont habituellement exigées :

a) pour les produits qui présentent une analogie chimique étroite avec des composés reconnus cancérogènes ou cocancérogènes ;

b) pour les produits qui, lors de l'étude toxicologique à long terme, ont provoqué des manifestations suspectes ;

c) pour les produits ayant donné des résultats suspects aux tests du pouvoir mutagène ou à d'autres tests courts de cancérogenèse.

De telles expérimentations peuvent également être demandées pour les substances entrant dans la composition des spécialités pharmaceutiques susceptibles d'être régulièrement administrées au cours d'une période substantielle de la vie.

Les modalités de l'expérience sont déterminées compte tenu de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier.

F. Pharmacodynamie

On entend par pharmacodynamie l'étude des variations provoquées par le médicament dans les fonctions des organismes, que celles-ci soient normales ou expérimentalement altérées.

Cette étude doit être effectuée suivant deux principes distincts.

D'une part, cette étude doit décrire de manière adéquate les actions qui sont à la base des applications pratiques préconisées, en exprimant les résultats sous forme quantitative (courbes dose-effet, temps-effet, ou autres) et, autant que possible, en comparaison avec un produit dont l'activité est bien connue. Si un produit est présenté comme ayant un coefficient thérapeutique supérieur, la différence doit être démontrée avec l'appui des limites de confiance.

D'autre part, l'expérimentateur doit fournir une caractérisation générale du produit en visant spécialement la possibilité d'effets secondaires. En général, il convient d'explorer les principales fonctions, aussi bien de la vie végétative que de la vie de relation, et cette exploration doit être d'autant plus approfondie que les doses pouvant susciter ces effets secondaires se rapprochent de celles responsables des actions principales pour lesquelles le produit est proposé.

Les techniques expérimentales, lorsqu'elles ne sont pas habituelles, doivent être décrites de façon à permettre leur reproductibilité, et l'expérimentateur doit démontrer leur valeur heuristique. Les données expérimentales sont présentées de façon explicite et, pour certains types d'essais, leur signification statistique fournie.

Sauf justification appropriée, l'éventuelle modification quantitative des effets à la suite de la répétition des doses doit être également recherchée.

Les associations médicamenteuses peuvent résulter soit de prémisses pharmacologiques, soit d'indications cliniques.

Dans le premier cas, l'étude pharmacodynamique doit mettre en lumière les interactions qui rendent l'association elle-même recommandable pour l'usage clinique.

Dans le second cas, la justification scientifique de l'association médicamenteuse étant demandée à l'expérimentation clinique, il doit

être recherché si les effets attendus de l'association peuvent être mis en évidence chez l'animal et, au minimum, l'importance des effets collatéraux doit être contrôlée.

Si une association comporte une substance active nouvelle, cette dernière doit avoir fait l'objet d'une étude approfondie préalable.

G. Pharmacocinétique

On entend par pharmacocinétique le sort que le produit subit dans l'organisme. La pharmacocinétique comprend l'étude de l'absorption, de la distribution, de la biotransformation et de l'excrétion.

L'étude de ces différentes phases peut être effectuée à l'aide de méthodes physiques, chimiques ou biologiques, ainsi que par l'observation de l'activité pharmacodynamique même du produit.

Les informations concernant la distribution, la biotransformation et l'excrétion sont nécessaires pour les produits chimiothérapeutiques (antibiotiques, etc.) et pour ceux dont l'usage repose sur des effets non pharmacodynamiques (notamment de nombreux moyens de diagnostic, etc.) et dans tous les cas où les renseignements obtenus sont indispensables pour l'application chez l'homme.

Pour les produits dotés d'effets pharmacodynamiques, l'examen pharmacocinétique est nécessaire.

Dans le cas d'associations nouvelles de substances déjà connues et étudiées selon les dispositions de la présente directive, les recherches pharmacocinétiques peuvent ne pas être exigées si les essais toxicologiques et l'expérimentation clinique le justifient.

H. Tolérance locale

Le but des essais de tolérance locale est de s'assurer que les médicaments (principes actifs et excipients) sont tolérés aux sites du corps humain qui peuvent être en contact avec ces médicaments par suite de leur administration dans l'utilisation en clinique. La méthode d'essai doit permettre de distinguer les effets mécaniques ou les effets purement physico-chimiques liés à l'administration du produit des effets toxicologiques ou pharmacodynamiques.

QUATRIÈME PARTIE

DOCUMENTATION CLINIQUE

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'autorisation, en vertu de l'article 4 deuxième alinéa point 8 de la directive 65/65/CEE, sont donnés conformément aux prescriptions suivantes.

On entend par essai clinique tout essai systématique d'un médicament chez l'homme, qu'il s'agisse de volontaires, malades ou sains, afin d'en mettre en évidence ou d'en vérifier les effets et/ou d'identifier tout effet indésirable et/ou d'en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion pour en établir l'efficacité et la sécurité d'emploi.

La demande d'autorisation de mise sur le marché est appréciée sur la base des essais cliniques, y compris des essais de pharmacologie clinique, portant sur l'efficacité et l'innocuité dans les conditions normales d'emploi du produit en question, compte tenu de ses indications thérapeutiques chez l'homme. Les avantages thérapeutiques doivent prévaloir sur les risques potentiels.

A. Exigences générales

Les renseignements cliniques à fournir en vertu de l'article 4 deuxième alinéa point 8 de la directive 65/65/CEE doivent permettre de se faire une opinion suffisamment fondée et scientifiquement valable sur la question de savoir si le médicament répond aux critères de délivrance d'une autorisation de mise sur le marché. C'est pourquoi il est exigé en premier lieu que soient communiqués les résultats

de tous les essais cliniques effectués, aussi bien favorables que défavorables.

Les essais cliniques doivent toujours être précédés d'essais pharmacologiques et toxicologiques suffisants, effectués sur l'animal selon les dispositions de la troisième partie de la présente annexe. L'investigateur doit prendre connaissance des conclusions des études pharmacologiques et toxicologiques. Par conséquent, le demandeur doit lui fournir au minimum la brochure de l'investigateur comportant toutes les informations pertinentes connues avant le début d'un essai clinique : les données chimiques, pharmaceutiques et biologiques, les données toxicologiques, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques chez les animaux et les résultats d'essais menés chez l'homme antérieurement, avec suffisamment d'informations pour justifier le type, la taille et la durée de l'essai proposé. Sur demande, les rapports pharmacologique et toxicologique complets doivent être fournis. Pour les matériaux d'origine humaine ou animale, tous les moyens disponibles doivent être mis en œuvre afin d'assurer la non-transmission d'agents infectieux avant le commencement de l'essai.

B. Conduite des essais

1. Bonnes pratiques cliniques

1.1. Toutes les phases des essais cliniques, y compris les études de biodisponibilité et de bioéquivalence, doivent être planifiées et mises en œuvre et faire l'objet de rapports conformément aux bonnes pratiques cliniques.

1.2. Tous les essais cliniques sont réalisés conformément aux principes éthiques prévus par la version en vigueur de la déclaration d'Helsinki. En principe, le consentement éclairé doit être donné librement par chaque sujet participant à un essai clinique et consigné.

Le protocole d'essai (y compris sa conception du point de vue statistique), les techniques mises en œuvre et la documentation sont soumises par le promoteur et/ou l'investigateur pour avis au comité d'éthique approprié. Les essais ne peuvent commencer avant que ce comité n'ait émis son avis par écrit.

1.3. Dans le cadre d'un essai clinique, il est nécessaire de formaliser *a priori* et par écrit l'organisation, la conduite, le recueil des données, les documents et les procédures de vérification.

1.4. Dans le cas des médicaments radiopharmaceutiques, les essais cliniques sont placés sous la responsabilité d'un médecin autorisé à utiliser les radionucléides à des fins médicales.

2. Archivage

La personne responsable de la mise sur le marché du médicament prend les mesures nécessaires à l'archivage de la documentation.

a) L'investigateur conserve une liste des codes d'identification des patients pendant au moins 15 ans après l'achèvement ou l'interruption de l'essai ;

b) Les dossiers des malades et les autres données de base sont conservés aussi longtemps que l'hôpital, l'institution ou le cabinet de consultation le permettent ;

c) Le promoteur ou autre propriétaire des données conserve toute autre documentation relative à l'essai aussi longtemps que le médicament est autorisé. Cela comprendra :

- le protocole, y compris la justification, les objectifs, les méthodes statistiques et la méthodologie de l'essai, de même que les conditions dans lesquelles l'essai a été réalisé et géré et les renseignements relatifs au médicament étudié, ainsi que le médicament de référence et le placebo,

- les procédures opératoires standard,

- tous les avis écrits relatifs au protocole et aux techniques mises en œuvre,

- la brochure de l'investigateur,
- le cahier d'observation de chaque sujet participant à l'essai,
- le rapport final,
- le(s) certificat(s) d'audit, si disponible(s) ;

d) Le rapport final est conservé par le promoteur ou le propriétaire suivant pendant cinq ans après que le médicament ne soit plus autorisé.

Tout changement de propriété des données doit être documenté.

Si requis, toutes les données et tous les documents doivent être mis à la disposition des autorités concernées.

C. Présentation des résultats

1. Les renseignements fournis concernant chaque essai clinique doivent être suffisamment détaillés pour permettre un jugement objectif :

- le protocole, y compris la justification, les objectifs, les méthodes statistiques et la méthodologie de l'essai, de même que les conditions dans lesquelles l'essai a été réalisé et géré et les renseignements relatifs au médicament étudié,

- le(s) certificat(s) d'audit, si disponible(s),

- la liste des investigateurs ; chaque investigateur indique ses nom, adresse, fonctions, titres, activités hospitalières et le site où l'essai a été réalisé ; il présente séparément l'information sur chaque patient avec le cahier d'observation de chaque sujet participant à l'essai,

- le rapport final, signé par l'investigateur et, en cas d'essai multicentrique, par tous les investigateurs, ou à défaut, par l'investigateur principal.

2. Les renseignements relatifs aux essais cliniques cités ci-dessus sont transmis aux autorités compétentes. Cependant, en accord avec les autorités compétentes, le demandeur peut omettre une partie de cette information. La documentation complète est alors mise à la disposition des autorités compétentes sur demande.

3. Les observations cliniques doivent être résumées pour chaque essai, en indiquant :

- a) le nombre des patients traités, avec répartition par sexe ;

b) la sélection et la composition par âge des groupes faisant l'objet de l'examen et des essais comparatifs ;

c) le nombre de patients ayant interrompu les essais avant terme ainsi que les motifs de cette interruption ;

d) lorsque des essais contrôlés ont été effectués dans les conditions mentionnées ci-dessus, si le groupe expérimental de contrôle :

- n'a été soumis à aucune thérapeutique,
- a reçu un placebo,
- a reçu un médicament à effet connu,
- a reçu un traitement autre que médicamenteux ;

e) la fréquence des effets secondaires constatés ;

f) des précisions sur les sujets présentant des susceptibilités particulières (vieillards, enfants, femmes enceintes ou en période d'activité génitale), ou dont l'état physiologique ou pathologique est à prendre en considération ;

g) des paramètres ou critères d'évaluation de l'efficacité et les résultats en fonction de ces paramètres ;

h) une appréciation statistique des résultats, lorsqu'elle est impliquée par la programmation des essais, et la variabilité.

4. L'investigateur doit, dans ses conclusions de l'essai, se prononcer sur l'innocuité dans les conditions normales d'emploi et la tolérance, l'efficacité du produit avec toutes précisions utiles sur les indications et contre indications, la posologie et la durée moyenne du

traitement, ainsi que, le cas échéant, les précautions particulières d'emploi et les signes cliniques du surdosage. Dans son rapport sur une étude multicentrique, l'investigateur principal doit, dans ses conclusions, se prononcer sur la sécurité et l'efficacité du médicament étudié au nom de tous les centres impliqués.

5. En outre, l'investigateur doit toujours signaler les observations faites sur :

a) les phénomènes éventuels d'accoutumance, de toxicomanie ou de sevrage ;

b) les interactions constatées avec d'autres médicaments administrés simultanément ;

c) les critères sur la base desquels certains patients ont été exclus des essais ;

d) les décès qui ont lieu pendant l'essai ou la période de suivi.

6. Les renseignements concernant une association médicamenteuse nouvelle doivent être identiques à ceux prévus pour un nouveau médicament et justifier l'association par rapport à l'innocuité et à l'efficacité.

7. Si des données font totalement ou partiellement défaut, il faut le justifier. Au cas où des effets imprévus apparaissent au cours des essais cliniques, de nouvelles études précliniques toxicologiques et pharmacologiques doivent être réalisées et analysées en conséquence.

Si le médicament est destiné à une administration prolongée, des renseignements doivent être fournis sur les éventuelles modifications survenues dans l'action pharmacologique après les administrations répétées et sur la détermination de la posologie pour une administration prolongée.

D. Pharmacologie clinique

1. Pharmacodynamique

L'action pharmacodynamique corrélée à l'efficacité doit être démontrée, y compris

- la relation dose-effet et son évolution avec le temps,

- la justification de la posologie et des conditions d'administration,

- le mode d'action, si possible.

Les actions pharmacodynamiques non corrélées à l'efficacité doivent être décrites.

La démonstration d'un effet pharmacodynamique chez l'homme ne suffit pas à elle seule à justifier des conclusions quant à un éventuel effet thérapeutique.

2. Pharmacocinétique

Les caractéristiques pharmacocinétiques suivantes doivent être décrites :

- absorption (vitesse et intensité),
- distribution,
- métabolisme,
- excrétion.

Il faut décrire les caractéristiques importantes au plan clinique, telles que les implications des données cinétiques sur la posologie, notamment pour les patients à risque, et les différences entre l'homme et les espèces animales utilisées pour les études précliniques.

3. Interactions

Si le médicament doit être couramment utilisé simultanément avec d'autres médicaments, des renseignements doivent être donnés

sur les essais d'administration conjointe effectués pour mettre en évidence d'éventuelles modifications de l'action pharmacologique.

S'il existe des interactions pharmacodynamiques et/ou pharmacocinétiques entre la substance et d'autres médicaments ou des substances comme l'alcool, la caféine, le tabac ou la nicotine, susceptibles d'être pris simultanément, ou si de telles interactions sont vraisemblables, elles doivent être décrites et discutées, en particulier sous l'angle de la pertinence clinique et de la relation avec l'énoncé concernant les interactions médicamenteuses dans le résumé des caractéristiques du produit, établi conformément à l'article 4 bis point 5.6 de la directive 65/65/CEE.

E. Biodisponibilité/bioéquivalence

L'évaluation de la biodisponibilité doit être entreprise dans tous les cas où elle s'impose, par exemple lorsque la dose thérapeutique est proche de la dose toxique ou que les essais précédents ont fait apparaître des anomalies pouvant être en relation avec des propriétés pharmacodynamiques, par exemple une absorption variable.

En outre, l'évaluation de la biodisponibilité sera entreprise si cela s'avère nécessaire pour démontrer la bioéquivalence pour les médicaments visés à l'article 4 deuxième alinéa point 8 i), ii) et iii) de la directive 65/65/CEE.

F. Efficacité et sécurité cliniques

1. D'une manière générale, les essais cliniques doivent être effectués sous forme d'essais contrôlés et, si possible, randomisés ; toute autre manière de procéder doit être justifiée. Le traitement attribué au groupe contrôle peut varier selon les cas ; ce choix peut être influencé par des considérations d'ordre éthique. Ainsi, il peut parfois être plus intéressant de comparer l'efficacité d'un nouveau médicament à celui d'un médicament dont la valeur thérapeutique est déjà communément connue, plutôt qu'à l'effet d'un placebo.

Dans la mesure du possible, et en particulier lorsque le critère d'évaluation est d'appréciation subjective, il faut prendre des mesures pour éviter le biais, notamment des méthodes de randomisation et de double insu.

2. Le protocole de l'essai doit comporter la description détaillée des méthodes statistiques mises en œuvre, le nombre de patients participant à l'essai et les raisons de leur participation (y compris le calcul de la valeur statistique de l'essai), le niveau de signification utilisé et la description de l'unité de calcul statistique. Les mesures prises pour éviter le biais, notamment les méthodes de randomisation, sont documentées. Le recours à un grand nombre de patients au cours d'un essai ne doit en aucun cas être considéré comme pouvant remplacer un essai contrôlé bien exécuté.

3. Des déclarations cliniques sur l'efficacité et sur l'innocuité d'un médicament dans les conditions normales d'emploi, qui ne sont pas étayées scientifiquement, ne peuvent être acceptées comme preuves valables.

4. La valeur des renseignements concernant l'efficacité et l'innocuité d'un médicament dans les conditions normales d'emploi est fortement rehaussée si ces renseignements émanent de plusieurs investigateurs compétents et indépendants.

5. Pour les vaccins et sérums, l'état immunologique et l'âge de la population participant à l'essai et l'épidémiologie locale sont d'une importance capitale ; ils doivent être suivis durant l'essai et décrits en détail.

Pour les vaccins vivants atténués, les essais cliniques doivent être planifiés de manière à mettre en évidence une transmission poten-

tielle de l'agent immunisant de personnes vaccinées à des personnes non vaccinées. Si la transmission est possible, la stabilité génotypique et phénotypique de l'agent immunisant doit être étudiée.

Pour les vaccins et les produits allergènes, le suivi comprend des essais immunologiques appropriés, le cas échéant, des tirages d'anticorps.

6. La pertinence des différents essais pour évaluer la sécurité et la validité des méthodes d'évaluation doit être discutée dans le rapport d'expert.

7. Les événements indésirables, y compris les mesures de biologie clinique anormales, doivent être présentés séparément pour chaque sujet et seront discutés, notamment

- de manière globale,

et

- en fonction de la nature, de la gravité et de la causalité de effets.

8. Une évaluation critique de la sécurité relative, compte tenu de effets indésirables, doit être effectuée à propos

- de l'affection traitée,

- des autres démarches thérapeutiques,

- des caractéristiques particulières des sous-groupes de patients

- des données précliniques de toxicologie et de pharmacologie

9. Des recommandations doivent être faites quant aux conditions d'utilisation, dans le but de diminuer l'incidence des effets indésirables.

G. Documentation pour des demandes d'autorisation quant aux conditions d'utilisation exceptionnelles

Lorsque, pour certaines indications thérapeutiques, le demandeur peut démontrer qu'il n'est pas en mesure de fournir des renseignements complets sur l'efficacité et l'innocuité dans les conditions normales d'emploi parce que

- les indications prévues pour les produits en cause se présentent si rarement que le demandeur ne peut raisonnablement être tenu de fournir les renseignements complets

ou

- l'état d'avancement de la science ne permet pas de donner les renseignements complets

ou

- des principes de déontologie médicale, communément admis, interdisent de recueillir ces renseignements,

l'autorisation de mise sur le marché peut être délivrée avec les réserves suivantes :

a) le demandeur doit mener à son terme un programme d'essai défini dans le délai fixé par l'autorité compétente dont les résultats serviront à une réévaluation du rapport bénéfice-risque ;

b) le médicament en question ne doit pouvoir être délivré que sur prescription médicale et, le cas échéant, son administration peut n'être autorisée que sous contrôle médical strict, éventuellement en milieu hospitalier, et pour un médicament radiopharmaceutique, par une personne autorisée ;

c) la notice et toute information médicale doivent attirer l'attention du médecin sur le fait que, sous certains aspects, nommément désignés, il n'existe pas encore suffisamment de renseignements sur le médicament en question.

H. Expérience après mise sur le marché

1. Si le médicament est déjà autorisé dans d'autres pays, les informations sur les effets indésirables du médicament en question et de médicaments contenant le ou les mêmes principes actifs doivent

être fournies, avec les chiffres d'utilisation dans ces pays. Des informations provenant d'études à l'échelle mondiale relatives à l'innocuité du médicament sont également fournies.

Dans ce contexte, un effet indésirable d'un médicament est une réaction nocive et non voulue se produisant aux doses utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique.

2. Dans le cas de vaccins déjà autorisés dans d'autres pays, des informations sur le suivi de sujets vaccinés sont fournies lorsque celles-ci sont disponibles, afin que soit évaluée l'incidence de l'affection en question, en comparaison avec un groupe de personnes non vaccinées.

3. Pour les produits allergènes, la réaction en période d'exposition accrue à l'antigène doit être décrite.

- DIRECTIVE DU CONSEIL 87/19/CEE du 22 décembre 1986 (J.O.C.E. L 15 du 17 janvier 1987).

LE CONSEIL DES COMMUNAUTES EUROPEENNES

Vu le traité instituant la Communauté économique européenne, et notamment son article 100,

Vu la proposition de la Commission (1),

Vu l'avis de l'Assemblée (2),

Vu l'avis du Comité économique et social (3),

Considérant que les essais des spécialités pharmaceutiques doivent être régulièrement adaptés à l'évolution du progrès scientifique et technique, afin d'assurer un niveau optimal de protection de la santé publique dans la Communauté ;

Considérant que, pour atteindre ce niveau optimal de protection de la santé, les ressources consacrées à la recherche pharmaceutique ne doivent pas être gaspillées dans des essais obsolètes ou répétitifs du fait de divergences entre les Etats membres dans l'appréciation de l'état des connaissances scientifiques et techniques ;

Considérant qu'il convient, pour des raisons éthiques, de remplacer les méthodes existantes, dès que les progrès scientifiques et techniques le permettent par des méthodes utilisant le moins possible d'animaux de laboratoire ;

Considérant qu'il importe, dès lors, d'instaurer une procédure rapide d'adaptation au progrès technique des exigences en matière d'essais des médicaments figurant à l'annexe de la directive 75/318/CEE (4), modifiée par la directive 83/570/CEE (5), tout en assurant une coopération étroite entre les Etats membres et la Commission au sein d'un comité pour l'adaptation au progrès technique des directives visant à l'élimination des entraves techniques aux échanges dans le secteur des spécialités pharmaceutiques ;

Considérant que les exigences en matière d'essais des médicaments doivent également pouvoir être revues rapidement selon la même procédure, en fonction de l'évolution des méthodes d'essais et des bonnes pratiques de laboratoire reconnues par la Communauté ou dans les échanges internationaux de médicaments,

A ARRETE LA PRESENTE DECISION :

L'article premier modifie la Directive 75/318/CEE. Il a été incorporé dans la directive qu'il modifie.

Art. 2. - Les Etats membres prennent les mesures nécessaires pour se conformer à la présente directive avant le 1er juillet 1987. Ils en informent immédiatement la Commission.

Art. 3. - Les Etats membres sont destinataires de la présente directive.

Par le Conseil. Le président, G. Shaw.

A.M.M. COMITE DES SPECIALITES PHARMACEUTIQUES

- DIRECTIVE DU CONSEIL 75/319/CEE du 20 mai 1975 (J.O.C.E. L 147 du 9 juin 1975),

concernant le rapprochement des dispositions législatives réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques,

modifiée par :

- la Directive 78/420/CEE du 2 mai 1978 (J.O.C.E. L 123 du 11 mai 1978)

- la Directive 83/570/CEE du 26 octobre 1983 (J.O.C.E. L 337 du 28 novembre 1983)

- et la Directive 89/341/CEE du 3 mai 1989 (J.O.C.E. L 142 du 25 mai 1989).

LE CONSEIL DES COMMUNAUTES EUROPEENNES

Vu le traité instituant la Communauté économique européenne, et notamment son article 100,

Vu la proposition de la Commission,

Vu l'avis de l'Assemblée (1),

Vu l'avis du Comité économique et social (2),

Considérant qu'il importe, d'une part, de poursuivre le rapprochement amorcé par la directive 65/65/CEE du Conseil, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques (3), et, d'autre part, d'assurer une application des principes posés par cette directive ;

Considérant que, en vue de réduire les disparités qui subsistent, il importe, d'une part, de déterminer les règles relatives au contrôle des spécialités pharmaceutiques et, d'autre part, de préciser les tâches qui incombent aux autorités compétentes des Etats membres en vue d'assurer le respect des prescriptions légales ;

Considérant qu'il convient, en vue de réaliser progressivement la libre circulation des spécialités pharmaceutiques, de faciliter la

(1) J.O. n° C 293 du 5 novembre 1984, P. 4.

(2) J.O. n° C 36 du 17 février 1986, p. 152.

(3) J.O. n° C 160 du 1er juillet 1985, P. 18.

(4) J.O. n° L 147 du 9 juin 1975, P. 1.

(5) J.O. n° L 332 du 28 novembre 1983, p. 1.

(1) J.O.C.E. 96 du 2 juin 1965, p. 1677/65.

(2) J.O.C.E. 107 du 19 juin 1965, p. 1825/65.

(3) J.O.C.E. 22 du 9 février 1965, p. 369/65.

- **ANNEXE 10/** Article R.5133 du Code de la Santé Publique.

Article R. 5123

D. 90-872 du 27 sept. 1990 (J.O. du 29 sept. 1990)
et D. n° 93-982 du 5 août 1993 (J.O. du 7 août 1993)

Les médicaments ou produits soumis à l'essai et les éventuels médicaments de référence ou produits de référence ou placebos doivent être préparés selon les bonnes pratiques de fabrication dont les principes sont fixés par arrêté du ministre chargé de la santé, sur proposition du directeur général de l'Agence du médicament.

L'étiquetage de ces médicaments ou produits 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. L'inscription suivante : «Utilisation sous stricte surveillance médicale (art. R. 5123 du code de la santé publique)».

Article R. 5124

D. 90-872 du 27 sept. 1990 (J.O. du 29 sept. 1990)

Lorsqu'un essai clinique est conduit dans un établissement public ou privé, le promoteur fait connaître préalablement au directeur de l'établissement, pour information :

1. Le titre de l'essai ;
2. L'identité du ou des investigateurs et le ou les lieux concernés dans l'établissement ;
3. La date à laquelle il est envisagé de commencer l'essai et la durée prévue de celui-ci ;
4. Les éléments du protocole et toutes autres informations utiles pour l'application des dispositions de l'article R. 2038.

Article L. 5124-1

D. 90-872 du 27 sept. 1990 (J.O. du 29 sept. 1990)

Lorsqu'un essai clinique est conduit dans un établissement public ou privé, titulaire d'une licence de pharmacie, le promoteur communique préalablement au pharmacien de l'établissement, pour information :

1. Le titre et l'objectif de l'essai ;
2. a) Pour un médicament soumis à l'essai, les renseignements mentionnés au 2 de l'article R. 5122 ;
b) Pour un médicament de référence, les renseignements mentionnés au 3 de l'article R. 5122 ;
c) Pour un placebo, les renseignements mentionnés au 4 de l'article R. 5122 ;
3. La synthèse des prérequis mentionnée à l'article R. 2029 du présent code, accompagnée des références des principaux travaux exploités pour cette synthèse ;
4. Les éléments du protocole de l'essai clinique utiles pour la détention et la dispensation des médicaments et produits employés ;
5. L'identité du ou des investigateurs et le ou les lieux concernés dans l'établissement ;
6. La date à laquelle il est envisagé de commencer l'essai et la durée prévue de celui-ci.

Article R. 5125

D. 90-872 du 27 sept. 1990 (J.O. du 29 sept. 1990)

Le directeur et le pharmacien mentionnés aux articles R. 5124 et R. 5124-1 sont soumis aux obligations définies à l'article R. 5120.

Article R. 5126

D. 90-872 du 27 sept. 1990 (J.O. du 29 sept. 1990)

En cas de nécessité impérieuse pour la santé publique, le promoteur peut être autorisé à fournir à titre onéreux à des établissements

de soins un médicament dans des conditions fixées par les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale.

Cette autorisation ne peut être accordée qu'après avis de la commission mentionnée à l'article R. 5140, et lorsque toutes les conditions suivantes sont réunies :

1. Le médicament concerné est destiné à traiter une maladie grave ;
2. Il ne peut être remplacé par un autre traitement ;
3. Il existe des preuves d'efficacité et de sécurité suffisantes pour permettre son utilisation dans des conditions approuvées par le ministre chargé de la santé ;
4. Une demande d'autorisation de mise sur le marché français a été déposée ou une lettre d'engagement de dépôt d'une telle demande a été adressée au ministre chargé de la santé ;
5. Le promoteur s'engage à poursuivre les essais nécessaires pour la constitution du dossier d'autorisation de mise sur le marché.

L'autorisation mentionnée au deuxième alinéa du présent article est accordée pour une durée maximale d'un an.

Article R. 5127

D. 90-872 du 27 sept. 1990 (J.O. du 29 sept. 1990)

Tout essai donne lieu à un rapport établi par l'expérimentateur ou l'investigateur qui a réalisé cet essai. Ce rapport doit être daté et signé et rappeler :

1. L'identité du ou des expérimentateurs ou investigateurs, leurs titres, expérience et fonctions ;
2. Les dates et lieux de réalisation de l'essai ;
3. Pour le médicament soumis à l'essai, les renseignements mentionnés au 2 de l'article R. 5122 ;
4. Pour un médicament de référence, les renseignements mentionnés au 3 de l'article R. 5122 ;
5. Pour un placebo, les renseignements mentionnés au 4 de l'article R. 5122.

2. - Autorisation de mise sur le marché

Article R. 5128

D. 78-988 du 20 sept. 1978 (J.O. du 6 oct. 1978)
D. 85-1216 du 30 oct. 1985 (J.O. du 21 nov. 1985)
D. n° 93-982 du 5 août 1993 (J.O. du 7 août 1993)
et D. 94-19 du 5 janv. 1994 (J.O. du 9 janv. 1994)

Toute demande d'autorisation de mise sur le marché doit être adressée au directeur général de l'Agence du médicament. Elle mentionne :

- a) Le nom et l'adresse du responsable de la mise sur le marché et, lorsque celui-ci ne fabrique pas la spécialité pharmaceutique, le nom et l'adresse du fabricant ;
- b) La dénomination spéciale du médicament, qui doit être conforme aux dispositions du I de l'article R. 5000 ;
- c) La composition intégrale du médicament soit par unité de prise, soit par unité de poids ou de volume, énoncée en termes usuels pour le produit concerné à l'exclusion des formules chimiques brutes, avec recours à la dénomination commune internationale des composants, chaque fois que celle-ci a été recommandée par l'Organisation mondiale de la santé ;

La demande est accompagnée d'un résumé des caractéristiques du produit défini aux articles R. 5128-2 et R. 5128-3.

Sans préjudice de l'application de la législation relative aux marques de fabrique, de commerce et de service, le nom de fantaisie mentionné en b) ci-dessus 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 de la spécialité.

Article R. 5128-1

D. 94-19 du 5 janv. 1994 (J.O. du 9 janv. 1994)

Lorsque la demande d'autorisation de mise sur le marché concerne un générateur, elle doit en outre comporter :

- a) Une description générale du système ainsi qu'une description détaillée des composants du système susceptibles d'affecter la composition ou la qualité de la préparation du nucléide de filiation ;
- b) Les caractéristiques qualitatives et quantitatives de l'éluat ou du sublimé.

Article R. 5128-2

D. 85-1216 du 30 oct. 1985 (J.O. du 21 nov. 1985)

Le résumé des caractéristiques du produit comporte les renseignements suivants :

- a) Dénomination de la spécialité ;
- b) Forme pharmaceutique ;
- c) Composition qualitative et quantitative en principes actifs et en constituants de l'excipient dont la connaissance est nécessaire à une bonne administration du médicament, en utilisant les dénominations communes internationales lorsqu'elles existent ou, à défaut, les dénominations de la pharmacopée européenne ou française ;
- d) Nom ou raison sociale et domicile ou siège social du demandeur de l'autorisation de mise sur le marché ;
- e) Nature du récipient ;
- f) Conditions de délivrance au public ;
- g) Durée de stabilité, si nécessaire après reconstitution du produit ou lorsque le récipient est ouvert pour la première fois ;
- b) Précautions particulières de conservation ;
- i) Incompatibilités majeures chimiques ou physiques ;
- j) Propriétés pharmacologiques et, dans la mesure où ces renseignements sont utiles pour l'utilisation thérapeutique, éléments de pharmacocinétique ;
- k) Indications thérapeutiques ;
- l) Effets indésirables (fréquence et gravité) ;
- m) Mises en garde spéciales ;
- n) Contre-indications ;
- o) Précautions particulières d'emploi, notamment en cas de grossesse et d'allaitement, d'utilisation par des enfants ou des personnes âgées et dans des circonstances pathologiques particulières ; s'il y a lieu, les précautions particulières qui doivent être prises par les personnes qui manipulent le médicament et qui l'administrent aux patients ainsi que les précautions qui doivent éventuellement être prises par le patient ;
- p) Effets sur la capacité de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines ;
- q) Interactions médicamenteuses et autres ;
- r) Posologie et mode d'administration ;
- s) Surdosage : symptômes, conduite d'urgence, antidotes ;
- t) Précautions particulières d'élimination des produits non utilisés ou des déchets dérivés de ces produits, s'il y a lieu ;
- u) Date d'établissement du résumé des caractéristiques du produit.

Article R. 5128-3

D. 94-19 du 5 janv. 1994 (J.O. du 9 janv. 1994)

Pour les médicaments radiopharmaceutiques, outre les renseignements mentionnés à l'article R. 5128-2, le résumé des caractéristiques doit comporter :

- a) Une information complète sur la dosimétrie interne de rayonnements ;
- b) Des instructions détaillées pour la préparation extemporanée et le contrôle de sa qualité et, le cas échéant, la période maximale de stockage durant laquelle toute préparation intermédiaire, telle que l'éluat et le produit radiopharmaceutique prêt à l'emploi répond aux spécifications prévues.

Article R. 5129

D. 78-988 du 20 sept. 1978 (J.O. du 6 oct. 1978)
D. 93-295 du 8 mars 1993 (J.O. des 8 et 9 mars 1993)
D. n° 93-982 du 5 août 1993 (J.O. du 7 août 1993)
et D. 94-19 du 5 janv. 1994 (J.O. du 9 janv. 1994)

A la demande prévue à l'article R. 5128 doit être joint un dossier comprenant :

- a) La description du mode et des conditions de fabrication du médicament y compris, notamment, la formule complète de préparation et toutes indications utiles sur le récipient ;
- b) Le projet de conditionnement extérieur et de conditionnement primaire et, s'il y a lieu, le projet de notice ;
- c) Les comptes rendus des expertises analytiques, pharmacologiques, toxicologiques et cliniques ;
- d) Le projet de conditionnement extérieur et de conditionnement primaire et, s'il y a lieu, le projet de notice ;
- e) Copie des décisions autorisant la fabrication de la spécialité concernée et délivrées, selon le cas, soit en vertu de la législation nationale du fabricant, soit en application des articles R. 5108 et R. 5110 ou, le cas échéant, copie des récépissés des demandes d'autorisation si lesdites demandes n'ont pas encore donné lieu à décision ;
- f) Le cas échéant, l'autorisation de mise sur le marché obtenue pour cette spécialité pharmaceutique soit dans un Etat membre des communautés européennes, soit dans un pays tiers, pour autant que cette autorisation y existe.

Article R. 5129-1

abrogé par D. n° 93-982 du 5 août 1993 (J.O. du 7 août 1993)

Article R. 5130

D. 72-1062 du 21 nov. 1972 (J.O. du 30 nov. 1972)
et D. 78-988 du 20 sept. 1978 (J.O. du 6 oct. 1978)

Les comptes rendus des expertises analytiques comprennent :

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

Article R. 5131

D. 72-1062 du 21 nov. 1972 (J.O. du 30 nov. 1972)

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

Article R. 5132

D. 72-1062 du 21 nov. 1972 (J.O. du 30 nov. 1972)

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

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

Article R. 5133

D. 78-988 du 20 sept. 1978 (J.O. du 6 oct. 1978)

D. 88-661 du 6 mai 1988 (J.O. du 8 mai 1988)

et D. n° 93-982 du 5 août 1993 (J.O. du 7 août 1993)

Par dérogation aux dispositions des articles R. 5128 et R. 5129 :

a) Lorsque la demande porte sur une modification d'autorisation de mise sur le marché, le directeur général de l'Agence du médicament peut dispenser le demandeur de produire certaines des indications ou justifications exigées par les articles R. 5128 et R. 5129 s'il apparaît que celles-ci sont manifestement sans objet ;

b) Lorsque la demande concerne une spécialité correspondant à une préparation figurant à la Pharmacopée française ou au formulaire national, le demandeur peut être dispensé des expertises pharmacologiques, toxicologiques et cliniques ;

c) Le demandeur n'est pas tenu de fournir les résultats des essais pharmacologiques et toxicologiques ni les résultats des essais cliniques s'il peut démontrer :

1. Soit que la spécialité pharmaceutique est essentiellement similaire à une spécialité autorisée et que la personne responsable de la mise sur le marché de la spécialité originale a consenti qu'il soit fait recours en vue de l'examen de la présente demande à la documentation pharmacologique, toxicologique ou clinique figurant au dossier de la spécialité originale ;

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

3. Soit que la spécialité pharmaceutique est essentiellement similaire à une spécialité autorisée depuis au moins dix ans en France ou dans un autre pays membre des communautés européennes selon les dispositions communautaires en vigueur et commercialisée en France.

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

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

Lorsqu'il est fait référence à la littérature scientifique publiée, des experts doivent justifier le recours à cette documentation bibliographique et démontrer qu'elle satisfait aux exigences des protocoles arrêtés en application de l'article R. 5118, compte tenu notamment de la forme pharmaceutique et des constituants de l'excipient.

Article R. 5133-1

D. 88-661 du 6 mai 1988 (J.O. du 8 mai 1988)

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

Article R. 5134

D. 72-1062 du 21 nov. 1972 (J.O. du 30 nov. 1972)

D. 78-988 du 20 sept. 1978 (J.O. du 6 oct. 1978)

D. 88-661 du 6 mai 1988 (J.O. du 8 mai 1988)

D. n° 93-982 du 5 août 1993 (J.O. du 7 août 1993)

et D. 94-19 du 5 janv. 1994 (J.O. du 9 janv. 1994)

Lors de l'instruction des demandes d'autorisation de mise sur le marché, le directeur général de l'Agence du médicament peut prendre les mesures suivantes :

a) Faire procéder à toute enquête relative à la fabrication du médicament ;

b) Consulter les experts qui ont été choisis pour effectuer les essais en vue de la constitution du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché ;

c) Recueillir l'avis d'experts désignés par lui ;

d) Désigner des rapporteurs qui s'assurent de la régularité des demandes par rapport aux dispositions du présent code ;

e) Exiger du demandeur qu'il complète son dossier, notamment en ce qui concerne les comptes rendus des essais analytiques, toxicologiques, pharmacologiques et cliniques ;

f) Soumettre le médicament, ses matières premières et, si nécessaire, ses produits intermédiaires ou autres composants au contrôle de l'Agence du médicament pour s'assurer que les méthodes de contrôle utilisées par le fabricant et décrites dans le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché sont satisfaisantes.

Article R. 5135

D. 78-988 du 20 sept. 1978 (J.O. du 6 oct. 1978)

D. 85-1216 du 30 oct. 1985 (J.O. du 21 nov. 1985)

et D. n° 93-982 du 5 août 1993 (J.O. du 7 août 1993)

L'autorisation de mise sur le marché est accordée par le directeur général de l'Agence du médicament. Cette autorisation est accompagnée du résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R. 5128, tel que ce résumé est approuvé par le directeur général de l'agence.

Avant de prendre sa décision, le directeur général de l'Agence du médicament peut ordonner toute mesure d'instruction qu'il juge nécessaire.

Le directeur général de l'Agence du médicament se prononce dans un délai de cent vingt jours à compter de la présentation du dossier complet. A titre exceptionnel, ce délai peut être prorogé une fois de quatre-vingt-dix jours.

Lorsque le directeur général de l'Agence du médicament a recours à la faculté que lui confère l'article R. 5134 (e), ces délais sont suspendus jusqu'à ce que les informations complémentaires requises aient été fournies.

Article R. 5135-1

D. 94-19 du 5 janv. 1994 (J.O. du 9 janv. 1994)

Après délivrance de l'autorisation de mise sur le marché, les méthodes de fabrication et les techniques de contrôle mentionnées aux a et b de l'article R. 5129 doivent être modifiées en fonction des progrès scientifiques et techniques.

Le titulaire de l'autorisation soumet pour approbation à l'Agence du médicament les projets de ces modifications. A défaut de décision dans un délai de deux mois, ces modifications sont réputées approuvées.

Article R. 5135-2

D. 94-19 du 5 janv. 1994 (J.O. du 9 janv. 1994)

Le ministre chargé de la santé peut, sur proposition du directeur général de l'Agence du médicament, exiger par arrêté que les entreprises exploitant certains médicaments immunologiques mentionnés à l'article L. 511-1 soumettent à l'Agence du médicament une copie de tous les comptes rendus de contrôle signés par le pharmacien responsable.

Article R. 5135-3

D. 94-19 du 5 janv. 1994 (J.O. du 9 janv. 1994)

Pour des raisons de santé publique, l'Agence du médicament peut

- **ANNEXE 11** / Loi du 20 Décembre 1988 modifiée, dite loi Huriet-Sérusclat: loi n°94-630 du 25 Juillet 1994



Fiche n° 31

Juillet 1994

- **Objet :** Loi n° 94-630 du 25 juillet 1994 modifiant le livre II bis du code de la santé publique relatif à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales - Titre Ier Modifications des dispositions du livre II bis du code de la santé publique - Titre II Dispositions diverses (article 19).
- **Source :** Journal officiel du 26 juillet 1994 (pp. 10747-10749).
- **Mots clés :** Recherche biomédicale - Protection des personnes - Assurance - CCPPRB - Sanctions pénales.



nouveau



remplace



modifie

• CONTEXTE

La loi du 20 décembre 1988 modifiée, dite loi Huriet-Sérusclat, met en place une série de dispositions visant à protéger les personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. Cette loi est codifiée dans le code de la santé publique au sein du livre II bis qui lui est entièrement consacré.

• COMMENTAIRE

La présente loi modifie pour la septième fois la loi Huriet-Sérusclat. Les principales modifications concernent les points suivants :

- les personnes protégées par la loi : Font désormais également partie de cette catégorie les parturientes, les malades en état d'urgence, les personnes atteintes de troubles mentaux et hospitalisées sans leur consentement à la demande d'un tiers. Chez les parturientes, les recherches sans bénéfice individuel direct peuvent être envisagées à la triple condition qu'elles ne présentent aucun risque sérieux pour la mère et l'enfant, qu'elles soient utiles à la connaissance des phénomènes de l'accouchement, et qu'elles ne puissent être réalisées autrement. Quant aux malades en état d'urgence et les personnes hospitalisées sans leur consentement, ils ne peuvent être sollicités pour se prêter à des recherches biomédicales que s'il en est attendu un bénéfice direct et majeur pour leur santé ;

- l'assurance en responsabilité civile du promoteur : Le promoteur doit souscrire une telle assurance avant la mise en route d'une recherche ;

- les comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB) : Les CCPPRB peuvent être compétents dans plusieurs régions. Ils sont tenus de respecter un délai de cinq semaines pour rendre leur avis à l'investigateur, qui de son côté ne peut solliciter l'avis que d'un seul CCPPRB. De plus, un CCPPRB peut donner un avis favorable au déroulement d'une recherche biomédicale, sous réserve de la transmission d'informations complémentaires par l'investigateur.

De son côté, le promoteur doit envoyer à « l'autorité compétente » une lettre d'intention décrivant les données essentielles de la recherche accompagnée de l'avis du CCPPRB consulté. Rappelons qu'il a été créé à cet effet un groupe d'experts sur les recherches biomédicales, placé auprès du ministre chargé de la santé (voir fiche n° 5, mise à jour LPmf mai 1994). Ce groupe d'experts est en fait constitué de deux sous-groupes : un sous-groupe compétent en matière de recherches concernant les médicaments et produits assimilés et qui siège à l'Agence du médicament, un sous-groupe compétent pour toute autre recherche biomédicale et qui siège à la Direction générale de la santé ;

- l'indemnité versée aux personnes se prêtant à une recherche biomédicale sans bénéfice individuel direct : cette indemnité présente désormais un caractère facultatif ;

- les sanctions pénales : En cas d'infraction aux dispositions de cette loi, les sanctions pénales sont alourdies.

L.PiMF 94

Livre II bis PROTECTION DES PERSONNES QUI SE PRETENT A DES RECHERCHES BIOMEDICALES

- LOI n° 88-1138 du 20 décembre 1988 (J.O. du 22 décembre 1988)
modifiée par
 - la loi n° 90-86 du 23 janvier 1990 (J.O. du 25 janvier 1990)
 - la loi n° 90-549 du 2 juillet 1990 (J.O. du 5 juillet 1990)
 - la loi n° 91-73 du 18 janvier 1991 (J.O. du 20 janvier 1991)
 - la loi 92-1236 du 16 décembre 1992 (J.O. du 23 décembre 1992)
 - la loi 92-1279 du 8 décembre 1992 (J.O. du 11 décembre 1992)
 - et la loi 93-05 du 4 janvier 1993 (J.O. du 5 janvier 1993)

Art. L. 209-1

Les essais ou expérimentations organisés et pratiqués sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales sont autorisés dans les conditions prévues au présent livre et sont désignés ci-après par les termes "recherche biomédicale".

Les recherches biomédicales dont on attend un bénéfice direct pour la personne qui s'y prête sont dénommées recherches biomédicales avec bénéfice individuel direct. Toutes les autres recherches, qu'elles portent sur des personnes malades ou non, sont dénommées sans bénéfice individuel direct.

La personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain est dénommée ci-après le promoteur. La ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sont dénommées ci-après les investigateurs.

Lorsque plusieurs personnes prennent l'initiative d'une même recherche, elles peuvent désigner une personne physique ou morale qui aura la qualité de promoteur et assumera les obligations correspondantes en application du présent livre.

Lorsque le promoteur d'une recherche confie sa réalisation à plusieurs investigateurs, il désigne parmi eux un investigateur coordonnateur.

TITRE Ier Dispositions générales

Art. L. 209-2

Aucune recherche biomédicale ne peut être effectuée sur l'être humain :

Texte modifié

Livre II bis PROTECTION DES PERSONNES QUI SE PRETENT A DES RECHERCHES BIOMEDICALES

- LOI n° 88-1138 du 20 décembre 1988 (J.O. du 22 décembre 1988)
modifiée par
 - la loi n° 90-86 du 23 janvier 1990 (J.O. du 25 janvier 1990)
 - la loi n° 90-549 du 2 juillet 1990 (J.O. du 5 juillet 1990)
 - la loi n° 91-73 du 18 janvier 1991 (J.O. du 20 janvier 1991)
 - la loi 92-1236 du 16 décembre 1992 (J.O. du 23 décembre 1992)
 - la loi 92-1279 du 8 décembre 1992 (J.O. du 11 décembre 1992)
 - la loi 93-05 du 4 janvier 1993 (J.O. du 5 janvier 1993)
 - et la loi n° 94-630 du 25 juillet 1994 (J.O. du 26 juillet 1994).

Art. L. 209-1

Les essais ou expérimentations organisés et pratiqués sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales sont autorisés dans les conditions prévues au présent livre et sont désignés ci-après par les termes : "recherche biomédicale".

Les recherches biomédicales dont on attend un bénéfice direct pour la personne qui s'y prête sont dénommées recherches biomédicales avec bénéfice individuel direct. Toutes les autres recherches, qu'elles portent sur des personnes malades ou non, sont dénommées sans bénéfice individuel direct.

La personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain est dénommée ci-après le promoteur. La ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sont dénommées ci-après les investigateurs.

Lorsque plusieurs personnes prennent l'initiative d'une même recherche, elles peuvent désigner une personne physique ou morale qui aura la qualité de promoteur et assumera les obligations correspondantes en application du présent livre.

Lorsque le promoteur d'une recherche confie sa réalisation à plusieurs investigateurs, il désigne parmi eux un investigateur coordonnateur.

TITRE Ier Dispositions générales

Art. L. 209-2

Aucune recherche biomédicale ne peut être effectuée sur l'être humain :

- si elle ne se fonde pas sur le dernier état des connaissances scientifiques et sur une expérimentation préclinique suffisante ;
- si le risque prévisible encouru par les personnes qui se prêtent à la recherche est hors de proportion avec le bénéfice escompté pour ces personnes ou l'intérêt de cette recherche ;
- si elle ne vise pas à étendre la connaissance scientifique de l'être humain et les moyens susceptibles d'améliorer sa condition.

Art. L. 209-3

Les recherches biomédicales ne peuvent être effectuées que :

- sous la direction et sous la surveillance d'un médecin justifiant d'une expérience appropriée ;
- dans des conditions matérielles et techniques adaptées à l'essai et compatibles avec les impératifs de rigueur scientifique et de sécurité des personnes qui se prêtent à ces recherches.

Les recherches biomédicales concernant le domaine de l'odontologie ne peuvent être effectuées que sous la direction et la surveillance d'un chirurgien-dentiste et d'un médecin justifiant d'une expérience appropriée.

Art. L. 209-4

Les recherches sans bénéfice individuel direct sur les femmes enceintes ou qui allaitent ne sont admises que si elles ne présentent aucun risque prévisible pour la santé de la femme ou de l'enfant et si elles sont utiles à la connaissance des phénomènes liés à la grossesse ou à l'allaitement.

Art. L. 209-5

Les personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative ne peuvent être sollicitées pour se prêter à des recherches biomédicales que s'il en est attendu un bénéfice direct et majeur pour leur santé.

Art. L. 209-6

Les mineurs, les majeurs sous tutelle, les personnes séjournant dans un établissement sanitaire ou social et les malades en situation d'urgence ne peuvent être sollicités pour une recherche biomédicale que si l'on peut en attendre un bénéfice direct pour leur santé.

Toutefois, les recherches sans bénéfice individuel direct sont admises si les trois conditions suivantes sont remplies :

- ne présenter aucun risque sérieux prévisible pour leur santé ;
- être utiles à des personnes présentant les mêmes caractéristiques d'âge, de maladie ou de handicap ;
- ne pouvoir être réalisées autrement.

- si elle ne se fonde pas sur le dernier état des connaissances scientifiques et sur une expérimentation préclinique suffisante ;
- si le risque prévisible encouru par les personnes qui se prêtent à la recherche est hors de proportion avec le bénéfice escompté pour ces personnes ou l'intérêt de cette recherche ;
- si elle ne vise pas à étendre la connaissance scientifique de l'être humain et les moyens susceptibles d'améliorer sa condition.

Art. L. 209-3

Les recherches biomédicales ne peuvent être effectuées que :

- sous la direction et sous la surveillance d'un médecin justifiant d'une expérience appropriée ;
- dans des conditions matérielles et techniques adaptées à l'essai et compatibles avec les impératifs de rigueur scientifique et de sécurité des personnes qui se prêtent à ces recherches.

Les recherches biomédicales concernant le domaine de l'odontologie ne peuvent être effectuées que sous la direction et la surveillance d'un chirurgien-dentiste et d'un médecin justifiant d'une expérience appropriée.

Dans les sciences du comportement humain, une personne qualifiée, conjointement avec l'investigateur, peut exercer la direction de la recherche.

Art. L. 209-4

Les recherches sans bénéfice individuel direct sur les femmes enceintes, les parturientes et les mères qui allaitent ne sont admises que si elles ne présentent aucun risque prévisible pour leur santé ou celle de leur enfant, si elles sont utiles à la connaissance des phénomènes de la grossesse ou de l'allaitement et si elles ne peuvent être réalisées autrement.

Art. L. 209-5

Les personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative, les malades en situation d'urgence et les personnes hospitalisées sans consentement en vertu des articles L. 333 et L. 342 qui ne sont pas protégées par la loi ne peuvent être sollicités pour se prêter à des recherches biomédicales que s'il en est attendu un bénéfice direct et majeur pour leur santé.

Art. L. 209-6

Les mineurs, les majeurs protégés par la loi et les personnes admises dans un établissement sanitaire ou social à d'autres fins que celle de la recherche ne peuvent être sollicités pour une recherche biomédicale que si l'on peut en attendre un bénéfice direct pour leur santé.

Toutefois, les recherches sans bénéfice individuel direct sont admises si les trois conditions suivantes sont remplies :

- ne présenter aucun risque sérieux prévisible pour leur santé ;
- être utiles à des personnes présentant les mêmes caractéristiques d'âge, de maladie ou de handicap ;
- ne pouvoir être réalisées autrement.

Pour les recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct, le promoteur assume, même sans faute, l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche pour la personne qui s'y prête, sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche.

Pour les recherches biomédicales avec bénéfice individuel direct, le promoteur assume l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche pour la personne qui s'y prête, sauf preuve à sa charge que le dommage n'est pas imputable à sa faute, ou à celle de tout intervenant sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche.

Pour toute recherche biomédicale, le promoteur souscrit une assurance garantissant sa responsabilité civile telle qu'elle résulte du présent article et celle de tout intervenant, indépendamment de la nature des liens existant entre les intervenants et le promoteur. Les dispositions du présent article sont d'ordre public.

Art. L. 209-8

La recherche biomédicale ne donne lieu à aucune contrepartie financière directe ou indirecte pour les personnes qui s'y prêtent, hormis le remboursement des frais exposés et sous réserve de dispositions particulières prévues par l'article L. 209-15 du présent code relatif aux recherches sans bénéfice individuel direct.

TITRE II

Du consentement

Art. L. 209-9

Préalablement à la réalisation d'une recherche biomédicale sur une personne, le consentement libre, éclairé et exprès de celle-ci doit être recueilli après que l'investigateur, ou un médecin qui le représente, lui a fait connaître :

- l'objectif de la recherche, sa méthodologie et sa durée ;
- les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles, y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme ;
- l'avis du comité mentionné à l'article L. 209-12 du présent code.

Il informe la personne dont le consentement est sollicité de son droit de refuser de participer à une recherche ou de retirer son consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité.

A titre exceptionnel, lorsque dans l'intérêt d'une personne malade le diagnostic de sa maladie n'a pu lui être révélé, l'investigateur peut, dans le respect de sa confiance, réserver certaines informations liées à ce diagnostic. Dans ce cas, le protocole de la recherche doit mentionner cette éventualité.

Les informations communiquées sont résumées dans un document écrit remis à la personne dont le consentement est sollicité.

Le consentement est donné par écrit ou, en cas d'impossibilité, attesté par un tiers. Ce dernier doit être totalement indépendant de l'investigateur et du promoteur.

Toutefois, en cas de recherches biomédicales à mettre en

Pour les recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct, le promoteur assume, même sans faute, l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche pour la personne qui s'y prête et celle de ses ayants-droit, sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche.

Pour les recherches biomédicales avec bénéfice individuel direct, le promoteur assume l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche pour la personne qui s'y prête et celle de ses ayants-droit, sauf preuve à sa charge que le dommage n'est pas imputable à sa faute, ou à celle de tout intervenant sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche.

La recherche biomédicale exige la souscription préalable, par son promoteur, d'une assurance garantissant sa responsabilité civile telle qu'elle résulte du présent article et celle de tout intervenant, indépendamment de la nature des liens existant entre les intervenants et le promoteur. Les dispositions du présent article sont d'ordre public.

Art. L. 209-8

La recherche biomédicale ne donne lieu à aucune contrepartie financière directe ou indirecte pour les personnes qui s'y prêtent, hormis le remboursement des frais exposés et sous réserve de dispositions particulières prévues par l'article L. 209-15 du présent code relatif aux recherches sans bénéfice individuel direct.

TITRE II

Du consentement

Art. L. 209-9

Préalablement à la réalisation d'une recherche biomédicale sur une personne, le consentement libre, éclairé et exprès de celle-ci doit être recueilli après que l'investigateur, ou un médecin qui le représente, lui a fait connaître :

- l'objectif de la recherche, sa méthodologie et sa durée ;
- les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles, y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme ;
- l'avis du comité mentionné à l'article L. 209-12 du présent code ;
- le cas échéant, son inscription dans le fichier national prévu à l'article L. 209-17.

Il informe la personne dont le consentement est sollicité de son droit de refuser de participer à une recherche ou de retirer son consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité.

L'objectif d'une recherche en psychologie, ainsi que sa méthodologie et sa durée, peuvent ne faire l'objet que d'une information préalable succincte dès lors que la recherche ne porte que sur des volontaires sains et ne présente aucun risque sérieux prévisible. Une information complète sur cette recherche est fournie à l'issue de celle-ci aux personnes s'y étant prêtées. Le projet visé au premier alinéa de l'article L. 209-12 mentionne la nature des informations préalables transmises aux personnes se prêtant à la recherche.

oeuvre dans des situations d'urgence qui ne permettent pas de recueillir le consentement préalable de la personne qui y sera soumise, le protocole présenté à l'avis du comité instauré par l'article L. 209-11 du présent code peut prévoir que le consentement de cette personne ne sera pas recherché et que seul sera sollicité celui de ses proches s'ils sont présents, dans les conditions prévues ci-dessus. L'intéressé sera informé dès que possible et son consentement lui sera demandé pour la poursuite éventuelle de cette recherche.

Art. L. 209-10

Lorsqu'une recherche biomédicale est effectuée sur des mineurs ou des majeurs sous tutelle :

- le consentement doit être donné, selon les règles prévues à l'article L. 209-9 du présent code, par les titulaires de l'exercice de l'autorité parentale pour les mineurs non émancipés. Pour les mineurs ou les majeurs sous tutelle, le consentement est donné par le tuteur pour les recherches avec bénéfice individuel direct ne présentant pas un risque prévisible sérieux et, dans les autres cas, par le tuteur autorisé par le conseil de famille ou le juge des tutelles ;
- le consentement du mineur ou du majeur sous tutelle doit également être recherché lorsqu'il est apte à exprimer sa volonté. Il ne peut être passé outre à son refus ou à la révocation de son consentement.

TITRE III

Dispositions administratives

Art. L. 209-11

Dans chaque région, le ministre chargé de la santé agréé un ou, selon les besoins, plusieurs comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale.

Le ministre fixe par arrêté le nombre de comités dans chaque région.

Les comités sont compétents au sein de la région où ils ont leur siège. Ils exercent leur mission en toute indépendance. Ils doivent être dotés de la personnalité juridique.

Les comités sont composés de manière à assurer une diversité des compétences dans le domaine biomédical et à l'égard des questions éthiques, sociales, psychologiques et juridiques.

Leurs membres sont nommés par le représentant de l'Etat dans la région, par tirage au sort parmi des personnes présentes par des autorités ou organisations habilitées à le faire.

Les membres des comités, les personnes appelées à collaborer à leurs travaux et les agents de l'Etat qui en sont dépositaires sont tenus, dans les conditions et sous les peines prévues à l'article 378 du code pénal, de garder secrètes les informations dont ils peuvent avoir connaissance à raison de leurs fonctions et qui sont relatives à la nature des recherches, aux personnes qui les organisent ou qui s'y prêtent ou aux produits, objets ou méthodes expérimentés.

Ne peuvent valablement participer à une délibération les personnes qui ne sont pas indépendantes du promoteur et de l'investigateur de la recherche examinée.

Les frais de fonctionnement des comités sont financés par le produit d'un droit fixe versé par les promoteurs pour chacun des projets de recherches biomédicales faisant l'objet d'une demande d'avis. Le montant de ce droit est arrêté par le ministre chargé de la santé.

A titre exceptionnel, lorsque dans l'intérêt d'une personne malade le diagnostic de sa maladie n'a pu lui être révélé, l'investigateur peut, dans le respect de sa confiance, réserver certaines informations liées à ce diagnostic. Dans ce cas, le protocole de la recherche doit mentionner cette éventualité.

Les informations communiquées sont résumées dans un document écrit remis à la personne dont le consentement est sollicité.

Le consentement est donné par écrit ou, en cas d'impossibilité, attesté par un tiers. Ce dernier doit être totalement indépendant de l'investigateur et du promoteur.

Toutefois, en cas de recherches biomédicales à mettre en oeuvre dans des situations d'urgence qui ne permettent pas de recueillir le consentement préalable de la personne qui y sera soumise, le protocole présenté à l'avis du comité instauré par l'article L. 209-11 du présent code peut prévoir que le consentement de cette personne ne sera pas recherché et que seul sera sollicité celui des membres de sa famille s'ils sont présents, dans les conditions prévues ci-dessus. L'intéressé sera informé dès que possible et son consentement lui sera demandé pour la poursuite éventuelle de cette recherche.

Art. L. 209-10

Lorsqu'une recherche biomédicale est effectuée sur des mineurs ou des majeurs protégés par la loi :

- le consentement doit être donné, selon les règles prévues à l'article L. 209-9 du présent code, par les titulaires de l'exercice de l'autorité parentale pour les mineurs non émancipés. Pour les mineurs ou les majeurs protégés par la loi, le consentement est donné par le représentant légal pour les recherches avec bénéfice individuel direct ne présentant pas un risque prévisible sérieux et, dans les autres cas, par le représentant légal autorisé par le conseil de famille ou le juge des tutelles ;

- le consentement du mineur ou du majeur protégé par la loi doit également être recherché lorsqu'il est apte à exprimer sa volonté. Il ne peut être passé outre à son refus ou à la révocation de son consentement.

TITRE III

Dispositions administratives

Art. L. 209-11

Dans chaque région, le ministre chargé de la santé agréé un ou, selon les besoins, plusieurs comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale.

Le ministre fixe par arrêté le nombre de comités dans chaque région. Le champ de compétence territoriale d'un comité peut être étendu à plusieurs régions.

Les comités exercent leur mission en toute indépendance. Ils sont dotés de la personnalité juridique.

Les comités sont compétents au sein de la région où ils ont leur siège. Un décret en Conseil d'Etat fixe les conditions minimales d'activité en deçà desquelles le champ de compétence territoriale d'un comité peut être étendu à plusieurs régions.

Les comités sont composés de manière à garantir leur indépendance et la diversité des compétences dans le domaine biomédical et à l'égard des questions éthiques, socia-

Le ministre de la santé peut retirer l'agrément d'un comité si les conditions d'indépendance, de composition ou de fonctionnement nécessaires pour assurer sa mission dans les meilleures conditions ne sont plus satisfaites.

Art. L. 209-12

Avant de réaliser une recherche sur l'être humain, tout investigateur est tenu d'en soumettre le projet à l'avis d'un comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale ayant son siège dans la région où il exerce son activité.

Dans le cas d'une recherche confiée à plusieurs investigateurs, l'avis prévu à l'alinéa précédent est demandé par l'investigateur coordonnateur, qui soumet le projet à un comité siégeant dans la région où il exerce son activité.

Le comité rend son avis sur les conditions de validité de la recherche, notamment la protection des participants, leur information et les modalités de recueil de leur consentement, les indemnités éventuellement dues, la pertinence générale du projet et l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en oeuvre ainsi que la qualification du ou des investigateurs. Il communique au ministre chargé de la santé tout avis défavorable donné à un projet de recherche.

Avant sa mise en oeuvre, le promoteur transmet au ministre chargé de la santé une lettre d'intention décrivant les données essentielles de la recherche, accompagnée de l'avis du comité consulté. Cet avis ne le dégage pas de sa responsabilité. Les projets ayant fait l'objet d'un avis défavorable ne peuvent être mis en oeuvre avant un délai de deux mois à compter de leur réception par le ministre.

Lorsque la recherche doit se dérouler dans un ou plusieurs établissements publics ou privés, le promoteur en informe le ou les directeurs de ces établissements avant que cette recherche ne soit mise en oeuvre.

Le promoteur informe, dès qu'il en a connaissance, le ministre chargé de la santé de tout effet ayant pu contribuer à la survenue d'un décès, provoquer une hospitalisation ou entraîner des séquelles organiques ou fonctionnelles durables et susceptible d'être dû à la recherche. Il l'informe également de tout arrêt prématuré de la recherche en indiquant le motif de cet arrêt.

Le ministre peut, à tout moment, en cas de risque pour la santé publique ou de non-respect des dispositions du présent livre suspendre ou interdire une recherche biomédicale.

les, psychologiques et juridiques.

Leurs membres sont nommés par le représentant de l'Etat dans la région où le comité a son siège. Ils sont choisis parmi les personnes figurant sur une liste établie sur proposition d'organismes ou d'autorités habilités à le faire, dans des conditions déterminées par décret.

Les membres des comités, les personnes appelées à collaborer à leurs travaux, les agents de l'Etat et les agents relevant de la loi n° 86-33 du 9 janvier 1986 portant disposition statutaires relatives à la fonction publique hospitalière qui en sont dépositaires sont tenus, dans les conditions et sous les peines prévues à l'article 378 du code pénal, de garder secrètes les informations dont ils peuvent avoir connaissance à raison de leurs fonctions et qui sont relatives à la nature des recherches, aux personnes qui les organisent ou qui s'y prêtent ou aux produits, objets ou méthodes expérimentés.

Ne peuvent valablement participer à une délibération les personnes qui ne sont pas indépendantes du promoteur et de l'investigateur de la recherche examinée.

Les frais de fonctionnement des comités sont financés par le produit d'un droit fixe versé par les promoteurs pour chacun des projets de recherches biomédicales faisant l'objet d'une demande d'avis. Le montant de ce droit est arrêté par le ministre chargé de la santé.

Le ministre de la santé peut retirer l'agrément d'un comité si les conditions d'indépendance, de composition ou de fonctionnement nécessaires pour assurer sa mission dans les meilleures conditions ne sont plus satisfaites.

Art. L. 209-12

Avant de réaliser une recherche biomédicale sur l'être humain, tout investigateur est tenu d'en soumettre le projet à l'avis de l'un des comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale compétents pour la région où l'investigateur exerce son activité. Il ne peut solliciter qu'un seul avis par projet de recherche.

Dans le cas d'une recherche confiée à plusieurs investigateurs, cet avis est demandé par l'investigateur coordonnateur, qui soumet le projet dans les conditions définies au premier alinéa du présent article.

Le comité rend son avis sur les conditions de validité de la recherche au regard de la protection des personnes, notamment la protection des participants, leur information avant et pendant la durée de la recherche et les modalités de recueil de leur consentement, les indemnités éventuellement dues, la pertinence générale du projet et l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en oeuvre ainsi que la qualification du ou des investigateurs. Dans un délai de cinq semaines, il fait connaître par écrit son avis à l'investigateur. Il communique à l'autorité compétente tout avis défavorable donné à un projet de recherche.

Avant sa mise en oeuvre, le promoteur transmet à l'autorité compétente une lettre d'intention décrivant les données essentielles de la recherche, accompagnée de l'avis du comité consulté. Cet avis ne le dégage pas de sa responsabilité. Les projets ayant fait l'objet d'un avis défavorable ne peuvent être mis en oeuvre avant un délai de deux mois à compter de leur réception par l'autorité compétente.

Lorsque la recherche doit se dérouler dans un ou plusieurs établissements publics ou privés, le promoteur en informe le ou les directeurs de ces établissements avant que cette recherche ne soit mise en oeuvre.

Art. L. 209-13

Les médecins inspecteurs de la santé et dans les limites de leurs attributions, les inspecteurs de l'Agence du médicament, ont qualité pour veiller au respect des dispositions du présent livre et des textes réglementaires pris pour son application.

TITRE IV

Dispositions particulières aux recherches sans bénéfice individuel direct

Art. L. 209-14

Les recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct ne doivent comporter aucun risque prévisible sérieux pour la santé des personnes qui s'y prêtent.

Elles doivent être précédées d'un examen médical des personnes concernées. Les résultats de cet examen leur sont communiqués par l'intermédiaire du médecin de leur choix.

Le promoteur informe, dès qu'il en a connaissance, l'autorité compétente de tout effet ayant pu contribuer à la survenue d'un décès, provoquer une hospitalisation ou entraîner des séquelles organiques ou fonctionnelles durables et susceptible d'être dû à la recherche. Le promoteur transmet également à l'autorité administrative compétente toute information relative à un fait nouveau concernant le déroulement de la recherche ou le développement du produit ou du dispositif faisant l'objet de la recherche lorsque ce fait nouveau est susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche. Il l'informe enfin de tout arrêt prématuré de la recherche en indiquant le motif de cet arrêt.

L'autorité administrative compétente peut, à tout moment, demander au promoteur des informations complémentaires sur la recherche. En cas d'absence de réponse du promoteur, de risque pour la santé publique ou de non-respect des dispositions du présent livre, elle peut également à tout moment suspendre ou interdire une recherche biomédicale.

Art. L. 209-12-1

Le comité consultatif de protection des personnes peut émettre dans les conditions prévues à l'article L. 209-12 un avis favorable à la réalisation d'une recherche sous réserve de la transmission d'informations complémentaires par l'investigateur pendant le déroulement de celle-ci.

A la suite de cette transmission, le comité peut maintenir ou modifier son avis. Cette décision est transmise par écrit à l'investigateur dans un délai de cinq semaines ; elle est adressée par le promoteur à l'autorité administrative compétente dans un délai d'une semaine après sa réception.

Art. L. 209-13

Les médecins inspecteurs de la santé et dans les limites de leurs attributions, les inspecteurs de l'Agence du médicament, ont qualité pour veiller au respect des dispositions du présent livre et des textes réglementaires pris pour son application.

Article L. 209-13-1

Les modalités de consultation des comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale en ce qui concerne les recherches à caractère militaire sont fixées par décret en Conseil d'Etat.

TITRE IV

Dispositions particulières aux recherches sans bénéfice individuel direct

Art. L. 209-14

Les recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct ne doivent comporter aucun risque prévisible sérieux pour la santé des personnes qui s'y prêtent.

Elles doivent être précédées d'un examen médical des personnes concernées. Les résultats de cet examen leur sont communiqués préalablement à l'expression de leur consentement par l'intermédiaire du médecin de leur choix.

Art. L. 209-15

Dans le cas d'une recherche sans bénéfice individuel direct à l'égard des personnes qui s'y prêtent, le promoteur verse à ces personnes une indemnité en compensation des contraintes subies. Le montant total des indemnités qu'une personne peut percevoir au cours d'une même année est limité à un maximum fixé par le ministre chargé de la santé.

Les recherches effectuées sur des mineurs, des majeurs sous tutelle ou des personnes séjournant dans un établissement sanitaire ou social ne peuvent en aucun cas donner lieu à une telle indemnité.

Art. L. 209-16

Toute recherche biomédicale sans bénéfice individuel direct sur une personne qui n'est pas affiliée à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime est interdite.

L'organisme de sécurité sociale dispose contre le promoteur d'une action en paiement des prestations versées ou fournies.

Art. L. 209-17

Nul ne peut se prêter simultanément à plusieurs recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct.

Pour chaque recherche sans bénéfice individuel direct, le protocole soumis à l'avis consultatif du comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale détermine une période d'exclusion au cours de laquelle la personne qui s'y prête ne peut participer à une autre recherche sans finalité thérapeutique directe. La durée de cette période varie en fonction de la nature de la recherche.

En vue de l'application des dispositions ci-dessus, le ministre chargé de la santé établit et gère un fichier national.

Art. L. 209-18

Les recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct ne peuvent être réalisées que dans un lieu équipé des moyens matériels et techniques adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent, autorisé, à ce titre, par le ministre chargé de la santé.

TITRE V

Sanctions pénales

Art. L. 209-19

Ainsi qu'il est dit à l'article 223-8 du code pénal, le fait de pratiquer ou de faire pratiquer sur une personne une recherche biomédicale sans avoir recueilli le consentement libre, éclairé et exprès de l'intéressé, des titulaires de l'autorité parentale ou du tuteur dans les cas prévus par les dispositions du présent code est puni de trois ans d'emprisonnement et de 300 000 F. d'amende.

Les mêmes peines sont applicables lorsque le consentement a été retiré avant qu'il ne soit procédé à la recherche biomédicale.

Ainsi qu'il est dit à l'article 223-9 du code pénal, les personnes morales peuvent être déclarées responsables pénalement, dans les conditions prévues par l'article 121-2

Art. L. 209-15

Dans le cas d'une recherche sans bénéfice individuel direct à l'égard des personnes qui s'y prêtent, le promoteur peut verser à ces personnes une indemnité en compensation des contraintes subies. Le montant total des indemnités qu'une personne peut percevoir au cours d'une même année est limité à un maximum fixé par le ministre chargé de la santé.

Les recherches effectuées sur des mineurs, des majeurs protégés par la loi ou des personnes admises dans un établissement sanitaire ou social à d'autres fins que celle de la recherche ne peuvent en aucun cas donner lieu au versement de l'indemnité prévue au premier alinéa du présent article.

Art. L. 209-16

Toute recherche biomédicale sans bénéfice individuel direct sur une personne qui n'est pas affiliée à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime est interdite.

L'organisme de sécurité sociale dispose contre le promoteur d'une action en paiement des prestations versées ou fournies.

Art. L. 209-17

Nul ne peut se prêter simultanément à plusieurs recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct.

Pour chaque recherche sans bénéfice individuel direct, le protocole soumis à l'avis consultatif du comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale détermine une période d'exclusion au cours de laquelle la personne qui s'y prête ne peut participer à une autre recherche sans finalité thérapeutique directe. La durée de cette période varie en fonction de la nature de la recherche.

En vue de l'application des dispositions ci-dessus, le ministre chargé de la santé établit et gère un fichier national.

Art. L. 209-18

Les recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct ne peuvent être réalisées que dans un lieu équipé des moyens matériels et techniques adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent, autorisé, à ce titre, par le ministre chargé de la santé.

Art. L. 209-18-1

Aucune recherche biomédicale ne peut être effectuée sur une personne en état de mort cérébrale sans son consentement exprimé directement ou par le témoignage de sa famille.

Les dispositions de l'article 225-17 du code pénal ne sont pas applicables à ces recherches.

TITRE V

Sanctions pénales

Art. L. 209-19

Ainsi qu'il est dit à l'article 223-8 du code pénal, le fait de pratiquer ou de faire pratiquer sur une personne une recher-

du code pénal, de cette infraction.

Les peines encourues par les personnes morales sont :

- 1° L'amende, suivant les modalités prévues par l'article 131-38 du code pénal ;
- 2° Les peines mentionnées à l'article 131-39 du code pénal.

L'interdiction mentionnée au 2° de l'article 131-39 du code pénal porte sur l'activité dans l'exercice de laquelle ou à l'occasion de laquelle l'infraction a été commise.

Art. L. 209-19-1

Le fait de pratiquer ou de faire pratiquer une recherche biomédicale en infraction aux dispositions des articles L. 209-4 à L. 209-6 et du dernier alinéa de l'article L. 209-9 est puni de trois ans d'emprisonnement et de 300 000 F. d'amende.

Les personnes physiques coupables de l'infraction prévue à l'alinéa précédent encourent également les peines suivantes :

- 1° L'interdiction des droits civiques, civils et de famille, suivant les modalités prévues par l'article 131-26 du code pénal ;

- 2° L'interdiction, pour une durée de cinq ans au plus d'exercer l'activité professionnelle ou sociale à l'occasion de laquelle ou dans l'exercice de laquelle l'infraction a été commise ;

- 3° La confiscation définie à l'article 131-21 du code pénal ;

- 4° L'exclusion des marchés publics à titre définitif ou pour une durée de cinq ans au plus.

Les personnes morales peuvent être déclarées responsables pénalement, dans les conditions prévues par l'article 121-2 du code pénal, de l'infraction définie à l'alinéa premier.

Les peines encourues par les personnes morales sont :

- 1° L'amende, suivant les modalités prévues par l'article 131-38 du code pénal ;

- 2° Les peines mentionnées à l'article 131-39 du code pénal.

L'interdiction mentionnées au 2° de l'article 131-39 du code pénal porte sur l'activité dans l'exercice de laquelle ou à l'occasion de laquelle l'infraction a été commise.

Art. L. 209-20

Est puni d'un emprisonnement de deux mois à un an et d'une amende de 6 000 F. à 100 000 F. ou de l'une de ces deux peines seulement :

- quiconque aura pratiqué ou fait pratiquer une recherche biomédicale sans avoir obtenu l'avis préalable prévu par l'article L. 209-12 du présent code ;

- quiconque aura pratiqué ou fait pratiquer une recherche biomédicale dans des conditions contraires aux dispositions des deux premiers alinéas de l'article L. 209-17 du présent code ;

- quiconque aura pratiqué ou fait pratiquer, continué de pratiquer ou de faire pratiquer une recherche biomédicale dont la réalisation a été interdite ou suspendue par le ministre chargé de la santé.

L'investigateur qui réalise une telle recherche en infraction aux dispositions de l'article L. 209-18 est puni des mêmes peines.

che biomédicale sans avoir recueilli le consentement libre, éclairé et exprès de l'intéressé, des titulaires de l'autorité parentale ou du tuteur dans les cas prévus par les dispositions du présent code est puni de trois ans d'emprisonnement et de 300 000 F. d'amende.

Les mêmes peines sont applicables lorsque le consentement a été retiré avant qu'il ne soit procédé à la recherche biomédicale.

Ainsi qu'il est dit à l'article 223-9 du code pénal, les personnes morales peuvent être déclarées responsables pénalement, dans les conditions prévues par l'article 121-2 du code pénal, de cette infraction.

Les peines encourues par les personnes morales sont :

- 1° L'amende, suivant les modalités prévues par l'article 131-38 du code pénal ;

- 2° Les peines mentionnées à l'article 131-39 du code pénal.

L'interdiction mentionnée au 2° de l'article 131-39 du code pénal porte sur l'activité dans l'exercice de laquelle ou à l'occasion de laquelle l'infraction a été commise.

Art. L. 209-19-1

Le fait de pratiquer ou de faire pratiquer une recherche biomédicale en infraction aux dispositions des articles L. 209-4 à L. 209-6 et du dernier alinéa de l'article L. 209-9 est puni de trois ans d'emprisonnement et de 300 000 F. d'amende.

Les personnes physiques coupables de l'infraction prévue à l'alinéa précédent encourent également les peines suivantes :

- 1° L'interdiction des droits civiques, civils et de famille, suivant les modalités prévues par l'article 131-26 du code pénal ;

- 2° L'interdiction, pour une durée de cinq ans au plus d'exercer l'activité professionnelle ou sociale à l'occasion de laquelle ou dans l'exercice de laquelle l'infraction a été commise ;

- 3° La confiscation définie à l'article 131-21 du code pénal ;

- 4° L'exclusion des marchés publics à titre définitif ou pour une durée de cinq ans au plus.

Les personnes morales peuvent être déclarées responsables pénalement, dans les conditions prévues par l'article 121-2 du code pénal, de l'infraction définie à l'alinéa premier.

Les peines encourues par les personnes morales sont :

- 1° L'amende, suivant les modalités prévues par l'article 131-38 du code pénal ;

- 2° Les peines mentionnées à l'article 131-39 du code pénal.

L'interdiction mentionnées au 2° de l'article 131-39 du code pénal porte sur l'activité dans l'exercice de laquelle ou à l'occasion de laquelle l'infraction a été commise.

Art. L. 209-20

Est puni d'un an d'emprisonnement et de 100 000 F. d'amende :

- quiconque aura pratiqué ou fait pratiquer une recherche biomédicale sans avoir obtenu l'avis préalable prévu par l'article L. 209-12 du présent code ;

- quiconque aura pratiqué ou fait pratiquer une recherche biomédicale dans des conditions contraires aux dispositions des deux premiers alinéas de l'article L. 209-17 du

Art. L. 209-21

Le promoteur dont la responsabilité civile n'est pas garantie par l'assurance prévue à l'article L. 209-7 du présent code est puni d'un emprisonnement de un à six mois et d'une amende de 6 000 F. à 100 000 F. ou de l'une de ces deux peines seulement.

Le promoteur qui réalise ou fait réaliser une recherche biomédicale sans avoir transmis au ministre chargé de la santé la lettre d'intention prévue à l'article L. 209-12 est puni des mêmes peines.

TITRE VI Dispositions diverses

Art. L. 209-22

Par dérogation à l'article 13 de la loi des 16 et 24 août 1790 sur l'organisation judiciaire, le tribunal de grande instance est seul compétent pour statuer sur toute action en indemnisation des dommages résultant d'une recherche biomédicale ; cette action se prescrit dans les conditions prévues à l'article 2270-1 du code civil.

Art. L. 209-23

Les dispositions du présent livre sont applicables (*Dispositions déclarées non conformes à la Constitution par décision du Conseil constitutionnel n° 89-269 DC du 22 janvier 1990.*) dans les collectivités territoriales de Saint-Pierre-et-Miquelon et de Mayotte.

présent code ;

- quiconque aura pratiqué ou fait pratiquer, continué de pratiquer ou de faire pratiquer une recherche biomédicale dont la réalisation a été interdite ou suspendue par le ministre chargé de la santé.

L'investigateur qui réalise une telle recherche en infraction aux dispositions de l'article L. 209-18 est puni des mêmes peines.

Art. L. 209-21

Le promoteur dont la responsabilité civile n'est pas garantie par l'assurance prévue à l'article L. 209-7 du présent code est puni d'un an d'emprisonnement et de 100 000 F d'amende.

Le promoteur qui réalise ou fait réaliser une recherche biomédicale sans avoir transmis au ministre chargé de la santé la lettre d'intention prévue à l'article L. 209-12 est puni des mêmes peines.

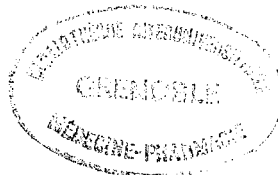
TITRE VI Dispositions diverses

Art. L. 209-22

Par dérogation à l'article 13 de la loi des 16 et 24 août 1790 sur l'organisation judiciaire, le tribunal de grande instance est seul compétent pour statuer sur toute action en indemnisation des dommages résultant d'une recherche biomédicale ; cette action se prescrit dans les conditions prévues à l'article 2270-1 du code civil.

Art. L. 209-23

Les dispositions du présent livre sont applicables (*Dispositions déclarées non conformes à la Constitution par décision du Conseil constitutionnel n° 89-269 DC du 22 janvier 1990.*) dans les collectivités territoriales de Saint-Pierre-et-Miquelon et de Mayotte.



AUTORISATION D'IMPRESSION ET DE SOUTENANCE

De la Thèse dont l'intitulé est:

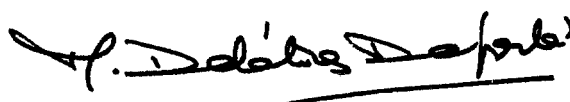
Automédication en France :
Le souhait d'une réalité ?

Candidat: M^{lle} - Christine BOTTOLIER - CURTET

Vu:

Grenoble, le: 29/05/95.

Le Président du Jury



Vu:

Grenoble, le: 30/05/95

P/ Le Président de l'Université
Joseph FOURIER - GRENOBLE I
Sciences, Technologies, Médecine

Le Directeur de l'U.F.R.
Pharmacie

J. ROCHAT

