

Aspects éthiques posés par les problèmes économiques des dons du sang

N.Brassier
DEA 1996

REMERCIEMENTS

Au **Professeur Y. Pélicier et au Docteur C. Hervé** pour m'avoir permis de suivre ce DEA d'éthique médicale et pour m'avoir fait l'honneur de m'accueillir dans leur laboratoire,

Au **Professeur M.A. Descamps** pour m'avoir guidé dans mes travaux, pour sa grande disponibilité et ses conseils,

Au **Docteur F. Chast** pour m'avoir donné la possibilité de m'investir dans cette recherche et le temps nécessaire à la réalisation de ce travail

Au **Docteur G. Andreu** pour ses précieux conseils,

A Pascale, Gillian, Sylvie et aux internes de la pharmacie de l'Hôtel-Dieu pour leur aide et leur soutien

Aux **pharmaciens, hémobiologistes et responsables d'association** de donneurs qui ont répondu au questionnaire et sans lui la réalisation de ce mémoire n'aurait jamais été possible

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : REVUE THEORIQUE

I- L'éthique du don

- 1 - Cas général du don d'organes et de tissus
- 2- Cas particulier du don du sang

II- Systèmes transfusionnels de différents pays

- 1- Activité transfusionnelle en France
- 2- Activité transfusionnelle dans les autres pays d'Europe de l'Ouest
 - 2.1- En Belgique
 - 2.2- Au Danemark
 - 2.3- En Suisse
 - 2.4- En Grèce.
 - 2.5- En Irlande
 - 2.6- En Italie
 - 2.7- Au Luxembourg
 - 2.8- Au Royaume-Uni
 - 2.9- En Espagne
 - 2.10- En Allemagne.
 - 2.11- Au Pays-Bas
 - 2.12- En Norvège
 - 2.13- En Suède
 - 2.14- En Finlande
- 3- Activité transfusionnelle dans les pays de Europe de l'Est
- 4- Activité transfusionnelle aux Etats-Unis
- 5- Activité transfusionnelle dans les pays du Maghreb
- 6- Activité transfusionnelle dans les pays en voie de développement

III- Système transfusionnel et aspects économiques

- 1- Coûts des médicaments dérivés du sang et des produits sanguins labiles
- 2- La gratuité
 - 2.1- Définition
 - 2.2- Avantages et inconvénients par rapport à la rémunération
- 3- Sécurité et qualité des dons
 - 3.1- Gratuité et rémunération
 - 3.2- Sélection des donneurs, fidélisation
 - 3.3- Evaluation selon l'état de développement du pays
- 4- Autosuffisance, recrutement des donneurs
- 5- Importations
- 6- Conclusion

DEUXIEME PARTIE MEMOIRE DE RECHERCHE

I.- Problématique

II - Méthodologie

- 1- Matériel
- 2- Population
- 3- Hypothèses
- 4- Pré-enquête
- 5- Déroulement de l'étude
- 6- Analyse des résultats

III.- Résultats

- 1- Population
- 2 - Résultats

IV- Vérification des hypothèses

V- Discussion
VI- Autocritique

CONCLUSION

ANNEXES

I- Questionnaire

II- Directives européennes

- Directive n° 65/65/CEE du conseil du 26 janvier 1965
- Directive n°75/318/CEE du conseil du 20 mai 1975
- Directive n°75/319/CEE du conseil du 20 mai 1975
- Directive n°89/381/CEE du conseil du 14 juin 1989

III- Loi n° 93-5 du 4 janvier 1993

IV- Décret n°94-611 du 20 juillet 1994

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Liste des abréviations

A.M.M.	:	Autorisation de Mise sur le Marché
AntiD.	:	Immunoglobuline anti rhésus D
A.T.U.	:	Autorisation Temporaire d'Utilisation
C.D.C.	:	Center for Diseases Control
C.E.E.	:	Communauté Economique Européenne
CMV	:	Cytomégalovirus
C.T.S.	:	Centre de Transfusion Sanguine
DGS	:	Direction Générale de la Santé
DH	:	Direction des Hôpitaux
E.T.S.	:	Etablissement de Transfusion Sanguine
E.A.P.P.I.	:	European Association of the Plasma Products Industry
F.D.A.	:	Food and Drug Administration
HBS	:	Antigène S du virus de l'hépatite B
HCV	:	Virus de l'Hépatite C
HIV	:	Human Immunodeficiency Virus
HTLV	:	Human T-cell Leukemia Virus
HTLV 1	:	Human T-cell Leukemia Virus de type 1
L.F.B.	:	Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies
m	:	Moyenne
M.D.S.	:	Médicaments dérivés du sang
O.M.S.	:	Organisation Mondiale de la Santé
P.S.L.	:	Produits Sanguins Labiles
P.S.S.	:	Produits Sanguins Stables
P.T.S.	:	Poste de Transfusion Sanguine
SIDA	:	Syndrome d'Immuno Déficience Acquise
VIH	:	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VS	:	Versus
VZV	:	Varicelle Zona Virus
	:	Somme

Introduction

Depuis très longtemps dans les milieux transfusionnels internationaux, un débat s'est instauré en relation avec le don du sang. L'objectif vise à déterminer la meilleure méthode permettant d'augmenter le nombre de dons tout en améliorant la qualité des produits obtenus, et ceci en limitant l'implication des problèmes soulevés dans le domaine de l'éthique. Dans ce débat, deux thèses s'opposent. Si certains pays ont choisi de traiter ce problème en "rémunérant les donneurs", d'autres, et c'est le cas de la France, défendent le principe éthique fort et très ancien qu'est la gratuité des dons (ou du moins le non-profit) et prônent la promotion du don. Du point de vue scientifique, le principal problème soulevé par ces deux thèses est celui de la qualité du sang obtenu. Ce principe de non-profit a été inscrit pour la première fois en France dans la loi de 1952 et celui du bénévolat et de la gratuité dans les années suivantes. Il associe d'une part la non rémunération des donneurs et d'autre part le non-profit pour les institutions traitant les dons (centres de transfusion, laboratoires pharmaceutiques). Cependant, il est vrai qu'il est toujours difficile d'ajouter au mot "don" les épithètes tels que gratuit, rémunéré, non-rémunéré puisque, par définition, c'est un acte gratuit ("la déontologie médicale a fait le choix entre une redondance et une contradiction" Quéré [41]).

Un certain nombre de problèmes se posent en rapport avec cette gratuité. La gratuité en France est-elle concordante avec celle définie par l'Organisation Mondiale de la Santé, comment faire face à l'arrivée en France de produits étrangers issus de dons rémunérés et quel sera l'impact du passage des produits sanguins stables dans le monopole pharmaceutique ?. Enfin, l'avis des professionnels (hémobiologistes et pharmaciens) sur ces questions est-il différent de celui des donneurs, voire des malades

Après avoir fait un rappel sur l'éthique du don, sur les systèmes transfusionnels de différents pays et sur l'importance de la rémunération ou de la gratuité des dons, la problématique de la gratuité théorique ou non du don fera l'objet de ce travail.

I- L'éthique du don

1- Cas général du don d'organes et de tissus

Depuis des dizaines d'années, de grandes innovations ont révolutionné le monde médical dans le domaine des transplantations d'organes, des greffes de moelle et de tissus, des dons du sang. Parmi celles-ci, une meilleure connaissance des phénomènes d'histocompatibilité, de la structure des tissus, des composants tissulaires et de l'immunosuppression a permis de mieux connaître et de maîtriser les phénomènes de rejet. Ainsi, il est devenu possible de réaliser des transferts d'organes, de tissus, d'un organisme à l'autre.

En effet, le corps humain est constitué d'un ensemble d'éléments dont certains sont susceptibles d'être donnés. On peut séparer ces éléments en trois catégories.

Premièrement, certains peuvent être prélevés sur des donneurs vivants. Parmi ceux-ci, on distingue:

- ceux qui se régénèrent et qui sont prélevés sans traumatisme (ex. sperme, lait)
- ceux qui se régénèrent et qui sont prélevés avec traumatisme (sang, moelle)
- ceux qui ne se régénèrent pas tels que certains organes (rein) ou certaines parties d'organes (poumon, foie). Ils ne sont prélevés sur un donneur vivant que dans des cas exceptionnels en raison des risques pour le donneur.

Deuxièmement, des organes qui ne peuvent être prélevés que post-mortem (coeur, rein, foie, poumon, pancréas, oeil).

Troisièmement, certains ne sont actuellement pas prélevés, c'est le cas du cerveau (mais jusqu'à quand ?).

Le don de ces parties du corps est de plus en plus utilisé en médecine lorsque certaines pathologies ne sont plus justiciables des thérapeutiques conventionnelles.

Ces dons font intervenir 5 notions importantes [41]: la preuve de la mort, des équipes différentes préleveurs-greffeurs, le consentement obligatoire, l'anonymat et la gratuité.

La preuve de la mort s'impose naturellement puisque la quasi-totalité des prélèvements d'organes est réalisée sur des personnes décédées. Pour ceci, il a fallu définir la mort d'un point de vue médical avec un certain nombre de critères cliniques faisant notamment intervenir l'électroencéphalogramme [5]

Afin d'éviter à l'équipe médicale qui doit transplanter un malade en urgence, d'accélérer la mort du donneur, l'équipe qui transplante est différente de celle qui prélève. Bien entendu, comme aucune partie du corps ne peut être considérée comme un objet marchand, elle ne peut être que donnée. Le donneur est maître de son corps et il doit donc autoriser ou non le prélèvement d'une partie de son corps et ceci de son plein gré. Il doit donc donner son consentement obligatoire [5,41]. Ce consentement fait de cette personne un donneur. Bien entendu il existe des dérogations comme par exemple pour les fœtus ou lors d'une mort brutale. La loi Caillavet de 1976 [7] (et son décret n° 78-501 du 31 mars 1978) autorise les prélèvements en cas de mort cérébrale sauf si le mort a fait connaître son opposition.

L'anonymat reste un principe indispensable de la transplantation. Précisé dans le Code de la Santé Publique, il permet au donneur et au receveur et à leurs familles de ne pas se connaître mutuellement. Ceci permet d'éviter tout risque de procès entre eux (ou entre leur famille). Dans certains cas, cet anonymat peut être levé. C'est le cas, par exemple, du don de moelle et du don de sang dirigé.

En ce qui concerne la gratuité, elle a été décrite pour la première fois dans la loi sur la transfusion sanguine en 1952. Elle a été inscrite dans le Code de la Santé Publique en 1976 pour les dons d'organes. Elle a été transgressée dans de nombreux pays, faisant naître des "trafics d'organes". La Déclaration des droits de l'homme précise que l'homme peut engager ses services, son temps mais il ne peut se vendre ni être vendu. Sa personne n'est pas une propriété aliénable. Quant au Comité Consultatif National d'Ethique [12], il précise sa position par: "dire que le corps humain est hors marché ou encore hors commerce, c'est formuler deux propositions complémentaires: d'une part le corps de l'homme ou l'un de ses éléments ne peuvent faire l'objet d'un contrat, d'autre part, il ne peut être

négocié par quiconque". Nous reviendrons sur cette notion dans l'éthique du don du sang. Malgré la gratuité du don, les transplantations restent des techniques onéreuses (De Kervasdoué t171). Ceci a nécessité la recherche des critères rationnels de classement de l'efficacité des techniques et fait apparaître des indices de mesure (QALY: Quality-adjusted Life Years, QWB: Quality of Well-Being Scale) pour des études de coût-utilité.

Différents acteurs interviennent dans le don: le donneur, le receveur et un certain nombre de personnes intermédiaires (médecins, familles des donneurs et des receveurs, les équipes soignantes). Pour chacun d'entre eux, l'éthique du don a un visage différent.

Pour le receveur, le choix peut sembler relativement simple puisqu'il doit choisir entre la mort ou la survie. Cependant, c'est après avoir reçu cet élément étranger que certains traumatismes psychologiques peuvent apparaître. En effet, il va devoir accepter que son corps fonctionne avec un élément étranger vital et qu'il en soit totalement prisonnier, dépendant. Une partie de son corps n'est pas à lui. Ce n'est plus son corps qui le fait vivre mais une partie de celui de l'autre.

Pour le donneur, le don est souvent effectué par altruisme, par générosité. C'est l'envie de faire vivre l'autre, de le guérir, qui lui donne envie de faire ce don. C'est un devoir moral. Au contraire, le non-donneur passe pour quelqu'un d'égoïste, lâche et est culpabilisé par les appels aux dons.

Pour les familles de personnes décédées susceptibles d'être donneurs, le choix de l'acceptation du don intervient dans une période de douleur et de recueillement. Elles ont l'impression d'enterrer quelqu'un d'incomplet. Cependant, elles essaient de se mettre à la place du défunt pour essayer de savoir ce que lui aurait voulu. S. Novaes [38] cite les résultats d'une enquête américaine sur les motivations de ces familles à favoriser le don. Ainsi les acceptations font souvent suite à une bonne connaissance de la transplantation, un mouvement de sympathie avec la famille du receveur, le sentiment de prolonger la vie du receveur, l'espoir que l'évaluation médicale du donneur entraîne un retournement de situation. A l'inverse, la difficulté de comprendre la notion de mort cérébrale, l'effet négatif de la demande de prélèvement parallèle à l'annonce de la mort, l'absence de personnel compétent disponible et le prélèvement de certains organes (globe oculaire) sont des facteurs négatifs pour le prélèvement.

Pour les cliniciens, le fait de transplanter reste un acte éthiquement difficile puisqu'ils réalisent un acte avec un risque d'échec important. Ils doivent aussi se poser la question de sa pertinence, de son efficacité et de l'organisation des soins. Enfin, toutes les manipulations techniques du greffon doivent être irréprochables entre le prélèvement et la transplantation.

Selon les différents types de situation de transplantation, les aspects précédents auront un rôle plus ou moins important. Par exemple si le receveur est connu du donneur (par exemple un membre de sa famille), le donneur sera beaucoup plus motivé puisque le receveur sera quelqu'un dont le décès entraînerait une plus grande perte affective, morale, physique.

2- Cas particulier du don de sang

Le sang est un élément vital du corps humain qui a la particularité, par rapport à d'autres tissus, de se régénérer, de se renouveler. C'est pourquoi, lors du don du sang, le donneur transmet une partie de lui-même qui ne lui manquera pas et réalise vis à vis d'autrui un acte de secours, qu'il soit ou non de survie immédiate. Le don du sang est un acte médical qui permet de relier un individu à un ensemble d'individus, un collectif, dans un souci de solidarité. C'est aussi un acte sacré dans des croyances se rapprochant de la vie et de ses mystères. En se posant la question de savoir si le sang est une chose, J.P. Baud [2] se pose la question de la nature juridique du sang. Il est aussi difficile pour le juriste de voir le sang que de nommer le sang. Le juriste ne peut pas voir le sang différemment du reste du corps parce qu'il se fond dans l'ensemble de la matière corporelle; le sang symbolise la vie corporelle dans son ensemble. Il précise que le classement du sang dans les choses aurait clarifié la situation, que le patient était plus protégé (cf. "l'affaire du sang contaminé"). Le juriste ne l'a pas classé comme tel pour ne pas qu'il devienne une marchandise alors qu'il en était devenue une et même une dangereuse (jugement de la 16^è chambre correctionnelle de Paris du 23/10/92: "les délits ont eu pour conséquence de rendre la marchandise dangereuse pour la santé de l'homme"). Cela dit, le mot

"marchandise" sous-entend une notion commerciale même s'il est possible de faire une différence entre commercial avec profit et commercial sans profit.

L'utilisation du sang comme acte thérapeutique, permettant d'améliorer l'état de certains patients, a nécessité le développement d'une éthique transfusionnelle avec un certain nombre de principes. Ces principes éthiques sont 1- la sécurité (du donneur, du receveur, des produits), 2- la non rémunération des dons, 3- le bénévolat et 4- l'anonymat. La sécurité correspond à l'ensemble des dispositions de prévention, de dépistage prises avant le don et sur le sang prélevé. La sécurité semble liée au caractère commercial du don en ce sens que le risque de transmission virale apparaît plus élevé quand le sang est issu de donneurs rémunérés. Ceci est dû, surtout, à la population, différente selon le type de don.

Il est sûr que si nous acceptons d'acheter du sang ou du plasma (ou d'en utiliser qui serait issu de dons rémunérés) et de vendre des produits issus du sang ou du plasma, nous allons à l'encontre des principes fondamentaux actuels de notre législation. Cependant, si la France, comme une majorité de pays industrialisés, proclame haut et fort ses principes de gratuité du don du sang, elle devra faire face à une pénurie des dons, à l'arrivée sur son territoire de produits issus de dons rémunérés, à un développement poussé et coûteux des techniques de fractionnement (garantissant ainsi une meilleure sécurité virale) et, enfin, à une augmentation des dépenses de santé.

La motivation des donneurs est toujours très intéressante à connaître surtout quand elle est analysée par rapport à celle des non-donneurs. Aux Etats-Unis, Piliavin [39] a analysé ces motivations. Les motivations du donneur sont principalement l'altruisme (les donneurs s'adonnent à un acte altruiste sans recevoir de "récompense"), les croyances familiales ou personnelles, la pression sociale, les récompenses. Les motivations des non-donneurs peuvent être regroupées en raisons médicales, peur (d'attraper le SIDA, de l'aiguille, des vertiges, de la vue du sang, des douleurs), indifférence ou dérangement. Von Schubert [57] décrit ces mêmes motivations et, sur tous ces aspects, Sokal [51] précise que ce sont souvent de simples donneurs de sang qui maintenant sont devenus des donneurs de plasma, de plaquettes, de globules blancs, de moelle osseuse et que finalement on peut associer à la transfusion sanguine la notion de remarquable aventure humaine et scientifique. Bien entendu, ces motivations sont différentes selon que le don est rémunéré ou non-rémunéré puisque dans le premier cas une des motivations est financière.

Dans une enquête réalisée en 1994 [11], des européens ont été interrogés sur les motivations à donner ou non leur sang. Les européens qui n'ont jamais donné leur sang invoquent pour 21% des raisons médicales, pour 18% un manque de temps, pour 16% la peur des aiguilles, pour 9% une ignorance du lieu des centres de prélèvement et pour 7% la peur d'attraper le SIDA. Parmi les autres raisons on trouve le risque d'affaiblissement, la religion, les mauvaises expériences. En ce qui concerne les motivations des donneurs on retrouve la bonne action (52%), le besoin de sang d'un proche (33%), les catastrophes (30%), avant une opération (27%), groupes rares (25%). En Allemagne, Zeiler [59] a montré qu'un arrêt de rémunération ou un changement dans le type de rémunération entraînerait un abandon du don par les donneurs.

Enfin, on peut se poser la question de savoir si ces principes éthiques ne sont pas un peu en contradiction avec le respect des droits de l'homme et la liberté individuelle.

II- Systèmes transfusionnels de différents pays

1- Activité transfusionnelle en France

L'utilisation du sang humain, de ses fractions solubles (plasma et dérivés) ou de ses fractions cellulaires a été réglementée pour la première fois par la loi du 21 juillet 1952 et le décret du 16 janvier 1954. A partir de cette date, le traitement des dons a été réalisé par les Centres de Transfusion Sanguine (C.T.S.). Il permettait de séparer le sang en produits sanguins labiles (P.S.L.) (hématies, leucocytes, plaquettes et plasma) et en produits sanguins stables (dérivés du plasma). Aucune notion de bonnes pratiques de fabrication de ces préparations n'était spécifiée, ce qui pouvait présager d'une qualité moindre. Les produits obtenus étaient distribués soit par les C.T.S. soit par les Postes de Transfusion Sanguine (P.T.S.).

Cette loi est restée en vigueur jusqu'en 1985. Ce n'est que lors de "l'affaire du sang contaminé" que l'on prit conscience du déficit qualitatif des produits distribués, en raison, notamment, de leur insécurité virale. Entre janvier 1985 et janvier 1993, un certain flou a régné sur les responsabilités et sur l'assurance qualité de ces produits.

Afin de mettre un terme à ces incertitudes, la loi du 4 janvier 1993, "relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament", a soumis les produits sanguins stables au statut juridique de médicament (Art. L.670-1 du Code de la Santé Publique) d'où leur dénomination de Médicaments Dérivés du Sang (M.D.S.). Cette loi a permis de conformer la législation française à la législation européenne 89/381/C.E.E. [annexe 2]. Elle impose donc, pour ces produits, l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (A.M.M.) [1 8] ce qui nécessite l'assurance d'un contrôle de fabrication, d'une meilleure qualité. Cette loi prévoit aussi une réorganisation de la transfusion sanguine en France [14] avec pour objectif d'atteindre une sécurité maximale des produits, de définir les responsabilités et de réaffirmer les principes de bénévolat, d'anonymat, et de non-profit.

Dans le respect de ces principes éthiques, les associations de donneurs, la Croix-Rouge sont des partenaires indispensables .

Enfin, depuis le 1er janvier 1995 (circulaire DGS/DH n°46 du 12 décembre 1994), les pharmacies hospitalières sont officiellement chargées d'assurer la gestion et la dispensation de ces médicaments. Le décret 95/566 du 6 mai 1995 indique l'obligation de traçabilité des M.D.S. par les pharmacies hospitalières et le décret 94/68 du 24 janvier 1994 précise les règles d'hémovigilance des P.S.L..

Le recueil des dons du sang est toujours réalisé par les E.T.S., le fractionnement est effectué uniquement par le laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies (L.F.B., association à but non lucratif, Arrêté du 19 mai 1994) et la distribution des P.S.L. est effectuée par les E.T.S..

2- Activité transfusionnelle dans les autres pays d'Europe de l'Ouest

P. Brunko [6] a détaillé les exigences communautaires relatives aux médicaments dérivés du sang et du plasma humain. Le Conseil de l'Europe a défini des règles relatives à la distribution et à l'utilisation du sang et de ses dérivés. Elles concernent principalement le bénévolat, l'anonymat, l'autosuffisance ainsi que la libre circulation. L'Europe doit faire face d'une part au développement d'une circulation internationale du sang de plus en plus fréquente et d'autre part à une grande diversité de systèmes transfusionnels dans ses pays. Dans les pays de la C.E.E., la directive 89/381/C.E.E. annexe 2] impose aux dérivés sanguins stables les exigences communautaires appliquées aux médicaments. Les produits sanguins apparaissaient déjà dans la première directive sur les médicaments (directive 65/65/C.E.E.). C'est ainsi, que pour être commercialisés, ces produits vont devoir obtenir une autorisation de fabrication et une autorisation de mise sur le marché. Ils deviendront alors des M.D.S.. Les critères de sécurité, qualité et efficacité vont donc être un peu plus drastique. De plus, des exigences en terme de sélection des donneurs, de sécurité virale et de respect du principe du don volontaire et non-rémunéré sont également précisées dans cette directive [52].

2.1- En Belgique

La presque totalité du système transfusionnel est géré par la Croix Rouge. Elle réalise 95 % de la collecte en collaboration avec les associations de donneurs. La collecte est bénévole, anonyme et gratuite. Les produits sanguins sont distribués par des centres de transfusion (39 au total) mais un seul est apte à fractionner le plasma (Bruxelles). La large autosuffisance de la Belgique (produits sanguins et sang total) permet de limiter l'utilisation de produits issus des firmes pharmaceutiques étrangères.

2.2- Au Danemark

La collecte du sang est réalisée par l'intermédiaire des associations de donneurs depuis plusieurs décennies. Vers 1950, le système transfusionnel a été modifié en intégrant la notion de "Banque du Sang". Il y en a actuellement près de 90, indépendantes entre elles, et qui sont chacune en relation avec un hôpital public. Les donneurs appartiennent à 2 associations nationales ("Les volontaires du don du sang au Danemark" et l'association du scoutisme). La première est un regroupement d'associations locales.

En ce qui concerne la rémunération des donneurs au Danemark, un point capital est à noter. Le donneur n'est en effet pas rémunéré mais le don est rémunéré. En effet pour chaque don, les hôpitaux paient une redevance d'environ 12 à 18 francs français à l'association locale des donneurs. Cette redevance, négociée chaque année entre ces deux organismes, est utilisée surtout à des fins publicitaires. Le Danemark est presque autosuffisant en sang total. Il importe cependant des produits stables. Ces produits dérivés du sang nécessitent l'obtention d'une A.M.M. selon la loi de mars 1992.

2.3- En Suisse

Le don est bénévole et gratuit. L'ensemble des dons est géré par la Croix-Rouge Suisse qui collecte les dons et possède un Laboratoire Central qui fractionne le plasma.

2.4- En Grèce

Le système transfusionnel est régi par la loi de novembre 1988. Le don est volontaire et gratuit depuis 1979. Les dons sont souvent faits par les familles des malades d'où le faible nombre de dons anonymes. En raison du faible nombre de dons et malgré les appels des associations, l'autosuffisance n'est pas atteinte d'où l'appel à des produits labiles issus des collectes réalisées à l'étranger. Le fractionnement est uniquement réalisé à Athènes et aucun médicament dérivé du sang n'est produit par l'industrie pharmaceutique grecque d'où l'obligation de faire des importations de ces produits.

2.5- En Irlande

Le don est bénévole et gratuit.

2.6- En Italie

L'Italie (loi de 1967 modifiée en mai 1990) a autorisé, jusqu'en 1990, un système de dons rémunérés. La loi l'a interdit en 1990 mais des dédommagements peuvent être autorisés. Depuis 1960, une très grande diversité des centres de collectes (des hôpitaux jusqu'aux officines pharmaceutiques) avait joué un rôle dans l'inefficacité du système. La loi de 1990 a donné au Service National de Santé le monopole des activités de collecte, conservation, distribution. Les donneurs sont regroupés en associations et en fédérations.

La distribution est actuellement réalisée par les Centres de transfusion des Hôpitaux. L'autosuffisance en produits labiles est assurée au Nord mais pas au Sud. Le fractionnement est assuré par des firmes privées mais ne permet pas d'avoir une autosuffisance (80% d'importation).

2.7- Au Luxembourg

La loi précise les principes de bénévolat, anonymat, la non-rémunération ainsi que les profits lors de la transformation du sang. La collecte est assurée par la Croix Rouge. Elle le cède au Centre de Transfusion de Luxembourg qui prépare les produits labiles et les délivre aux hôpitaux. Actuellement, le Luxembourg est autosuffisant en produits labiles. Pour les produits stables, la Croix Rouge fournit le sang au centre régional de transfusion sanguine de Lille pour le fractionnement qui lui redonne les produits obtenus. La loi européenne [annexe 2] cassera le monopole de la Croix Rouge en terme de fourniture des produits dérivés du sang.

2.8- Au Royaume-Uni

L'Angleterre et le Pays de Galles ont un système régional dans une structure nationale (National Blood Transfusion Service). Le don du sang est bénévole et gratuit depuis 1946. Les dons sont faits uniquement dans des structures publiques (Centre régionaux de transfusion sanguine). Ces structures distribuent les produits sanguins. Le fractionnement du plasma est unique réalisé dans un laboratoire créé en 1987 situé à Londres. Ces deux pays arrivent à avoir une autosuffisance avec cependant quelques importations de facteur VIII.

2.9- En Espagne

La transfusion sanguine est régie par la loi de 1974 et le décret royal de 1985. Il précise que le don est toujours un acte volontaire, de caractère altruiste et désintéressé mais prévoit des dérogations permettant à certaines personnes de recevoir une gratification économique, notamment pour les dons de plasma. De plus le don n'est pas anonyme. Depuis 1960, les collectes de sang étaient réalisées dans les banques du sang dépendant des hôpitaux. A ces banques et hôpitaux, sont liées des associations de donneurs, financées par ces derniers, et réalisant la promotion des dons et la recherche de donneurs. Les banques du sang peuvent être régionales, provinciales ou locales.

L'exploitation du sang est réalisée par l'industrie privée (contrôlée par des firmes étrangères). Pour les produits dérivés, l'approvisionnement se fait en grande partie à partir des pays étrangers (90% en 1980). Depuis 1984, le gouvernement développe des programmes de regroupement des petites structures afin de limiter ces importations. Le développement de firmes étrangères en Espagne est déjà autorisé.

2.10- En Allemagne

Il existe deux voies de collecte du sang. La première est bénévole (Croix Rouge, Hôpitaux pour l'Allemagne de l'Ouest) et concerne les produits labiles. La deuxième est rémunérée (centres municipaux, laboratoires privés des "2" Allemagne) et concerne les dons de plasma. Ce dernier système n'étant pas assez important pour permettre une autosuffisance nécessite l'importation de plasma. La distribution est gérée par 3 types d'organismes: les services de transfusion des hôpitaux, les services de la Croix-Rouge pour les hôpitaux sans service de transfusion et des entreprises privées. Ces systèmes sont très décentralisés dans toute l'Allemagne.

2.11- Au Pays-Bas

La loi régissant la collecte et le système transfusionnel date de 1988. Les dons sont bénévoles et gratuits (depuis 1930) et sont fait par la Croix-Rouge. Le système transfusionnel est organisé par le conseil pour la transfusion sanguine et le Ministère de la Santé. La collecte est assurée par des banques du sang (associations régionales). C'est le laboratoire central du service de transfusion sanguine de la Croix-Rouge qui assure le fractionnement du sang en situation de monopole. L'importation et l'exportation sont interdits mais des dérogations sont accordées par le ministère de la santé.

2.12- En Norvège

C'est le National Blood Bank Council qui coordonne les activités de transfusion décentralisées dans 5 régions de santé indépendantes et une soixantaine de banques du sang rattachées aux hôpitaux. Les structures de fractionnement sont encore en faible nombre ce qui nécessite des importations.

2.13- En Suède

La Croix Rouge est chargée du recrutement des donneurs. Il existe deux systèmes de fractionnement commerciaux (dons rémunérés), l'un privé et l'autre contrôlé par l'état. Il existe un bureau national suédois qui coordonne l'ensemble des activités de transfusion (réglementation, agrément, enregistrement des produits). Les activités se situent plutôt au niveau régional que national.

2.14- En Finlande

Contrairement à la Norvège, le système est ici très centralisé. Le don y est bénévole et gratuit.

3- Activité transfusionnelle dans les pays d'Europe de l'Est

Une enquête, concernant les services de transfusion sanguine dans 11 pays d'Europe centrale et orientale, réalisée par le Pr Heiniger [26], montre que tous ces pays approuvent le principe de don de sang volontaire et non-rémunéré mais quatre d'entre eux ne l'ont pas inscrit dans leur politique transfusionnelle (en Roumanie ou dans les Etats Baltes, l'objectif primordial est l'autosuffisance, même s'il faut passer par des dons rémunérés). Tous ces pays reconnaissent l'autosuffisance comme nécessaire et certains d'entre eux ont jugé nécessaire de collaborer de façon plus spécifique avec des pays de l'Europe occidentale. Le laboratoire central du service de transfusion sanguine de la Croix Rouge Suisse fractionne le plasma de Pologne (pour l'extraction du facteur VIII) évitant ainsi son importation. Une collaboration plus générale avec l'Europe occidentale reste à définir. Une collaboration de fractionnement-réexportation existe aussi avec des industries privées. Ces dernières reçoivent le plasma de ces pays pour le fractionner et en extraire certains produits qui leurs sont renvoyés.

En ce qui concerne les dons de sang total sur l'ensemble des 11 pays, cette enquête montre que les dons volontaires non-rémunérés étaient de 39% en 1991. Les dons dédommagés par 2 jours de congés, ou plus, étaient de 38% et les dons dédommagés en numéraire de 18% soit environ 60% de dons "rémunérés". Le reste correspond aux dons autodirigés. Albanie, Etats Baltes (Estonie, Lettonie, Lituanie), Bulgarie, Roumanie n'ont pratiquement pas de dons non-rémunérés (<1%). Tchécoslovaquie, Hongrie, Pologne, Slovaquie en ont entre 65% et 95%. La Slovénie en a 100%.

En ce qui concerne les dons de plasma pour ces pays, ils sont généralement rémunérés en essayant de se limiter le plus possible au remboursement des frais engagés par le donneur pour le don (frais de transport, jours de congés, ticket restaurant). Les résultats montrent que 33% des donneurs sont rémunérés mais que 84% du plasma recueilli est issu de dons rémunérés.

Malgré ceci les pays ne sont pas autosuffisants et certains doivent importer du facteur VIII ou des immunoglobulines polyvalentes.

4- Activité transfusionnelle aux Etats-Unis

Le système transfusionnel américain est régi par le service public. La collecte du sang total a été rémunérée mais depuis quelques années elle est volontaire et gratuite. La collecte du plasma est rémunérée par l'industrie privée. La qualité des produits est soumise au contrôle de la F.D.A. (Food and Drug Administration). De gros efforts dans la politique de prévention a permis de diminuer les risques d'hépatite de 90% par rapport à 1960 (pour le SIDA, baisse de 99% depuis 1983).

La distribution des produits sanguins par l'industrie pharmaceutique est très développée aux Etats-Unis. Des besoins nationaux largement couverts, des coûts bas et une plus grande sécurité favorisent l'exportation de ces médicaments (l'Allemagne autorisant l'importation des plasmas rémunérés est un des principaux acheteurs de ces produits).

5- Activité transfusionnelle dans les pays du Maghreb

Pour les dons du sang, les pays du Maghreb (Maroc, Algérie, Tunisie) ont comme principe l'anonymat, le bénévolat et le non-profit. Les donneurs sont regroupés en associations (Les Associations Marocaines des Donneurs de Sang, l'Association Tunisienne des Donneurs de Sang et la Fédération Algérienne des Donneurs de Sang).

6- Activité transfusionnelle dans les pays en voie de développement

La collecte des dons et la distribution des produits issus du sang ne feront pas l'objet d'une étude approfondie compte-rendu de la complexité de ceux-ci. En effet, des pratiques illégales, et notamment le développement de marchés parallèles, perturbent l'établissement de données objectives.

III- Système transfusionnel et aspects économiques

1- Coût des M.D.S. et des P.S.L.

Ainsi, lorsqu'une personne donne son sang, elle le fait de façon bénévole. Cependant, si le sang n'a pas de valeur marchande en lui-même, tout le système mis en place depuis son recueil jusqu'à l'administration des produits issus de son sang a un coût. Les coûts rentrent en compte dans la collecte du plasma, la recherche clinique, la fabrication des produits et les contrôles de qualité [10]. La liste des P.S.L. est fixée par arrêté ministériel (ex. arrêté du 27 septembre 1993) de même que leurs coûts (ex. arrêté du 22 décembre 1993). Ce dernier arrêté fixe aussi le prix des M.D.S. avant qu'ils aient obtenu leurs A.M.M.. La loi française [annexe 3] et la loi européenne l'annexe 2~1 prônent la gratuité du don et le non-profit. Le terme de non-profit semble signifier que l'on peut vendre les produits ou médicaments issus des dons bénévoles afin de couvrir les coûts engendrés par le traitement de ces dons et que les bénéfices obtenus soient réinvestis dans l'amélioration de la qualité transfusionnelle. Mais peut-on définir clairement les limites du non-profit ?

L'activité transfusionnelle vit dans des systèmes économiques qui font que, pour survivre, elle doit avoir un chiffre d'affaire. Les E.T.S. et les pharmacies hospitalières doivent assurer l'équilibre financier de leur budget afin de pouvoir garantir une liberté thérapeutique. Les directeurs des E.T.S. et les pharmaciens hospitaliers doivent avoir à la fois des raisonnements économiques et thérapeutiques pour pouvoir fournir aux malades le meilleur traitement, si possible au moindre coût. Le pharmacien hospitalier doit maintenant faire face à la concurrence de certains laboratoires pour certains M.D.S.. Il peut ainsi faire jouer cette concurrence pour obtenir des médicaments à moindre coût.

2- Gratuité

2.1- Définition

La gratuité a été définie par le Conseil de l'Europe de la façon suivante: "Les donneurs de sang volontaires et non-rémunérés sont des personnes qui donnent leur sang, leur plasma ou d'autres composants du sang, de leur propre gré, et sans aucune contrepartie financière sous forme soit d'espèces, soit de compensations en nature qui pourraient être considérées comme l'équivalent d'un montant en argent. Ces compensations en nature incluent les congés accordés, autres que ceux raisonnablement nécessaires pour le prélèvement du don et le déplacement. Les petits cadeaux, les rafraîchissements ou le remboursement des frais de transport directs sont compatibles avec le don volontaire et non-rémunéré."

En France, le Ministère de la Santé a publié un décret (n°94-611 du 20 juillet 1994). Ce décret [annexe 4] précise les règles du bénévolat du don: "le don du sang ou de composants du sang ne peut donner lieu à aucune rémunération, directe ou indirecte". Sont prohibés "tout paiement en espèces, toute remise de bon d'achat, coupons de réduction et autres documents permettant d'obtenir un avantage consenti par un tiers, ainsi que tout objet de valeur, toute prestation ou tout octroi d'avantages". Il prohibe le paiement du temps passé au don par l'employeur, la remise de marques de reconnaissance prévues par la réglementation en vigueur, l'offre d'une collation consécutive au don, le remboursement des frais de transport par les E.T.S.. Cette définition laisse quand même une certaine liberté dans les marques de reconnaissance autorisées.

En Roumanie [26], il y a 3 catégories de donneurs: les honorifiques (1 ticket restaurant, 2 jours de congés et quelquefois de l'argent), les rémunérés (argent et 1 ticket restaurant) et les non-rémunérés (en augmentation). Dans les autres pays de l'Europe de l'Est, les dédommagements vont du ticket restaurant à de l'argent, en passant par des jours de congés. Le Dr Fischer de l'European Association of the Plasma Products Industry (E.A.P.P.I.) pense qu'un remboursement limité et équitable pour le temps, les frais et les efforts passés au don ne doivent pas être considérés comme un paiement [22]. En particulier, ceci pourrait s'appliquer aux dons de plasma par plasmaphérèse.

Dans l'enquête européenne de 1994 [11], 78% des personnes interrogées pensent que le sang doit être distribué gratuitement aux personnes qui en ont besoin, 13% pensent qu'une somme peut être demandée pour couvrir les frais de collecte, de tests et de distribution du sang et 6% pensent qu'une somme supérieure à ces frais peut être demandée pour financer la recherche, l'information et le

recrutement des donneurs. Seulement 1% des européens estiment que le sang peut être vendu. En regardant le détail par pays, on s'aperçoit que ces chiffres sont pratiquement identiques à ceux des français et qu'ils varient de façon relativement importante entre les pays. Au Royaume-Uni et au Danemark on retrouve 90% pour la gratuité totale alors qu'environ 25% des belges, des allemands, des luxembourgeois et des hollandais préfèrent une couverture des frais.

Sur la façon de motiver les donneurs, 58% des européens pensent que le don de sang devrait être, comme son nom l'indique, gratuit et qu'il devrait garder son caractère altruiste. 28% aimeraient pouvoir donner pendant leur travail, 21% recevoir un témoignage de reconnaissance (certificat, épinglette, pin's), 13% être remboursé pour le temps pris sur le travail, 8% recevoir un petit cadeau, 6% être payé et 6% avoir des congés (1 ou plusieurs jours). Les réponses sont classées dans le même ordre pour les dons de plasma avec des pourcentages très peu différents.

2.2- Avantages - inconvénients

Les principaux avantages des dons varient d'une part selon le type de don (rémunéré ou non) et d'autre part selon les études. Selon le type de don (rémunéré ou non), les motivations des donneurs sont différentes et, par conséquent, vont influencer les avantages des deux systèmes. Le système de non-profit semble à priori moins propice à favoriser une augmentation du nombre de dons. Par contre, de nombreuses études détaillées dans le chapitre suivant montrent que le système des dons non-rémunérés permet d'obtenir une meilleure qualité des dons et donc une meilleure sécurité pour les receveurs. Un des inconvénients de ce système est que son coût est élevé, notamment dans le recrutement des donneurs. Cependant, Titmuss indique que, par rapport au système commercial des dons rémunérés aux Etats-Unis, le système de don bénévole existant en Grande-Bretagne est bien meilleur d'un point de vue économique, administratif, qualitatif et pécuniaire.

Enfin, la question est souvent posée en terme de transmission de maladie, de facteurs émotionnels, économiques ou politiques mais plus rarement en terme éthique [20]. D'un point de vue éthique, il y a en effet beaucoup de retard [19].

3- Sécurité et qualité des dons

Le sang est un élément de notre corps qui, administré à autrui peut lui conserver la vie. Cependant, il peut être source, dans certains cas, d'affections variées. C'est pourquoi un certain nombre d'éléments sont plus que nécessaires. A. Morell [34] précise qu'une meilleure qualité des médicaments dérivés du sang, repose sur trois principes: le choix de donneurs non-rémunérés, la nécessité de réaliser des tests systématiques des dons pour les marqueurs des virus du SIDA, de l'hépatite et de la syphilis et enfin l'inactivation des virus dans les procédés de fabrication. Les stratégies pour prévenir la transmission virale sont basées sur 3 principes: sélection des donneurs, tests de laboratoire et méthode d'inactivation virale [31]. Les européens pensent à 55% que les dons sont plus sûrs qu'il y a 10 ans, 14% qu'ils sont aussi sûrs et 23% qu'ils sont moins sûrs (pour les français les chiffres sont respectivement de 66%, 14%, 16%) [11]. Cette étude montre en outre que pour 40% les personnes interrogées, le sang de leur pays est plus sûr (pour 5 pays ce chiffre dépasse 50%: Danemark, Hollande, Royaume-Uni, Irlande, Luxembourg). Cependant, 64% des personnes interrogées ne savent pas d'où proviennent les produits sanguins les plus sûrs.

3.1- Gratuité et rémunération

De nombreuses études ont été réalisées pour évaluer l'influence du paramètre "rémunération" des dons sur la qualité du sang. Ces études ont été faites dans les pays où ont lieu un double système de recueil, notamment aux Etats-Unis, en Allemagne et dans les pays sous-développés.

Aux Etats-Unis, Domen [20] a analysé l'évolution de cette question à travers le risque de transmission de l'hépatite. D'après cette analyse, les premières études montrant que les risques de transmission de l'hépatite étaient en relation avec le type de donneur datent des années 1950. Ce n'est que vers les années 70 que cette association a été reconnue (F.D.A.) même si le concept de rémunération de donneurs a été réévalué. Lors du passage aux dons non-rémunérés dans les années 70 aux Etats-Unis, puis lors de l'introduction des tests anti-HCV, il y a eu diminution de l'incidence des hépatites post transfusionnelles. Contreras montre l'avantage des dons non-rémunérés [13].

Par exemple, Strauss [55], après avoir fait des études préliminaires [53,54] a comparé le sang de deux groupes de personnes. Les uns ont donné leur sang de façon volontaire et les autres ont été payés pour une cytophérèse. Il précise que la population de base dans laquelle les donneurs sont recrutés est très importante et que la plupart des études précédentes avaient été réalisées dans des prisons ou dans des zones défavorisées. Ses résultats, sur 200 donneurs entre 1987 et 1990, ne montrent pas de différence en terme de contamination virale. Il conclut en disant que, quand les donneurs sont sélectionnés dans un programme officiel, ils ne doivent pas être présumés plus contaminants en terme infectieux que les donneurs bénévoles (à ceci près que les receveurs de ces produits n'ont pas fait l'objet d'étude à long terme). Dans son éditorial, Huestis [27] fait une analyse très critique de cette étude (faible effectif, comparabilité des groupes). Rodell [44] montre qu'en assurant une bonne sécurité au donneur, en testant les dons et en développant des procédures de qualité, on peut produire des dérivés issus du plasma, sûrs et efficaces et ainsi, produire des quantités suffisantes pour subvenir aux besoins.

Toujours aux Etats-Unis, mais cette fois ci au Texas, une étude [15] a montré, en comparant un groupe de donneurs volontaires et un groupe de donneurs auxquels on offre une prime "non monétaire" (Tee-shirt, nourriture, ...), qu'il n'y avait pas de différence entre les groupes sur les tests viraux effectués. Parallèlement, Read [42] a eu des résultats inverses puisqu'il conclut que les dédommagements non monétaires (Tee-shirt) peuvent influencer la motivation des donneurs et diminuer la qualité du sang obtenu.

Pour Beal [3], les informations cachées lors des interrogatoires sont plus fréquentes dans les systèmes à dons rémunérés et il est évident que les personnes à risque de transmission infectieuse sont plus fréquentes dans ce système.

En Allemagne, Fiedler [21] précise que sur 6 millions de dons entre 1985 et 1991 (dont environ 4,5 millions de dons non-rémunérés), le taux de dons HIV positifs est 8 fois plus important dans les dons rémunérés.

En Thaïlande du nord, une étude de Mundee [36] montre qu'entre 1988 et 1993 la prévalence HIV1 et de l'antigène P24 a augmenté jusqu'en 1991. En 1991, il y a eu un arrêt des dons rémunérés et entre 1991 et 1993 la prévalence a diminué

De même, à Beijing, en Chine, les résultats de l'étude de Wang [58] aboutissent à la conclusion que la prévalence des marqueurs sanguins des hépatites B et C est plus faible chez les donneurs non-rémunérés.

Pour Von Schubert [57], Sibinga [49], Savidge [47], le plus important, c'est la qualité du produit fabriqué, qu'il soit fabriqué par le secteur public (dons non-rémunérés) ou par le secteur privé (dons non-rémunérés). Ces deux secteurs doivent associer leurs compétences pour fournir des produits de qualité. Cette association, pour Leikola ne peut être que fructueuse. Fischer [22] précise, qu'à partir du moment où les donneurs sont des donneurs réguliers, les garanties de sécurité sont supérieures et ceci quelle que soit la rémunération ou non des dons.

Enfin, pour assurer la meilleure sécurité possible au sang recueilli, il faut utiliser des tests de plus en plus sensibles et spécifiques [49]. L'utilisation des nouveaux tests de screening doit être bien établie [49].

3.2- Sélection des donneurs, fidélisation

Afin d'assurer une meilleure qualité des dons, la sélection des donneurs a une importance capitale. Deux études, l'une de Nelson à Baltimore [37] et l'autre de Chitwood en Floride [9], réalisées sur des toxicomanes, montrent que 16 à 20% de la population étudiée a donné ou vendu son sang. 80 à 88% d'entre eux l'ont vendu à une industrie privée. Parmi ces donneurs, la séroprévalence HIV-1 était de 19,6% et la séroprévalence HTLV I/II de 5,7 %. Ces séroprévalences étaient toujours supérieures quand le don avait été fait auprès de l'industrie privée (dons rémunérés). La sélection des donneurs doit donc être réévaluée et améliorée. A Atlanta, Grindon [25] montre l'impact d'une politique d'élimination des donneurs de sang à haut risque de SIDA. Elle a entraîné une diminution du nombre de donneurs, notamment dans la classe d'âge 21-30 ans, ainsi qu'une diminution du taux de

prévalence des marqueurs infectieux. L'établissement de procédures et la collaboration des donneurs peut éviter le risque de transmission du SIDA [40] ou autres virus.

Dans les pays où le sang est donné, la qualité du sang peut varier selon le recrutement des donneurs. Un "interrogatoire" poussé est donc nécessaire afin de rechercher très précisément les facteurs de risque de contamination. L'impact d'un questionnement direct, poussé, des donneurs sur leur participation à des activités à haut risque d'exposition au virus du SIDA a été bien accepté dans certains centres aux Etats-Unis [50]. Sayers [48] précise les devoirs du donneur vis à vis du receveur ainsi que les responsabilités des E.T.S. pour les donneurs et les receveurs d'où l'intérêt des critères de sélection. Cependant, pour Mosley [35], les limites de la sensibilité et de la spécificité de ces questionnaires sont atteintes. Après avoir dépensé beaucoup d'énergie pour motiver le plus grand nombre de personnes à donner leur sang, il n'est pas étonnant d'avoir des difficultés pour éliminer du don certains donneurs [35]. Titmuss, un des grands défenseurs du système de non-profit indique que les donneurs donnent leur sang principalement par altruisme et qu'ils répondent avec plus de franchise aux questionnaires permettant ainsi d'écartier plus facilement les donneurs à risque [56]: "De l'honnêteté du donneur, dépend la vie du receveur".

En France, afin d'assurer une meilleure qualité du sang, des arrêtés ministériels fixent les qualités de certains P.S.L. (23 septembre 1994), les bonnes pratiques de prélèvement (22 septembre 1993), les bonnes pratiques de préparation (7 février 1994) ainsi que des décrets comme le décret n°93/982 du 5 août 1993 relatif à la sécurité transfusionnelle en matière de transfusion sanguine et de médicament et le décret du 15 janvier 1995 relatif aux bonnes pratiques de qualification biologique du don.

Dans les pays de l'Europe de l'Est étudiés par Heiniger [126], l'exclusion après entretien confidentiel est peu réalisée. Dans un des pays, les donneurs sont sélectionnés uniquement sur examen médical.

3.3- Evaluation selon l'état de développement du pays

Une étude internationale de W.N. Gibbs [23] en 1992 a évalué les tests réalisés sur les dons du sang selon les pays. Ces pays sont classés en 3 catégories: les pays en développement, les pays en voie de développement et les pays sous-développés (classification des Nations-Unies). Pour les marqueurs HIV1 et 2, 100% des pays développés, 66% des pays en voie de développement et 46% des pays sous-développés testent les dons. Pour les marqueurs HBS, 100% des pays développés, 72% des pays en voie de développement et 35% des pays sous-développés testent les dons. Pour les marqueurs de la syphilis, 94% des pays développés, 71% des pays en voie de développement et 48% des pays sous-développés testent les dons. Pour analyser ces résultats, il faut prendre en compte les données précédentes concernant la sélection des donneurs.

4- Autosuffisance, recrutement des donneurs

On définit comme autosuffisant un pays qui parvient à recueillir, au sein de sa population, une quantité de sang et de produits sanguins suffisante pour couvrir les besoins cliniques de sa population. L'objectif d'autosuffisance européenne repose sur l'idée que seuls devraient être distribués en Europe des produits provenant de donneurs volontaires et non-rémunérés. Les exigences de collecte varient en fonction des dérivés sanguins, qui sont des substances thérapeutiques essentielles pour les traitements d'affections spécifiques, mais présentes seulement en petites quantités dans le sang total. Ceci revient à environ 50 000 dons de sang total par million d'habitants et par an si l'utilisation du sang et du plasma est optimale. L'autosuffisance est nécessaire pour les raisons suivantes: favoriser, encourager le sens des responsabilités vis à vis des besoins des citoyens, assurer la sécurité des échantillons, assurer les besoins des urgences nationales et prévenir l'exploitation humaine par intérêts commerciaux.

De plus, il précise que cette autosuffisance doit s'accompagner de procédures entre les hémobiologistes pour définir des utilisations thérapeutiques optimales des produits.

Plusieurs articles sur l'autosuffisance [1,10,30,32,43,45,47] montrent que les avis diffèrent selon les auteurs. Pour Christie [101], l'Europe, même en étant totalement autosuffisante, ne pourrait toujours pas fournir des produits spécifiques tels que les immunoglobulines anti-CMV, anti-VZV ou anti-D. De plus, une collaboration entre les secteurs publics et privés est nécessaire et l'autosuffisance n'est

financièrement pas viable. Fischer [22] rajoute que de la stricte interprétation du principe de dons non-rémunérés résultera une diminution des quantités de plasma disponible qui pourrait se reporter sur la santé publique. Adey [1] décrit l'importance du National Blood Authority en Angleterre et en Ecosse dont l'objectif est d'atteindre l'autosuffisance en utilisant de façon optimale les dons des donneurs non-rémunérés. Un rapport sur la communauté européenne et l'autosuffisance [16] indique que l'Europe est autosuffisante pour les dons (non-rémunérés) de sang total (malgré une diminution des dons pour la première fois entre 1991 et 1993) mais pas les dons de plasma (bien que le volume de plasma collecté augmente). L'importation et/ou l'exportation de plasma et de ses dérivés est donc nécessaire. Pour Leikola [32] et Contreras [13], cette autosuffisance est un objectif que l'on peut atteindre en Europe de façon tout à fait réaliste. Von Schubert [57] et Cash [8] précisent cependant que ce n'est pas seulement avec des motivations altruistes que l'autosuffisance pourra être atteinte. Cash [8] décrit les deux options possibles pour l'utilisation de don du sang rémunérés (sélection des donneurs et développement de tests très sensibles) Le projet européen visant à atteindre l'autosuffisance (sang total et produits sanguins) uniquement à partir de dons non-rémunérés est connu par seulement 25% des européens (12% des français) et 81% estiment qu'il est très ou assez important et 57% qu'il doit être réalisé en commun par l'ensemble des pays européens [11]. Ceci montre bien la différence qui existe entre les donneurs et le législatif.

L'avenir s'oriente actuellement vers les produits issus des biotechnologies. Par exemple, le Facteur VIII sera sans doute un des premiers à être fabriqué selon cette méthode [45]. Cette évolution vers les biotechnologies, les substituts du plasma et les dons autologues risque d'entraîner une diminution des dons non-rémunérés [44].

Cette autosuffisance passe en partie par le développement de politique de recrutement des donneurs. De nouvelles méthodes de recrutement des donneurs en Suisse [29] s'inscrivent dans une politique d'amélioration de la qualité des dons pour limiter le risque de transmission de maladies infectieuses. Il s'agit de maintenir une population de donneurs réguliers, stables et motivés en remplaçant les campagnes de masse par des campagnes spécifiques. L'incorporation différée des donneurs' un entretien médical personnalisé, la collaboration avec des médecins praticiens et le maintien en activité des donneurs âgés sont des facteurs qui permettront de garantir cette qualité. Dans son étude en Thaïlande, Mundee [36] conclut son travail en précisant qu'une stratégie d'exclusion des donneurs à haut risque et une campagne de recrutement des donneurs à bas risque doit être développée et évaluée dans ce pays.

Le recrutement des donneurs peut prendre plusieurs formes [46], comme par exemple des affiches, des tracts, l'utilisation des médias, des spectacles. Elle nécessite le développement d'une bonne image de la transfusion sanguine et le développement de relations entre les donneurs et les partenaires de la transfusion. Ceci permet l'établissement d'une certaine fidélité et confiance.

Cumur précise dans une étude [15] qu'une prime non monétaire offerte aux donneurs tel un tee-shirt peut entraîner une augmentation des dons. Inversement, dans les pays où le don est rémunéré, un changement de type de rémunération diminuerait les dons [59].

5- Importations

Il existe des accords de libre échange basés sur un Accord Européen du 15 décembre 1958 (accord n°26) et complétés par une Recommandation du 14 mars 1979 sur "le transport et l'échange internationaux de substances d'origine humaine" et une résolution du 31 octobre 1968 sur l'établissement d'une banque européenne de sang congelé de type rare à Amsterdam [52]. En plus de ceci il y a une volonté d'harmoniser les spécifications techniques et de faire accepter par tous les membres des normes minimales communes.

En Europe [16], les importations de plasma sont stables (diminution en France et en Italie, augmentation en Allemagne et en Grèce). Pour les produits du plasma, 6 pays européens importent de l'albumine d'un autre état européen, tous importent du facteur VIII de pays non européens, certains importent des immunoglobulines intraveineuses (ex. Grèce et Irlande).

En France, l'art. L. 670.4 de la loi du 4 janvier 1993 [annexe 3] précise que "l'autorisation de mise sur le marché prévue à l'article L. 601 ne peut être attribuée pour un médicament dérivé du sang que

lorsqu'il est préparé à partir de sang ou de composants du sang prélevés dans les conditions définies aux articles L. 666-3 à L. 666-7. Toutefois, à titre exceptionnel, une autorisation de mise sur le marché peut, par dérogation, être délivrée pour un médicament préparé à partir de sang ou de composants du sang prélevés dans les conditions non conformes au second alinéa de l'article L. 666-3 ou aux articles L. 666-6 et L. 666-7". (l'article L. 666-3 correspond à la non rémunération, l'article L. 666-6 à la non transformation du sang et l'article L. 666-7 à l'anonymat). Par conséquent, certains médicaments dérivés du sang importés, issus de don rémunérés, peuvent être utilisés en France sans être en infraction avec la loi. Tout réside dans le "à titre exceptionnel" (qui le fixe, quelles en sont les limites ?).

Le Dr Loyer [33] de la Fédération Française des Donneurs de Sang Bénévoles pense que la directive 89/381/C.E.E. a été trop laxiste et qu'elle laisse la porte ouverte aux firmes commerciales pour s'installer et contrôler les marchés des M.D.S..

6- Conclusion

Cette revue bibliographique montre que le sang issu de dons rémunérés est d'une qualité moindre, au niveau de la sécurité virale, que le sang issu de dons non-rémunérés. Néanmoins, il semble que le système de rémunération puisse fournir, dans des conditions très strictes (utilisation de tests très sensibles, sélection très stricte des donneurs), du sang d'une qualité peu différente du système de non-rémunération). Puisque de nombreux pays n'arrivent pas à être autosuffisants (peut-être que l'altruisme a des limites), ils font donc appel à des produits issus de ces dons. Pour Leikola [131], les donneurs non-rémunérés ne peuvent à eux seuls garantir mais ces donneurs forment une population plus acceptable (plus sûre et plus éthique) pour la fabrication des M.D.S. que les donneurs rémunérés.

Le développement d'un système concurrentiel en France (et a fortiori en Europe) implique la mise en place d'une logique économique qu'il semble difficile aujourd'hui d'ignorer. Il faudra, par conséquent, adapter ce système aux règles éthiques en vigueur. Afin d'avoir des produits de haute qualité en Europe, il est nécessaire d'avoir une forte législation appliquée dans tous les secteurs de l'industrie et harmonisée en Europe pour toutes les étapes suivies par les dons entre la collecte du sang et l'administration des produits fabriqués [4]. La sécurité et la qualité des produits (qu'ils soient labiles ou stables) passe bien entendu par des moyens financiers, par des changements dans la tarification et le remboursement des actes et des produits, ainsi que par une amélioration des compétences [24].

Enfin, le problème de la définition de la gratuité n'est à priori pas résolu puisque les pays en ont des visions différentes les uns des autres. Entre la gratuité totale et la rémunération en argent, il existe plusieurs types de dédommagements susceptibles d'attirer des populations à risque.

II EME PARTIE : MEMOIRE DE RECHERCHE

I- Problématique

Depuis plus de vingt ans, des changements sont intervenus dans la transformation du sang en produits thérapeutiques. Grâce aux progrès techniques, on est arrivé à une utilisation sélective des constituants du sang et du plasma. L'affaire du sang contaminé survenue en 1985 a nécessité une réorganisation complète du système transfusionnel français avec notamment le changement de statut des dérivés sanguins stables. En effet, depuis le 4 janvier 1993 en France (loi 93-5) et le 14 juin 1989 en Europe (directive 75/319/C.E.E.), ces dérivés sont soumis au statut de médicament. La directive européenne considère ainsi le sang comme une "matière première". Leur fabrication a été octroyée au seul Laboratoire Français du fractionnement et des Biotechnologies (bénéficiant ainsi du monopole de fabrication) et leur dispensation a été attribuée aux pharmaciens hospitaliers (pour une grande majorité des médicaments dérivés du sang) et officinaux. Ces médicaments (M.D.S.) sont soumis à la procédure d'autorisation de mise sur le marché (A.M.M.) ce qui assure des contrôles et des procédures d'alerte offrant le maximum de garanties. Le passage des produits sanguins stables dans le monopole pharmaceutique va dans le sens du développement d'une logique commerciale. Cette logique pourrait cependant permettre le développement de techniques (souvent très onéreuses) de plus en plus pointues garantissant une sécurité très proche de 100% et le développement d'une concurrence pouvant diminuer le coût des médicaments. Dans certains pays, la fabrication de ces médicaments dérivés du sang par des établissements pharmaceutiques a créé deux systèmes de recueil de don, un rémunéré et l'autre pas.

En raison de la diminution du nombre de dons du sang, certains médicaments ne peuvent plus être fabriqués en France. Nous sommes donc obligés d'importer ces médicaments à partir de pays où peut exister des collectes de dons du sang rémunérés. Ces importations de M.D.S. issus de dons rémunérés sont prévues par la loi et font l'objet de dérogations. Les industries pharmaceutiques étrangères qui exportent leurs produits vers la France (ou qui les fabriquent sur place) vont donc se mettre en concurrence vis à vis des produits à production nationale et susciter de nouveaux problèmes éthiques. Ces produits ont souvent un coût inférieur à ceux actuellement commercialisés. Compte-rendu de la maîtrise des dépenses médicalisées, ils auront nécessairement la faveur des caisses d'assurance maladie et des prescripteurs. Cette concurrence semble cependant nécessaire afin de fournir aux patients les meilleurs traitements au moindre coût.

Enfin, se pose le problème de la définition de la gratuité des dons. En effet, afin de contourner les principes de gratuité des dons, certaines institutions proposaient des avantages comme par exemple des jours de récupération. Le décret du 20 juillet 1994, fixant les règles du bénévolat, a permis de bien préciser les règles mais dans ces institutions, son application a entraîné une réduction des dons.

Dans l'attente, pour l'instant utopique des produits de synthèse pouvant se substituer au sang et à ses dérivés, plusieurs questions se posent parmi lesquelles deux seront débattues ici: comment faire face à l'arrivée de produits moins coûteux, issus de dons rémunérés ? la définition de l'O.M.S. de la gratuité est-elle réellement en accord avec celle souhaitée ?.

II- Méthodologie

1- Matériel

Afin de répondre à ces interrogations, j'ai choisi de rédiger un questionnaire de 30 questions. Les questions sont destinées à évaluer l'existence et les bénéfices des aspects économiques des dons du sang (3 questions), la définition et l'importance de la gratuité des dons (12 questions), l'importance du passage des produits sanguins stables sous le régime des médicaments (4 questions) et l'impact de l'importation de médicaments dérivés du sang issus de dons rémunérés (7 questions). Enfin 4 questions "personnelles" portent sur le statut social, la connaissance de la loi, le nombre de dons par an et les motivations.

Pour 20 questions, il suffisait de cocher un seul item par question. Pour 4 questions, il fallait choisir les 3 items les plus importants et les classer par ordre décroissant d'importance (de 1 à 3). Une question était à choix multiple et il y avait 5 questions ouvertes.

2- Population

Afin d'évaluer d'une part l'avis des professionnels impliqués dans la transfusion sanguine et les M.D.S. et d'autre part celui des donneurs de sang, j'ai décidé de prendre comme catégorie professionnelle des hémodiagnostes travaillant dans des centres de transfusion sanguine et des pharmaciens hospitaliers. Les hémodiagnostes ont été choisis car ce sont les premiers impliqués dans la collecte des dons, le traitement du sang, la gestion des produits sanguins labiles ainsi que dans le choix des décisions thérapeutiques pour ces produits. Les pharmaciens hospitaliers ont été choisis car ce sont eux qui depuis le 1er janvier 1995 dispensent les médicaments dérivés du sang (nationaux ou importés).

Je souhaitais avoir le même nombre de questionnaire pour les donneurs et les professionnels ainsi que pour les hémodiagnostes et les pharmaciens. Désirant avoir 40 questionnaires pour les premiers et 20 pour les deuxièmes, j'ai envoyé des questionnaires à 60 responsables d'association de donneurs et à 60 professionnels (30 hémodiagnostes et 30 pharmaciens hospitaliers). Les pharmaciens hospitaliers étaient soit les chefs de services soit les pharmaciens responsables des M.D.S..

Le mode de recrutement a été fait par Minitel. Pour les donneurs, j'ai pensé que plutôt que d'interroger des donneurs "anonymes" il serait préférable d'envoyer le questionnaire à des responsables d'associations de donneurs. En effet, ils représentent les donneurs et ils sont plus motivés pour exprimer et défendre leurs idées. Ainsi j'ai recherché au hasard sur minitel une association de donneurs, département par département à partir des mots "donneurs de sang" dans la rubrique "activité". J'en ai éliminé un certain nombre au hasard afin qu'il en reste 60. De même pour les professionnels, j'ai recherché 30 centres de transfusion sanguine (pour les hémodiagnostes) et 30 Centres Hospitaliers Universitaires (pour les pharmaciens) dans 30 départements différents. Dans chaque département choisi, il y avait un hémodiagnoste et un pharmacien

3- Hypothèses

Mes hypothèses de départ se définissent en 5 points.

Connaissance de la loi

Les donneurs ont une moins bonne connaissance de la loi que les professionnels.

L'existence et les bénéfices des aspects économiques des dons du sang Les donneurs en ont une vision plus négative que les professionnels.

La gratuité des dons (importance, définition)

Les donneurs sont plus favorables à la gratuité que les professionnels.

Les personnes interrogées n'ont pas de définition commune de la gratuité.

Le passage des produits sanguins stables sous le régime des médicaments

Les donneurs pensent que ce passage est néfaste contrairement aux professionnels.

Les hémobiologistes sont moins favorables à ce passage que les pharmaciens.

Les importations de médicaments dérivés du sang issus de dons rémunérés
Les donneurs sont moins tolérants vis à vis de l'utilisation de M.D.S. importés issus de dons rémunérés que les professionnels.

4- La pré-enquête

Après avoir rédigé un premier questionnaire de 32 questions, je l'ai fait remplir à 12 personnes du service de Pharmacie de l'Hôtel-Dieu dans lequel je travaille. Ces personnes étaient des pharmaciens, des internes, des externes, des préparateurs. Après une première analyse, les résultats ont montré que certaines questions étaient peu claires ou mal posées. Je les ai donc modifiées. Six questions qui faisaient double emploi avec d'autres ont été supprimées et 4 ont été rajoutées. Certaines questions qui étaient à choix multiples, ont été transformées en questions dont les réponses étaient à classer par ordre décroissant d'importance (de 1 à 3).

De plus les personnes interrogées, ne connaissant que trop peu la loi, n'ont pas pu répondre à toutes les questions la concernant, en particulier celles sur les M.D.S. importés. C'est ainsi que je me suis aperçu qu'il serait préférable d'envoyer ces questionnaires aux responsables des associations de donneurs plutôt qu'aux "simples" donneurs.

5- Déroulement de l'étude

Après avoir rédigé la version définitive du questionnaire (30 questions), j'ai préparé un mailing d'étiquettes pour l'envoi des 120 questionnaires ainsi qu'un tableau de suivi. Ce tableau m'a permis de savoir à qui les questionnaires étaient envoyés et de cocher le nom des personnes qui avaient répondu. Les questionnaires étant anonymes, je me suis basé sur le cachet de la poste. Les questionnaires ont été envoyés avec une lettre d'accompagnement et une enveloppe timbrée pour le retour des questionnaires. Le délai de renvoi des questionnaires a été fixé à 15 jours.

Une semaine après la date limite de retour, j'ai renvoyé une lettre de rappel à ceux qui ne m'avaient pas renvoyé le questionnaire (à partir du tableau de suivi).

L'envoi de ces questionnaires a, dès les premiers jours, suscité des réactions de la part de deux responsables d'association de donneurs, de la part de la Fédération Nationale des Donneurs de Sang Bénévoles, et d'un hémobiologiste qui souhaitaient avoir plus de précision sur le but et l'utilisation future des résultats de ce questionnaire. Certaines personnes voyaient, dans ce questionnaire, la remise en question de la gratuité des dons, le début du passage à leur rémunération et avaient peur que les résultats remontent au Ministère de la Santé.

6- Analyse des résultats

Les questionnaires ont été saisis dans le logiciel EPI-INFO du C.D.C. d'Atlanta. Il a été ainsi possible d'éditer à partir de ce logiciel l'ensemble des résultats (chiffres bruts, pourcentages et calculs statistiques). Pour les calculs statistiques le test utilisé a été le CHI2 lorsque les valeurs calculées des tableaux étaient inférieures à 5 et le test du CHI2 avec correction de Yates pour des valeurs calculées inférieures à 5.

III- Résultats

Les résultats du questionnaire seront présentés par question et pour chaque question, il y aura 5 groupes réponses. Il y aura les résultats globaux, les résultats pour les responsables des associations de donneurs (colonne "Donneur"), ceux pour les professionnels (colonne "Prof."), ceux pour les hémobiologistes (colonne "Hémob."), ceux pour les Pharmaciens (colonne "Phcien"). Pour ces 54 catégories, il y a 2 colonnes de résultats, les chiffres bruts et les pourcentages. Enfin, pour augmenter les effectifs par type de réponses, celles-ci ont été regroupées comme dans l'exemple ci-dessous:

Très bénéfique	Très ou assez bénéfique
Assez bénéfique	Peu ou pas bénéfique
Peu bénéfique	
Pas favorable	

1- Population

L'étude de la population peut être analysée à partir de la question n°26.

Question 26 - Dans quelle catégorie vous situez vous :

Sur les 120 questionnaires envoyés, 56 personnes ont répondu soit un taux de réponse de 47%. Ce taux de réponse est identique dans les différents groupes auxquels ce questionnaire a été envoyé. Ceci montre que l'intérêt porté à ces questions est le même pour les donneurs, les hémobiologistes et les pharmaciens.

2-Résultats

Question 1 - Considérez-vous que les aspects financiers de la transfusion sanguine

Pour 66 % des personnes interrogées, les aspects financiers présents dans la transfusion sanguine ont toujours existé. Cependant on trouve une différence statistiquement significative ($p < 0,05$) entre les professionnels (82%) et les donneurs (50%). Cette différence peut s'expliquer par le fait que 25% des donneurs (versus 4% des professionnels) pensent que ces aspects financiers sont apparus depuis que les produits sanguins stables sont devenus des médicaments. Parmi les professionnels, aucune différence n'est observée entre les hémobiologistes et les pharmaciens.

Question 2 - Selon vous, ces aspects financiers sont:

Si les gens ont des avis divergents sur l'origine des aspects financiers dans la transfusion sanguine, on s'aperçoit ici que les avis sont très partagés sur les bénéfices qu'ils peuvent apporter. En effet, pour 48% des gens ces aspects sont peu ou pas bénéfiques alors que pour 43% ils sont assez ou très bénéfiques. Cette répartition est identique parmi les donneurs et les professionnels. Une des explications possibles à ces résultats est que la question a peut-être été trop peu précise et donc mal comprise. Cependant, parmi les professionnels, des résultats opposés sont obtenus entre les deux groupes. Les hémobiologistes pensent que les aspects sont peu ou pas bénéfiques à 21% et assez ou très bénéfiques à 71% alors que pour les pharmaciens les résultats sont respectivement de 64% et 21%.

Question 3 - Dans lesquels de ces items les aspects financiers sont les plus présents ? (Choisissez trois items que vous classerez par ordre d'importance de 1 à 3):

A partir de l'analyse globale des réponses, on peut remarquer que le passage des M.D.S. dans le monopole pharmaceutique a été le plus souvent cité en premier (sauf pour les pharmaciens). Par contre, en tenant compte des réponses 2 et 3, le traitement des dons (réponses B) est le facteur qui est considéré par tous comme celui qui a l'impact le plus important dans les aspects financiers de la transfusion sanguine. Ensuite on trouve respectivement la recherche sur la sécurité, le passage des médicaments dans le monopole pharmaceutique, le recrutement des donneurs, la collecte des dons. En comparant les donneurs aux professionnels, on s'aperçoit que le passage des M.D.S. dans le

monopole pharmaceutique représente une plus grande part des aspects financiers pour les donateurs (2ème position) que pour les professionnels (4ème position).

Si depuis 1985, la notion de qualité des produits transfusés ou administrés est la plus présente dans les esprits, on s'aperçoit ici que c'est celle qui coûte le plus cher (que ce soit dans le traitement des dons ou dans la recherche d'une meilleure sécurité).

Questions 4 et 5- Le fait que l'on vende des médicaments ou produits issus de dons non-rémunérés est, pour la société, éthiquement acceptable :

Pour 64% des personnes interrogées, le fait que l'on vende des médicaments ou autres produits issus de dons non-rémunérés est, pour la société, éthiquement acceptable ou très acceptable. De même, pour 63% des personnes interrogées, le fait que l'on vende des médicaments ou autres produits issus de dons non-rémunérés est, pour l'individu, éthiquement acceptable ou très acceptable. Pour ces deux questions, il existe une différence significative ($p < 0,01$) entre les donateurs et les professionnels. Les professionnels, en contact permanent avec les problèmes de gestion, ont plus en tête la notion de non-profit permettant de rentabiliser les processus mis en jeu. Par conséquent, la vente de ces produits leur paraît plus acceptable. La similitude des réponses entre les 2 questions peut laisser penser que les personnes interrogées assimilent l'individu à la société.

Question 6 - vis à vis du principe de gratuité des dons du sang vous êtes :

Les résultats de cette question confirment l'attachement des personnes interrogées au principe de gratuité. En effet 94% y sont favorables ou très favorables et aucune différence n'est observée entre les populations étudiées. Seuls 2 pharmaciens (4%) y sont opposés et un donneur (2%) n'a pas répondu.

Question 7- Quels sont selon vous les avantages de la gratuité des dons (Choisissez les items que vous considérez comme les plus importants en les classant par ordre d'importance de 1 à 3) :

- A Meilleure sécurité des produits
- B Meilleure qualité des produits
- C Respect des principes éthiques
- D Fidélisation des donateurs
- E Désintéressement
- F Autre réponse (précisez)
- G Non réponse

Dans l'analyse globale, nous pouvons remarquer que l'avantage de la gratuité le plus cité est le respect des principes éthiques. Ensuite viennent respectivement la meilleure sécurité, le désintéressement, la meilleure qualité. La fidélisation ne semble pas être une notion bien représentée dans la gratuité. Si pour les pharmaciens et les hématologistes les avantages de la gratuité sont pratiquement similaires, une différence apparaît entre les professionnels et les donateurs. Cette différence concerne le désintéressement et la fidélisation. En effet, les professionnels placent le désintéressement en deuxième position alors que les donateurs le placent en cinquième. La fidélisation apparaît être un avantage plus important de la gratuité pour les donateurs que pour les professionnels. Parmi les autres réponses une personne a répondu "aucun".

Question 8 - Quels sont selon vous les avantages de la rémunération des dons (Choisissez les trois items que vous considérez comme les plus importants en les classant par ordre d'importance de 1 à 3):

- A Meilleure sécurité des produits
- B Meilleure qualité des produits
- C Respect des principes éthiques
- D Fidélisation des donateurs
- E Désintéressement

- F** Autre réponse (préciser)
G Non réponse

Pour cette question, les deux réponses qui ont été le plus souvent citées dans les avantages de la rémunération sont la fidélisation des donateurs et la possibilité, pour les associations, d'avoir de l'argent. La réponse arrivant en troisième parmi les plus citées est l'item "autre". A cet item, la quasi totalité des personnes interrogées ont répondu "aucun avantage", d'autres ont répondu que de l'argent étaient ainsi disponible pour les industries ou autres structures.

Les donateurs et les professionnels classent ces avantages de la même façon sauf pour l'item "autre" qui arrive en premier chez les donateurs et en cinquième chez les professionnels. Ceci peut s'expliquer par le fait que les donateurs, tellement attachés au principe de gratuité, n'ont pas cherché à bien réfléchir aux avantages de la rémunération. Les professionnels ont aussi plus connaissance des études réalisées dans les pays où les dons sont rémunérés. Enfin, peut-être qu'au lieu de poser la question en terme d'avantage, fallait-il la poser en terme de conséquence.

Question 9 - Parmi les formes de dédommagement suivantes, lesquelles sont compatibles avec la gratuité du don ? (plusieurs réponses possibles)

Les réponses à cette question montrent à quel point il est difficile de définir les dédommagements compatibles avec la gratuité du don. Si une définition en a été donnée par l'O.M.S. et le Conseil de l'Europe, les résultats obtenus ici ne sont pas toujours en adéquation avec celle-ci. Si la collation est compatible avec la gratuité pour 93% des personnes interrogées, 25% pensent que le remboursement des frais de transport n'est pas compatible. De plus 29% des personnes interrogées pensent qu'une demi journée de congé est en adéquation avec la gratuité du don. L'analyse des autres réponses (21 %) indique que 3 personnes pensent qu'aucun des dédommagements cités n'est compatible avec la gratuité. Les autres réponses peuvent se regrouper en paiement du temps passé pour le don, visite médicale gratuite ou remboursée, paiement au profit causes sociales ou humanitaires. Pour tous ces résultats, il n'y a pas de différence entre les différents groupes étudiés.

On s'aperçoit ici de la complexité du contenu du mot "gratuité". Ces résultats indiquent que si les gens sont favorables à un non paiement du don en lui-même, ils souhaitent pouvoir bénéficier d'autres avantages.

Question 10 - L'arrivée sur le marché de médicaments dérivés du sang issus de pays étrangers (parfois issus de dons rémunérés) risque-t-elle d'entraîner une remise en cause du principe de gratuité des dons en France ?

L'importation sur le marché français de médicaments dérivés du sang parfois issus de dons rémunérés (comme c'est le cas pour l'endobuline) risque, pour 52% des personnes interrogées de remettre en cause le principe de gratuité des dons en France. Ce résultat montre cependant que les gens sont très partagés. Globalement, les professionnels (43%) le craignent moins que les donateurs (61%).

Question 11 - En ce qui concerne la gratuité des dons, considérez vous que la réforme du système transfusionnel français:

70% des personnes interrogées pensent que la réforme du système transfusionnelle a bien tenu compte des principes fondamentaux de gratuité des dons alors que 18% pensent qu'elle n'a pas été assez rigoureuse. 25% des donateurs contre 11% des professionnels pensent que la loi est trop laxiste. Deux personnes ont cependant précisé que cette gratuité avait été bien prise en compte pour les produits labiles mais pas assez pour les médicaments dérivés du sang. Sur cette question aussi, aucune différence n'apparaît entre les groupes.

Question 12 - Pensez-vous que sur ce sujet, la loi doit:

Les résultats de cette question sont en accord avec ceux de la question précédente. En effet, une majorité (61% dont 44% de donateurs) pensent que la loi doit rester telle qu'elle est actuellement. On peut remarquer que parmi les gens considérant que la loi française prend bien en compte la gratuité, 10% souhaitent qu'elle soit modifiée et inversement, chez ceux qui la considèrent trop laxiste, 20% pensent qu'elle ne doit pas être modifiée. Ainsi, si pour certains, malgré quelques "faiblesses" de la loi, il n'est pas nécessaire de la modifier, pour d'autres, même si elle a bien pris en compte la gratuité, elle peut encore être plus précise.

Les modifications souhaitées sont détaillées à la question suivante.

Question 13 - Si vous pensez qu'elle doit être modifiée, précisez dans quel sens: (question ouverte)

Les réponses concernant les modifications de la loi à propos de la gratuité sont réparties en plusieurs groupes. Les gens défavorables à la gratuité ont, bien entendu, parlé d'une modification de la loi en faveur d'une rémunération. D'autres souhaiteraient, sans aller jusqu'à une rémunération, que la loi soit plus souple sur la définition de la gratuité et qu'elle autorise les remerciements en nature, en demi-journée, qu'elle donne du temps aux donateurs. D'autres au contraire souhaitent qu'elle soit plus stricte' plus rigoureuse sur cette définition. Enfin certains souhaitent qu'elle tienne compte de la gratuité des dons dans le cadre du financement des centres de transfusion sanguine. Finalement, plus de clarté et de précision sont nécessaires.

Question 14 - Certains pays rétribuent le don (l'hôpital paie l'association des donateurs) et non le donneur. Que pensez vous de ce système ?

En ce qui concerne la rétribution du don au profit d'une association et non du donneur, les donateurs et les professionnels (respectivement 61% et 57%) y sont dans l'ensemble peu ou pas intéressés. Certains commentaires défavorables à ce système montrent qu'il pourrait favoriser les grosses associations par rapport aux petites, qu'il revient, en réalité, ~ une rémunération indirecte. D'autres pensent qu'il peut aider à la promotion du don et qu'il est très important de définir l'utilisation exacte de cet argent.

Questions 15 - si des solutions faisant intervenir une rémunération étaient envisagées, devraient-elles s'appliquer

Cette question met en évidence que, quel que soit ce que l'on donne (sang total ou parties du sang) et quel que soit le système mis en place (rémunération, dédommagement ou gratuité totale), tous les dons doivent être traités de la même façon (93 % des réponses). Ainsi, si des solutions faisant intervenir une rémunération étaient appliquées, 52% des gens pensent qu'elles devraient s'appliquer à aucun don et 41% à tous les dons. Seulement 4% sont favorables à la rémunération de certains dons comme les dons de plasma.

Une différence significative ($p < 0,01$) est observée entre les professionnels et les donateurs concernant l'application d'une solution de rémunération à tous les dons (respectivement 54% et 29%) ou à aucun don (respectivement 32% et 71%). Ceci met peut-être en évidence un attachement plus grand des donateurs vis à vis de la gratuité du don. Parmi les professionnels, cette différence est aussi significative ($p < 0,05$) entre les hémobiologistes et les pharmaciens. La même explication que précédemment pourrait être donnée (attachement plus grand des hémobiologistes vis à vis de la gratuité du don). Cependant, compte-tenu des résultats de la question 6, il ne s'agit peut-être que d'une mauvaise compréhension de la question.

Question 16 - Le fait que les produits sanguins stables (immunoglobulines, albumine, facteurs de coagulation...) soient devenus des médicaments aura une influence sur le plan de la qualité:

Les avis sur cette question sont partagés puisque 48% pensent que l'obtention par les produits sanguins stables du statut de médicaments aura une influence très grande ou assez grande sur la qualité des produits. Les professionnels sont plus nombreux que les donateurs à aller dans ce sens (61% contre 36%). En effet, les donateurs ont une méconnaissance des critères nécessaires à un produit pour avoir une A.M.M.. Parmi les professionnels, il y a une différence significative ($p < 0,01$) entre les pharmaciens (100%) et les professionnels (21%) sur l'impact joué par ce statut de médicament sur le plan de leur qualité. Ceci peut s'expliquer par le fait que les hémobiologistes n'ont plus le monopole de ces produits et que les pharmaciens ont une meilleure connaissance des procédures d'assurance qualité appliquées au niveau des laboratoires pharmaceutiques.

Question 17 - Le fait que les produits sanguins stables (immunoglobulines, albumine, facteurs de coagulation...) soient devenus des médicaments aura une influence sur le plan de la gratuité des dons:

Sur cette question, toutes les catégories sont d'accord à environ 60% pour dire que ce passage des produits sanguins stables dans la famille des médicaments n'aura que peu de conséquences sur la gratuité des dons. Cependant, 30% des personnes interrogées pensent, sans

doute au vu de ce qui s'est passé dans certains pays étrangers, que ce changement de statut peut avoir une influence assez ou très grande.

Question 18 - Quels systèmes pourraient allier une baisse des prix avec une meilleure sécurité virale (Choisissez les items que vous considérez comme les plus importants en les classant par ordre d'importance de 1 à 3)

Le meilleur système qui pourrait allier une baisse des prix avec une meilleure sécurité virale est la concurrence du L.F.B. avec les firmes étrangères, qui sont actuellement les seules à proposer cette classe de médicaments. L'ensemble des personnes interrogées ainsi que chaque groupe place cette réponse en premier. Les professionnels (Pharmaciens et hémobiologistes) placent en deuxième la concurrence qu'il pourrait y avoir entre associations à but non lucratif contrairement aux donneurs qui eux y préfèrent le monopole du L.F.B.. Il est sûr qu'un monopole n'est pas un système favorisant une baisse des coûts.

Question 19 - A votre avis, les dérogations prévues dans la loi concernant l'utilisation de produits issus de dons rémunérés sont:

En ce qui concerne l'utilisation en France de produits importés issus de dons rémunérés, 38% des personnes interrogées pensent que les dérogations de la loi sont mal ou assez mal définies contre 27% qui pensent le contraire. Un chiffre important est à noter; il s'agit du nombre élevé de personnes (23%) qui ignorent cette partie de la loi (100% des autres réponses). Il est vrai que ça ne représente qu'un article (art. L 670.4 de la loi du 4 janvier 1993). Une différence significative existe entre les donneurs et les professionnels (36% versus 11%, $p < 0,05$) ce qui n'est pas tout à fait anormal, compte-tenu que les professionnels sont confrontés très régulièrement aux exigences de la loi.

Question 20 - A votre avis, les dérogations concernant l'utilisation de produits issus de dons rémunérés peuvent-elles faire l'objet de dérives:

48% des personnes interrogées précisent que ces dérogations peuvent faire l'objet de dérives. Parmi les personnes qui pensent que les dérogations sont bien ou assez bien définies, 40% pensent qu'elles peuvent faire l'objet de dérives et 40% ne le pensent pas (20% de non réponses). Pour les autres (les dérogations sont mal ou assez mal définies), 76% pensent qu'il y aura des dérives et 19% ne le pensent pas (5% de non réponses). On voit donc que ce n'est pas parce que les dérogations sont bien définies qu'elles ne feront pas l'objet de dérives. entre les groupes, on s'aperçoit que les hémobiologistes sont plus conscient d'une dérive (71%) que les pharmaciens (36%). Les pharmaciens, habitués à faire respecter l'emploi des médicaments dans les indications prévues par l'A.M.M. pensent que les dérives sont plus faciles à contrôler.

Question 21 - si oui, lesquelles: (question ouverte)

Les dérives qui pourraient survenir sont des dérives vers les dons d'organes, une multiplicité des dons, une baisse des dons non-rémunérés, l'organisation de pénuries nationales pour permettre l'importation de ces produits et enfin la sous traitance des plasmas des pays sous développés.

Question 22 - Les conditions dans lesquelles ces dérogations sont acceptées vous paraissent-elles:

Sur cette question des produits importés issus de dons rémunérés, les réponses montrent le flou important de la loi (45%) alors que pour 18% des gens les conditions d'importation sont claires ou relativement claires. Ceci est vrai pour chaque catégorie étudiée.

Ceci correspond, en partie, aux résultats de la question 19 où la majorité des gens pensent que les dérogations sont mal ou assez mal définies. Peut-être que ces deux questions auraient pu être regroupées.

Question 23 - Face à l'arrivée de produits étrangers issus de dons rémunéré, considérez vous que la réforme du système transfusionnel français:

45% des gens pensent que la réforme du système transfusionnel a été plutôt ou très laxiste sur ces produits importés (sans différence entre les groupes) alors que 34% pensent le contraire. Les autres réponses sont toujours en relation avec le problème de la loi qui reste mal connue.

Question 24 - Pour faire face à cette arrivée de ces produits issus de dons rémunérés, quel(s) système(s) envisageriez-vous (question ouverte):

Afin de faire face à l'utilisation de ces produits importés, différents points ont Les professionnels penchent plutôt vers des contrôles très poussés de ces produits et de leur fabrication (audits, évaluation des dossiers techniques), des contraintes réglementaires, l'utilisation de produits issus des biotechnologies, des concurrences c. .cliniques.

Les donneurs sont plutôt pour la promotion du don non-rémunéré afin d'atteindre l'autosuffisance (envisagé aussi par les professionnels). Certains pensent qu'il faut laisser le système actuel et deux parlent de rémunérer le don en France.

Il faut cependant remarquer le nombre important de non réponse (50%) qui peut correspondre à une mauvaise compréhension de la question, une mauvaise connaissance de la loi mais aussi au fait que les gens n'approuvent pas ces importations sans réellement savoir comment les limiter.

Question 25 - Les dons du sang utilisés dans un but " non thérapeutique" (pour la recherche clinique) doivent ils être:

A cette question les résultats sont contraires à ce qui est actuellement en vigueur en France. En effet, dans le cadre de la loi Huriet les dons du sang des volontaires sains, faits pour études cliniques, peuvent être rémunérés. Les résultats montrent que 75% des personnes interrogées sont favorables à ce que ces dons soient soumis aux mêmes règles que ceux utilisés à des fins thérapeutiques et 13% disent qu'ils doivent être obligatoirement non-rémunérés. 7% seulement sont favorables à une rémunération.

Question 26

Voir 3.1- Population

Question 27 - Connaissez-vous la loi du 4 janvier 1993 sur la transfusion sanguine ?

Cette question sur la connaissance de la loi met en évidence une plus grande méconnaissance par les donneurs (36%) que par les professionnels (7%) ($p < 0,001$). Parmi les professionnels, les hémobiologistes la connaissent bien ou très bien à 100% alors que chez les pharmaciens, 14% la connaissent relativement ou très mal. Ceci est sans doute dû au fait que c'est pour eux une nouvelle activité qui ne date que de 18 mois.

Question 28 - Donnez-vous votre sang

Cette question ayant été mal posée (alors qu'elle avait été pré-questionnaire) a nécessité une réactualisation de ce tableau. poser la question "avez-vous donné ou donnez vous votre questionnaire était "Donnez-vous votre sang ?". Dans les réponses aux questionnaires, 6 donneurs ont répondu "jamais" en précisant la raison à la question 29. Il se trouve que ces personnes ont noté qu'elles ne donnaient plus pour des raisons de santé (hépatites) ou d'âge en rajoutant le rythme de don avec lequel ils donnaient.

J'ai ainsi pu redistribuer correctement ces donneurs dans le tableau ci-dessus. Malheureusement, pour les professionnels, 4 ont des problèmes de santé dont 3 sans précision (2 pharmaciens et 2 hémobiologistes). Cette question devient donc difficilement analysable. On voit quand même que les donneurs donnent plus régulièrement tous les 3 mois que les professionnels.

Question 29 - Pour quelles raisons ? (question ouverte)

Les raisons évoquées pour la motivation du don sont celles que l'on retrouve dans les différentes études réalisées jusque là, principalement la solidarité et l'altruisme et les convictions personnelles. Les réponses concernant l'âge et la santé découlent des problèmes posés par la question précédente. On peut aussi s'étonner des 32% de non réponses. Soit les personnes interrogées ont pensé que c'était évident, soit elles n'ont pas de raisons particulières.

Question 30 - Quels autres problèmes éthiques, selon vous, semblent se poser dans ce domaine ? (question ouverte)

On retrouve sur cette question un nombre élevé de non-réponses (66%). Les problèmes éthiques que l'on retrouve sont très variés et bien connus. Ils vont de la thérapie génique, des cultures cellulaires aux problèmes de religion en passant par le respect des donneurs et des receveurs et la commercialisation du corps humain. Certaines réponses sont moins courantes comme le respect des indications pour ces médicaments.

IV- Vérification des hypothèses

Sur les hypothèses de départ, les résultats sont dans l'ensemble en accord avec les hypothèses testées mais il existe des divergences sur certaines d'entre elles.

Connaissance de la loi

Les donateurs ont, en effet, une connaissance moins grande de la loi que les professionnels. D'après la question 27, 60% des donateurs connaissent bien ou très bien la loi contre 93% des professionnels ($p < 0,001$).

L'existence et les bénéfices des aspects économiques des dons du sang

Les résultats indiquent une différence significative entre les donateurs (50%) et les professionnels (82%) sur la question de l'origine de ces aspects économiques. Cependant, donateurs et professionnels pensent qu'ils sont peu ou pas bénéfiques.

La gratuité des dons (importance, définition)

Les donateurs sont en réalité autant favorables à la gratuité que les professionnels. La question 6 ne montre pas de différence entre les donateurs (96%) et les professionnels (93%). Ethiquement, les donateurs acceptent moins que les professionnels la vente de médicaments issus de dons non-rémunérés ($p < 0,01$). Malgré cela, 69% des personnes interrogées pensent que la loi a bien pris en compte la notion de gratuité des dons et qu'elle ne doit pas être modifiée. La rétribution du don au profit d'une association de donateurs semble ne pas être très intéressante (60%).

Par contre, en ce qui concerne la définition de la gratuité, les avis sont très partagés, que ce soit chez les donateurs que chez les professionnels. Par exemple, les demi-journées de congés sont acceptées par 29% des personnes interrogées alors qu'elle n'entre pas dans le cadre de la définition de l'O.M.S. Le passage des produits sanguins stables sous le régime des médicaments

Les donateurs ont une vision plus négative du passage des produits stables dans le monopole pharmaceutique que les professionnels. Pour les donateurs, ce passage aura peu d'influence sur la qualité des produits (53%) et peu d'influence sur la gratuité (64%). Pour les professionnels, les pourcentages sont respectivement de 32% et 57%.

Parmi les professionnels, les pharmaciens ont une opinion significativement différente de celle des hémobiologistes sur l'apport que ce changement de statut aura sur la qualité des produits.

Les importations de médicaments dérivés du sang issus de dons rémunérés

Les donateurs sont moins tolérants vis à vis de l'utilisation de M.D.S. importés issus de dons rémunérés que les professionnels. Ils sont plus nombreux (61% versus 43%) à penser que cela pourrait avoir une influence sur la gratuité. Un nombre important de non réponses des donateurs sur cette question (36%) est en liaison étroite avec le fait qu'ils connaissent moins bien la loi. Aucune différence n'apparaît sur la prise en compte de ces importations par la loi.

V Discussion

Après le grand bouleversement du système transfusionnel français des années 1985-1995, les donateurs et les professionnels restent persuadés que le meilleur système reste celui de la gratuité des dons. Ils sont d'accords pour dire que les aspects financiers de la transfusion sanguine existent, que ce soit dans le traitement des dons, la recherche sur la sécurité et le passage des M.D.S. dans le monopole pharmaceutique, mais qu'ils ne doivent pas remettre en cause la gratuité. L'analyse a pourtant montré à quel point il existe des divergences sur l'interprétation de la gratuité. Les dispositions du décret du 20 juillet 1994 [annexe 4] fixant les règles du bénévolat semblent mal connues puisque 29% des personnes interrogées pensent qu'il est normal d'avoir une demi-journée de congé ou plus. Ce décret, s'il précise clairement que la collation et le remboursement des frais de transport est autorisée, il prohibe un grand nombre de dédommagement (ex. le paiement en espèces, les bons d'achat, les coupons de réduction) mais autorise "la remise au donneur de marques de reconnaissance". Ceci permet de laisser une certaine marge de manoeuvre pour autoriser des dédommagements. Finalement, on peut se poser la question de savoir à quoi sont destinés ces dédommagements. Correspondent-ils à un remerciement des donateurs pour leur don, à un appel à leur générosité pour leur prochain don ou à un appel au non-donneurs. Si les donateurs donnent par altruisme, ont-ils vraiment besoin d'une marque de reconnaissance (le don n'est-il pas à lui seul une marque de reconnaissance ?) et si les donateurs ne donnent pas, leur offrir un "cadeau" ne revient-il pas à une rémunération indirecte ? Finalement, il semble, au vu des résultats de ce questionnaire et de l'analyse des décrets que l'on clame haut et fort que le don du sang est gratuit en France et que tous les principes éthiques sont respectés tout en autorisant un certain nombre de dédommagement. Bien évidemment, la seule raison de ce difficile "double langage" est le besoin en sang et l'auto-insuffisance en sang pour la fabrication des M.D.S.. Supprimer tout dédommagement impliquerait une baisse des dons évidente (avec risque d'une auto-insuffisance en P.S.L.) et reviendrait à augmenter les importations de M.D.S. issus de dons réellement rémunérés.

En raison d'une insuffisance des dons en France, nous avons vu dans la première partie que nous sommes obligés d'importer des M.D.S. venant de pays où il existe un système de dons rémunérés. Actuellement en France, le L.F.B. a le monopole de la fabrication des M.D.S. Cependant, certains M.D.S. utilisés en thérapeutiques, sont principalement fournis par 3 laboratoires pharmaceutiques (Immuno, Baxter, Sandoz). Ce sont soit des M.D.S. que le L.F.B. ne peut pas fabriquer (ex. l'Endobuline) soit des M.D.S. concurrents de ceux du L.F.B. (ex. immunoglobulines polyvalentes). Ces médicaments bénéficient soit d'une A.M.M., c'est à dire qu'ils sont commercialisés, soit d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (A.T.U.) de cohorte, c'est à dire que les laboratoires ont déposé un dossier d'A.M.M. mais qu'en attendant, ils peuvent être utilisés. L'analyse des résultats montre que pour les personnes interrogées ce système actuel est celui qui peut le mieux entraîner une diminution des prix des M.D.S. et améliorer la qualité des produits. En effet, on s'aperçoit que chaque laboratoire propose des procédures particulières dans l'amélioration de cette qualité, certains réalisant des mises en quarantaine, d'autres de nouveaux tests d'inactivation virale. Pour les donateurs, 53% pensent que le passage des médicaments dans le monopole n'aura que peu d'influence sur la qualité (seulement 32% des professionnels sont du même avis). Il est quand même logique de penser que pour pouvoir obtenir des A.M.M., les laboratoires proposeront des produits avec une qualité et une sécurité virale croissante. L'Agence du Médicament est aussi là pour veiller aux applications des bonnes pratiques de fabrication et l'origine du plasma ayant permis la fabrication des M.D.S. est un point important pour l'obtention des A.M.M..

Afin d'être en conformité avec la loi et l'éthique française, certains laboratoires ont réalisé un double système de collecte l'un gratuit et l'autre rémunéré. On voit ainsi apparaître sur le marché pharmaceutique français des M.D.S. venant de l'étranger, issus de dons non-rémunérés et fabriqués par l'industrie pharmaceutique. Cependant, nous ne sommes plus ici dans un système de non-profit. Sur le sujet des importations, cette étude montre que 23% des personnes interrogées ignorent l'article de la loi autorisant dans certaines conditions l'importation de M.D.S., chiffre plus important pour les donateurs que pour les professionnels.

Enfin, la loi Huriet-Sérusclat du 20 décembre 1988 sur la protection des personnes qui se prêtent aux recherches biomédicales semble être en contradiction avec celle sur la non commercialisation du corps humain; ceci notamment dans le cadre des expérimentations sans finalité thérapeutique directe (ex. dons du sang faits par les volontaires sains). En effet, ces volontaires sont soumis à deux lois, la

loi Huriet qui autorise les indemnités (montant maximal 20 000 F) des volontaires sains (art. L 209-15) dans ces études sans bénéfice individuel direct et la loi du 4 janvier 1993 (et son décret du 20 juillet 1994) qui précise que le don du sang ne doit être soumis à aucune rémunération). Jean Bernard [5] précise que la gratuité est fondamentale : "ces règles essentielles ont malheureusement été enfreintes ces dernières années par des organismes officiels qui ont accepté de rémunérer les volontaires. L'attrait du gain devient le motif unique du soi-disant volontaire". Le développement des biotechnologies (permettant actuellement la synthèse du facteur VIII et l'albumine), qui éliminent le risque de transmission virale, est attendu avec impatience et réglera sans aucun doute un certain nombre de problèmes soulevés ici.

VI- Autocritique

Durant la réalisation de cette étude, je me suis aperçu de quelques imperfections. Les appels téléphoniques reçus de la part de quelques associations de donneurs m'ont fait réfléchir sur les démarches que j'aurais pu mener pour les éviter. Peut-être aurais-je du prévenir à l'avance certaines instances nationales, comme la Fédération Nationale de la Transfusion Sanguine, l'Institut National de la Transfusion Sanguine, le syndicat des hémobiologistes et des pharmaciens, qu'une étude allait être menée auprès des personnes qu'ils représentent.

Ensuite, lors de l'analyse des résultats, je me suis aperçu que certaines questions avaient été mal posées. C'est pourquoi, en discutant de ce problème, avec mon directeur de mémoire, je me suis rendu compte que je n'avais pas bien choisi la population test pour le pré-questionnaire. En effet, les personnes à qui j'ai soumis mon questionnaire étaient des externes, des internes, des préparateurs en pharmacie ainsi qu'un pharmacien assistant du service de pharmacie de l'Hôtel-Dieu dans lequel je travaille. Ces personnes ne correspondaient pas à un échantillon représentatif de la population qui avait été déterminée pour répondre au questionnaire final. Les personnes interrogées pour le pré-questionnaire ne connaissaient que trop peu la loi pour pouvoir répondre à plusieurs questions la concernant, notamment celles sur les médicaments importés. Ce choix a été fait d'une part par méconnaissance du type de population test à choisir et d'autre part pour des raisons pratiques. Parmi les questions mal posées. Aux questions 4 et 5, peut-être aurait-il fallu faire intervenir la notion de profit. Aux questions 7 et 8, le terme de sécurité aurait pu être remplacé par sécurité virale pour bien le différencier du terme de qualité. Compte-tenu de l'important problème soulevé par la définition de la gratuité, une seule question n'était sans doute pas suffisante pour en faire le tour. Pour les questions sur les dérogations permettant d'importer et d'utiliser des M.D.S. issus de dons rémunérés, j'aurais pu préciser les termes de l'article de loi. A la question 25, j'aurais pu soit rajouter d'autres items de choix pour éviter les doubles réponses entre la première et la troisième, soit en faire une question à choix multiples. La question 28 est bien entendu très mal posée puisqu'il fallait demander "donnez-vous ou avez vous donné votre sang..."

Peut-être ai-je aussi sous-estimé le nombre de personnes qui répondraient au questionnaire. En séparant un des deux groupes (professionnels) en deux et en donnant le choix entre 5 réponses en moyenne par question, les effectifs se sont avérés souvent faibles pour effectuer des tests statistiques (notamment entre les hémobiologistes et les pharmaciens). J'ai ainsi dû regrouper certaines réponses. Les quatre choix qui avaient été proposés ont été regroupés pour ne faire plus que 2 choix lors de l'analyse.

CONCLUSION

Le système transfusionnel français rentre dans un marché économique surtout en ce qui concerne les médicaments dérivés du sang. Ceci est une remise en cause des principes qui, jusqu'à présent, régalaient ce système. Cette étude montre que la gratuité, prônée par de nombreuses personnes, est cependant un principe qui reste flou malgré le décret en vigueur (surtout dans le terme de "dédommagement possible"). Il existe donc dans la société française un double langage qui consiste d'un côté à dire haut et fort que le don du sang est complètement gratuit et d'un autre côté à autoriser des dédommagements qui correspondent quelquefois à des rémunérations indirectes. Il va être important de faire un choix afin que l'avenir du système transfusionnel français se passe dans des conditions plus transparentes. Si on dit que le système du don est totalement gratuit, il faudra trouver des solutions très efficaces dans le recrutement des donneurs pour être autosuffisant et on interdit les importations de M.D.S. issus de dons rémunérés (importation de plus en plus nombreuses). Dans ce cas, les principes éthiques seront complètement respectés. Si on autorise des rémunérations indirectes (ou directes), il faudra mettre en place des procédures d'assurance qualité drastique (au niveau de la sélection des donneurs, de la fabrication des médicaments). L'impact de la gratuité sur la qualité semble avoir un intérêt certain bien que les industriels, grâce au développement de procédures d'assurance qualité et d'une sélection de donneurs) remet en cause cet impact.

Tout en sachant qu'il ne faut pas perdre de vue que c'est, avant tout, un problème éthique et de santé publique et qu'il doit sans doute se résoudre au niveau européen, l'étude de ce choix pourra faire l'objet d'un travail futur.

ANNEXE 1

Questionnaire de l'enquête

Université René Descartes - Laboratoire d'Ethique Médicale

Cette enquête est strictement anonyme.

Pour la plupart des questions il vous suffit de répondre en faisant une croix et une seule dans le carré correspondant à la réponse de votre choix.

Pour certaines questions, un classement des items par ordre d'importance de 1 à 3 vous est demandé. Dans ce cas, vous devrez attribuer à l'item qui vous paraît le plus important le chiffre 1 et ainsi de suite.

Merci d'y répondre avec précision et sincérité.

1> Considérez-vous que les aspects financiers de la transfusion sanguine

- Ont toujours existé
- Sont apparus avec l'affaire du sang contaminé
- Sont apparus lorsque les produits sanguins stables sont devenus des médicaments

2> Selon vous, ces aspects financiers sont

- Très bénéfiques
- Assez bénéfiques
- Peu bénéfiques
- Pas bénéfiques

3> Dans lesquels de ces items les aspects financiers sont les plus présents ? (choisissez trois items que vous classerez par ordre d'importance de 1 à 3):

- Le don en lui même
- Le traitement des dons
- La recherche sur la sécurité des produits ou des médicaments
- Le recrutement des donneurs
- Le passage des produits sanguins stables dans le monopole pharmaceutique
- Autre réponse (préciser)

4> Le fait que l'on vende des médicaments ou autres produits issus de dons non-rémunérés est, pour la société, éthiquement

- Tout à fait acceptable
- Relativement acceptable
- Relativement inacceptable
- Tout à fait inacceptable
- Autre réponse (préciser)

5> Le fait que l'on vende des médicaments ou autres produits issus de dons non-rémunérés est, pour l'individu, éthiquement

- Tout à fait acceptable
- Relativement acceptable
- Relativement inacceptable
- Tout à fait inacceptable
- Autre réponse (préciser)

6> Vis à vis du principe de gratuité des dons du sang vous êtes

- Très favorable
- Favorable
- Opposé
- Tout à fait opposé

7> Quels sont selon vous les avantages de la gratuité des dons (choisissez les trois items que vous considérez comme les plus importants en les classant par ordre d'importance de 1 à 3):

- q Meilleure sécurité des produits
- q Meilleure qualité des produits
- q Respect des principes éthiques
- q Fidélisation des donateurs
- q Désintéressement
- q Autre réponse (préciser)

8> Quels sont selon vous les avantages de la rémunération des dons (choisissez les trois items que vous considérez comme les plus importants en les classant par ordre d'importance de 1 à 3):

- q Meilleure sécurité des produits
- q Meilleure qualité des produits
- q Augmentation du nombre de dons
- q Fidélisation des donateurs
- q Argent disponible pour les associations de donateurs
- q Autre réponse (préciser)

9> Parmi les formes de dédommagement suivantes, lesquelles sont compatibles avec la gratuité du don ? (plusieurs réponses possibles)

- q Collation
- q Remboursement des frais de transport
- q Demi-journée de congé
- q 1 jour ou plus de congé
- q Autre réponse (préciser)

10> L'arrivée sur le marché français de médicaments dérivés du sang issus de pays étrangers (parfois issus de dons rémunérés) risque-t-elle d'entraîner une remise en cause du principe de gratuité des dons en France ?

- q Oui
- q Non

11> En ce qui concerne la gratuité des dons, considérez vous que la réforme du système transfusionnel français:

- q L'a bien pris en compte
- q A été relativement laxiste
- q A été trop laxiste
- q Autre réponse (préciser)

12> Pensez-vous que sur ce sujet, la loi doit:

- q Etre modifiée
- q Rester en l'état
- q Autre réponse (préciser)

13> Si vous pensez qu'elle doit être modifiée, précisez dans quel sens:

- q
- q
- q

14> Certains pays rétribuent le don (l'hôpital paie l'association des donateurs) et non le donneur. Que pensez vous de ce système ?

- q Très intéressant
- q Intéressant
- q Peu intéressant
- q Pas du tout intéressant
- q Autre réponse (préciser)

15> Si des solutions faisant intervenir une rémunération étaient envisagées, devraient-elles s'appliquer:

- q A tous les dons,
- q A certains dons (dons de plasma..)
- q A aucun don
- q Autre réponse (préciser)

16> Le fait que les produits sanguins stables (immunoglobulines, albumine, facteurs de coagulation...) soient devenus des médicaments aura une influence sur le plan de la qualité:

- q Très grande
- q Assez grande
- q Négligeable
- q Nulle
- q Sans opinion

17> Le fait que les produits sanguins stables (immunoglobulines, albumine, facteurs de coagulation...) soient devenus des médicaments aura une influence sur le plan de la gratuité des dons:

- q Très grande
- q Assez grande
- q Négligeable
- q Nulle
- q Sans opinion

18> Quels systèmes pourraient allier une baisse des prix avec une meilleure sécurité virale (choisissez les items que vous considérez comme les plus importants en les classant par ordre d'importance):

- q Monopole du Laboratoire Français du Fractionnement
- q Concurrence entre associations à but non lucratif
- q Concurrence avec les firmes étrangères
- q Autre réponse (préciser)

19> A votre avis, les dérogations prévues dans la loi concernant l'utilisation de produits issus de dons rémunérés sont:

- q Bien définies
- q Assez bien définies
- q Assez mal définies
- q Mal définies
- q Autre réponse (préciser)

20> A votre avis, les dérogations concernant l'utilisation de produits issus de dons rémunérés peuvent elles faire l'objet de dérives:

- q Oui
- q Non
- q Autre réponse (préciser)

21> Si oui, lesquelles

- q
- q

22> Les conditions dans lesquelles ces dérogations sont acceptées vous paraissent-elles:

- q Très claires
- q Claires
- q Peu claires
- q Pas claires
- q Autre réponse (préciser)

23> Face à l'arrivée de produits étrangers issus de dons rémunérés, considérez vous que la réforme du système transfusionnel français:

- q L'a bien pris en compte
- q A été plutôt laxiste
- q A été très laxiste
- q Autre réponse (préciser)

24> Afin de faire face à cette arrivée de produits étrangers issus de dons rémunérés, quel(s) système(s) envisageriez-vous:

- q
- q
- q

25> Les dons du sang utilisés dans un but "non thérapeutique" (pour la recherche clinique) doivent ils être:

- q Soumis aux même règles que ceux utilisés à des fins thérapeutiques
- q Obligatoirement rémunérés
- q Obligatoirement non-rémunérés
- q Autre réponse (préciser)

Questions " personnelles"

26> Dans quelle catégorie vous situez vous

- q Hémobiologiste
- q Pharmacien
- q Responsable d'une association de donneurs

27> Connaissez-vous la loi du 4 janvier 1993 sur la transfusion sanguine ?

- q Très bien
- q Relativement bien
- q Relativement mal
- q Très mal
- q Pas du tout

28> Donnez-vous votre sang ?

- q Régulièrement tous les 3 mois
- q Régulièrement tous les 6 mois O Régulièrement tous les ans
- q Irrégulièrement
- q Jamais

29> Pour quelles raisons?

- q
- q
- q

30> Quels autres problèmes éthiques, selon vous, semblent se poser dans ce domaine ?

- q
- q
- q

ANNEXE II- Directives européennes et médicaments

- Directive n° 65/65/CEE du conseil du 26 janvier 1965

Réglementation des médicaments (à usage humain) dans la Communauté européenne

- Directive N° 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 (J.O.C.E, n° L. 147. du 9 juin 1975).

- Deuxième directive du Conseil (75/319/CEE) du 20 mai 1975, Concernant le rapprochement des dispositions législatives réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques (J. O. C. E. n L. 147 du 9 juin 1975)

- Directive n° 89/381/CEE du 14 Juin 1989 élargissant le champ d'application des directives 65/65/CEE et 75/319/CEE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques, et prévoyant des dispositions spéciales pour les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains (J.O.C.E. du 28 juin 1989)

Réglementation des médicaments (à usage humain) dans la Communauté européenne

Directive [n° 65/65] du Conseil du 26 janvier 1965,

Concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques. - V. *infra*, Dir. n 92/73/C. E. E. du Conseil du 22 sept. 1992.

Chapitre Ier.-Définitions et champ d'application

Art. Ier. 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.

chimique, telle que:

les éléments, matières chimiques naturelles et les produits chimiques de transformation et de synthèse.

4. *Formule magistrale:*

(Dir 89/341/CEE du 3 mai 1989) "Tout médicament préparé en pharmacie selon une prescription destinée à un malade déterminé".

5. *Formule officinale*

(Dir: 89/341 du 3 mai 1989). "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.** (Dir 89/341/ CEE du 3 mai 1989) I. 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.

Chapitre II. - Autorisation de mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques

Art. .3. Dir 93/39 du 14 juin 1993. Art. 1er) Aucun médicament ne peut être mis sur le marché d'un Etat membre sans qu'une autorisation de mise sur le marché n'ait été délivrée par l'autorité compétente de cet Etat membre. conformément à la présente directive, ou qu'une autorisation n'ait été délivrée conformément au règlement (C E E) n 2309/93 du Conseil, du 22 juillet 1993, établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une agence européenne pour l'évaluation des médicaments (J. O. C. E. n° I. 214 du 24 août 1993, p. I).

Les dispositions de la présente directive n'affectent pas les compétences des autorités des Etats membres, ni en matière de fixation des prix des médicaments ni en ce qui concerne leur inclusion dans le champ d'application des systèmes nationaux d'assurance maladie, sur la base de conditions sanitaires, économiques et sociales.

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. (Dir 93/39 du 14 juin 1993. art. 1er-2) "La personne responsable de la mise sur le marché du médicament doit être établie dans la Communauté. En ce qui concerne les médicaments autorisés à la date de mise en application de la présente directive l'Etat membre applique, s'il y a lieu, cette disposition à l'occasion du renouvellement qui quinquennal de l'autorisation de mise sur le marché prévue à l'article 10. "

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 de la spécialité (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 de la spécialité 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. (dir.93/39 du 14 juin 1993, art. 1er-3) "Posologie, forme pharmaceutique, méthode et voie d'administration et durée présumée de stabilité

" S'il y a lieu, explications sur les mesures de précaution et de sécurité à prendre lors du stockage du médicament, de son administration au patient et de l'élimination des déchets, ainsi qu'indication des risques potentiels que le médicament pourrait présenter pour l'environnement. "

7 (Dir 75/319/CEE du 20 mai 1975. art. 35) "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. (Dir. 87/21 du 22 déc. 1986) , "Résultat des essais:

-physico-chimiques, biologiques ou micro-biologiques:

-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 la spécialité pharmaceutique 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 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:

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 de la spécialité pharmaceutique sont d'un usage médical bien établi et présentent une efficacité reconnue ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité;

iii) soit que la spécialité pharmaceutique 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 (.J. O. C. E. n L 147 du 9 juin 1975, p. 13) 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 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/ou cliniques appropriés doivent être fournis.

b) 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.

9.(Dir. 83/570 du 26 oct. 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. (Dir. 93/39 du 14 juin 1993, art. 1er-3) " Une copie de toute autorisation de mise sur le marché obtenue pour ce médicament dans un autre Etat membre ou dans un pays tiers, avec la liste des Etats membres où la demande d'autorisation soumise en conformité avec cette directive est à l'examen; une copie du résumé des caractéristiques du produit proposé par le demandeur en vertu de l'article 4 bis ou approuvé par l'autorité compétente de l'Etat membre en vertu de l'article 4 ter; une copie de la notice proposée conformément à l'article 6 de la directive 92/27/CEE ou approuvée par l'autorité compétente de l'Etat membre conformément à l'article 10 de cette même directive; les détails de toute décision de refus d'autorisation, que ce soit dans la Communauté ou dans un pays tiers, et les motifs de cette décision.

" Cette information doit être mise à jour régulièrement."

Art. 4 bis. (Dir. 83/570 du 26 oct 1983) Le résumé des caractéristiques du produit, visé à l'article 4 deuxième alinéa point 9, comporte les renseignements suivants:

I. dénomination de la spécialité;

2. composition qualitative et quantitative en principes actifs, en 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 ou, 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 est ouvert pour la première fois,
 - 6.3. précautions particulières de conservation,
 - 6.4. nature et contenu du récipient,
 - 6.5. nom ou raison sociale et domicile ou siège social du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.
 - 6.6. (Dir. 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. (Dir 93/39 du 14 juin 1993, art. 1er-4) Quand une autorisation de mise sur le marché est délivrée en vertu de l'article 3, l'autorité compétente de l'Etat membre concerné informe la personne responsable de la mise sur le marché du médicament qu'elle approuve le résumé des caractéristiques du produit. L'autorité compétente doit prendre toutes les mesures nécessaires pour assurer que les informations contenues dans le résumé sont conformes à celles acceptées lors de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché ou ultérieurement. L'autorité compétente envoie à l'agence européenne pour l'évaluation des médicaments une copie de l'autorisation accompagnée du résumé des caractéristiques du produit visé à l'article 4 bis.

" De plus, l'autorité compétente rédige un rapport d'évaluation et des commentaires sur le dossier quant aux résultats des essais analytiques, pharmaco-toxicologiques et cliniques du médicament concerné. Le rapport d'évaluation est à mettre à jour dès que de nouvelles informations qui s'avèrent importantes pour l'évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du médicament deviennent disponibles. "

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 la spécialité est nocive dans les conditions normales d'emploi, ou que l'effet thérapeutique de la spécialité fait défaut ou est insuffisamment justifié par le demandeur, ou que la spécialité 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, (Dir 93/39 du 14 juin 1993, art. 1er-5) La présente directive n'affecte pas l'application des législations nationales interdisant ou limitant la vente, la fourniture ou l'utilisation de médicaments à visée anticonceptionnelle ou abortive. Les Etats membres sont tenus de communiquer à la Commission les législations nationales concernées.

Art. 7. (*Dir 93/39 du 14 juin 1993, art. 1er-6*) I. Les Etats membres prennent toutes les 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 deux cent dix jours à compter de la présentation d'une demande valide.

2. Lorsqu'un Etat membre note qu'une demande d'autorisation présentée après le 1er janvier 1995 est déjà activement examinée dans un autre Etat membre en ce qui concerne le médicament, l'Etat membre concerné peut décider de suspendre l'examen détaillé de la demande dans l'attente du rapport d'évaluation établi par l'autre Etat membre conformément à l'article 4 ter

L'Etat membre concerné informe l'autre Etat membre et le demandeur de sa décision de suspendre l'examen détaillé de la demande en question. Dès que l'autre Etat membre a terminé l'examen de la demande et pris une décision, il fait parvenir une copie de son rapport d'évaluation à l'Etat membre concerné.

Dans les quatre-vingt-dix jours suivant la réception du rapport d'évaluation, l'Etat membre concerné reconnaît la décision de l'autre Etat membre et le résumé des caractéristiques du produit approuvé par celui-ci ou, s'il considère qu'il y a des raisons de penser que l'autorisation du médicament concerné peut présenter un risque pour la santé publique (V Nota), il applique les procédures prévues aux articles 10 à 14 de la directive 75/319/CEE.

NOTA. -L'expression "risque pour la santé publique" "" risque la qualité la sécurité et l'efficacité du médicament.

Art. 7bis. (*Dir. 93/39 du 14 juin 1993, art. 1er-7*) A compter du 1er janvier 1998, lorsqu'un Etat membre est informé, en vertu de l'article 4 deuxième alinéa point II, qu'un autre Etat membre a autorisé un médicament qui fait l'objet d'une demande d'autorisation dans l'Etat membre concerné, il demande immédiatement à l'autorité de l'Etat membre qui a octroyé l'autorisation de lui faire parvenir le rapport d'évaluation visé à l'article 4 ter deuxième alinéa.

Dans un délai de quatre-vingt-dix jours suivant la réception du rapport d'évaluation, l'Etat membre concerné reconnaît la décision de l'autre Etat membre et le résumé des caractéristiques du produit approuvé par celui-ci ou, s'il considère qu'il y a des raisons de penser que l'autorisation du médicament concerné peut présenter un risque pour la santé publique (V Nota), il applique les procédures prévues aux articles 10 à 14 de la directive 75/319/CEE.

NOTA. -L'Expression "risque pour la .santé publique " vise la qualité, la .sécurité et l'efficacité du médicament

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. (*Dir 93/39 du 14 juin 1993, art. 1er-8*) Après la délivrance d'une autorisation, la personne responsable de la mise sur le marché du médicament doit, pour ce qui est des méthodes de préparation et de contrôle mentionnées à l'article 4 paragraphe 2 points 4 et 7, tenir compte des progrès techniques et scientifiques, et introduire tous les changements nécessaires pour que ce médicament soit fabriqué et contrôlé selon des méthodes scientifiques généralement acceptées. Ces modifications sont soumises à l'approbation de l'autorité compétente de l'Etat membre concerné.

Art. 10. (*Dir 93/39 du 14 juin 1993, art. 1er-9*) I. L'autorisation est valable pour cinq ans et renouvelable par périodes de cinq ans, sur demande introduite par le titulaire au moins trois mois avant la date d'expiration, après examen par l'autorité compétente d'un dossier reprenant notamment l'état des données de la pharmacovigilance et les autres informations pertinentes pour la surveillance du médicament.

2. Dans des circonstances exceptionnelles et après consultation du demandeur, une autorisation peut être soumise à certaines obligations spécifiques, visant à:

- procéder à des études complémentaires après l'obtention de l'autorisation
- notifier les effets indésirables du médicament.

Ces décisions exceptionnelles ne peuvent être adoptées que pour des raisons objectives et vérifiables et doivent reposer sur l'un des motifs visés à la quatrième partie point G de l'annexe de la directive 75/318/CEE.

Chapitre III.-*Suspension et retrait de l'autorisation de mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques.*

Art. II. Les autorités compétentes des Etats membres suspendent ou retirent l'autorisation de mise sur le marché lorsqu'il apparaît que la spécialité pharmaceutique est nocive dans les conditions normales d'emploi ou que l'effet thérapeutique fait défaut ou enfin que la spécialité n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée. L'effet thérapeutique fait défaut lorsqu'il est établi que la spécialité pharmaceutique ne permet pas d'obtenir de résultats thérapeutiques.

(Dir 83/570 du 26 oct. 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 l'article 8 de la présente directive ou à l'article 27 de la directive 75/319/CEE du Conseil du 20 mai 1975, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques n'ont pas été effectués".

Art. 12. Toute décision prise aux termes des articles 5, 6 et II 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 spécialités pharmaceutiques.*

Art. 13. Les récipients et les emballages extérieurs des spécialités pharmaceutiques doivent porter les indications suivantes:

1. (Dir. 83/570 du 26 oct. 1983) "Dénomination de la spécialité 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 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. (Dir 83/570 du 26 oct. 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. (Dir 83/570 du 26 oct. 1983) "La date de péremption en clair. "

8. Les précautions particulières de conservation, 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.

9. (Dir: 89/341 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, 1^{er} 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,
- (Dir. 89t34 l 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. Abrogé (*Dir 87/21* du 22 déc. 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, 1^{er} alinéa, points 6, 7 et 8, doivent être rédigées sur l'emballage extérieur et sur le récipient des spécialités pharmaceutiques 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.-*Délai prorogé jusqu'au 31 déc 1966 (Dir. 66/454/CEE du 28 juill 1966).*

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. (*Dir 75/319/CEE du 20 mai 1975, art. 37*) La réglementation prévue par la présente directive sera progressivement appliquée aux spécialités ayant reçu l'autorisation de mise sur le marché en vertu des dispositions antérieures, dans les délais et les conditions prévus 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.

Directive du Conseil (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 (J.O.C.E, n° L. 147. du 9 juin 1975).

Art. 1er. 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. - *Annexe modifiée par Dir n° 83/570/CEE du 26 oct. 1983, art. 2 (J. O. C.E. L 332 du 28 nov. 1983). Dir n° 87/19/CEE du 22 déc. 1986, art. 1er (J. O. C. E. L 15 du 17 janv. 1987. p. 31) et Dir n° 91/507/CEE du 19 juill. 1991 (J. O. C. F.. n° L. 270), p. 32).*

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 spécialités pharmaceutiques.

Art. 2 bis. (*Dir 87/19 du 22 dec. 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. (*Dir. 22 déc. 1986; Dir. 93/39 du 14 juin 1993, art. 2*) I. Il est institué un comité permanent des médicaments à usage humain pour l'adaptation au progrès technique des directives visant à l'élimination des entraves techniques aux échanges dans le secteur des spécialités pharmaceutiques, 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. (*Dir 22 déc. 1986*) I. 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.

NOTA.-Les Etats membres prennent les mesures nécessaires pour se conformer à la présente directive avant 11er juillet 1987. Ils en informent immédiatement la Commission (Dir 87/19 du 22 déc. 1986, art 2).

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

Art. 4. Les Etats membres sont destinataires de la présente directive.

**Deuxième directive du Conseil (75/319/CEE) du 20 mai 1975,
Concernant le rapprochement des dispositions législatives réglementaires et
administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques (J. O. C. E. n L. 147
du 9 juin 1975)**

Chapitre Ier. - *Demande d'autorisation de mise sur le marché*

Art. 1er. Les Etats membres prennent toutes les dispositions utiles pour que les documents et renseignements énumérés à l'article 4 deuxième alinéa points 7 et 8 de la directive 65/65/CEE soient établis par des experts possédant les qualifications techniques ou professionnelles nécessaires avant d'être présentés aux autorités compétentes. Ces documents et renseignements sont signés par ces experts.

Art. 2. Selon leurs qualifications le rôle des experts est:

- a) de procéder aux travaux relevant de leur discipline (analyse pharmacologie et sciences expérimentales analogues clinique) et de décrire objectivement les résultats obtenus (qualitatifs et quantitatifs),
 - b) de décrire les constatations qu'ils ont faites conformément à la directive 75/318/CEE du Conseil du 2 mai 1975 relative au rapprochement des législations des Etats membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et clinique en matière d'essais des spécialités pharmaceutiques et de dire notamment:
 - pour l'analyste si le produit est conforme à la composition déclarée en fournissant toute justification sur les méthodes de contrôle qui seront utilisées par le fabricant
 - Pour le pharmacologue ou le spécialiste ayant une compétence expérimentale analogue, quelle est la toxicité du produit et quelles sont les propriétés pharmacologiques constatées.
 - pour le clinicien, s'il a pu retrouver sur les personnes traitées avec le produit les effets correspondant aux renseignements donnés par le demandeur en application de l'article 4 de la directive 65/65/CEE, si le produit est bien toléré, quelle posologie il conseille et quels sont les éventuels contre-indications et effets secondaires,
 - c) de justifier le recours éventuel à la documentation bibliographique visée à l'article 4 deuxième alinéa point 8 sous a) et b) de la directive prévues par la directive 75/318/CEE.
- Les rapports détaillés des experts font partie du dossier que le demandeur présente aux autorités compétentes.

Art. 3. En cas de non respect de l'article 2 de la présente directive, l'article 5 deuxième alinéa de la directive 65/65/CEE est applicable

Chapitre II. - *Instruction de la demande d'autorisation de mise sur le marché.*

Art. 4. Pour instruire la demande présentée en vertu de l'article 4 de la directive 65/65/CEE les autorités compétentes des Etats membres

- a) doivent vérifier la conformité à l'article 4 précité du dossier présenté et examiner si les conditions de délivrance de l'autorisation de mise sur le marché sont remplies;
- b) (*Dir. 89/341 du 3 mai 1989*) " peuvent soumettre le médicament ses matières premières et si nécessaire ses produits intermédiaires ou autres composants au contrôle d'un laboratoire d'Etat ou d'un laboratoire désigné à cet effet pour s'assurer que les méthodes de contrôle utilisées par le fabricant et décrites dans le dossier conformément à l'article 4 deuxième alinéa paragraphe 7 de la directive 65/65/CEE sont satisfaisantes "
- c) peuvent le cas échéant exiger du demandeur qu'il complète le dossier en ce qui concerne les éléments visés à l'article 4 deuxième alinéa de la directive 65/65/CEE. Lorsque les autorités compétentes se prévalent de cette faculté les délais prévus à l'article 7 de ladite directive sont suspendus jusqu'à ce que les données complémentaires requises aient été fournies. De même ces délais sont suspendus du temps laissé le cas échéant au demandeur pour s'expliquer oralement ou par écrit.

Art. 5. Les Etats membres prennent toutes les dispositions utiles afin que:

- a) les autorités compétentes vérifient que les fabricants et les importateurs de spécialités pharmaceutiques en provenance de pays tiers sont en mesure de réaliser la fabrication dans le respect des indications fournies en application de l'article 4 deuxième alinéa point 4 de la directive 65/65/CEE et/ou d'effectuer les contrôles suivant les méthodes décrites dans le dossier conformément à l'article 4 deuxième alinéa point 7 de ladite directive;
- b) les autorités compétentes puissent autoriser les fabricants et les importateurs de spécialités pharmaceutiques en provenance de pays tiers, dans des cas exceptionnels et justifiés, à faire effectuer par des tiers certaines phases de la fabrication et/ou certains des contrôles prévus sous a); dans ce cas, les vérifications des autorités compétentes s'effectuent également dans l'établissement désigné.

Art. 6. Lorsqu'une notice est jointe au conditionnement d'une spécialité pharmaceutique, les Etats membres prennent toutes les mesures utiles pour que la notice ne concerne que cette spécialité. Toutes les indications figurant dans la notice doivent être conformes aux renseignements et documents fournis en vertu de l'article 4 de la directive 65/65/CEE et être approuvées par les autorités compétentes.

La notice doit comporter au moins les indications suivantes:

- a) nom et domicile ou raison sociale et domicile ou siège social du responsable de la mise sur le marché et, le cas échéant, du fabricant;
- b) dénomination et composition qualitative et quantitative de la spécialité pharmaceutique en principes actifs.

Les dénominations communes internationales recommandées par l'Organisation mondiale de la santé doivent être employées chaque fois que ces dénominations existent;

c) sauf décision contraire des autorités compétentes:

- indications thérapeutiques,
- contre-indications, effets secondaires et précautions particulières d'emploi.

Les indications et décisions prévues aux premier et deuxième tirets doivent tenir compte des résultats des essais cliniques et pharmacologiques prévus à l'article 4 deuxième alinéa point 8 de la directive 65/65/CEE ainsi que, pour les indications visées au deuxième tiret, de l'expérience acquise lors de l'emploi de la spécialité pharmaceutique après la commercialisation

d) toute indication relative à l'utilisation de la spécialité pharmaceutique (mode et voie d'administration, durée du traitement lorsqu'elle doit être limitée, posologie usuelle);

e) précautions particulières de conservation s'il y a lieu.

(Dir 89/341 du 3 mai 1989) "L'inclusion d'une notice dans le conditionnement des médicaments est obligatoire sauf si toute l'information exigée par le présent article figure directement sur le récipient et les emballages extérieurs".

Les Etats membres peuvent exiger qu'une notice soit jointe au conditionnement de la spécialité pharmaceutique.

Art. 7. Sans préjudice du chapitre IV et de l'article 21 de la directive 65/65/CEE, les Etats membres peuvent exiger qu'il soit porté sur le récipient et/ou sur l'emballage extérieur et/ou sur la notice de la spécialité pharmaceutique d'autres mentions essentielles pour la sécurité ou pour la protection de la santé publique, y compris les précautions particulières d'emploi et d'autres avertissements résultant des essais cliniques et pharmacologiques prévus à l'article 4 deuxième alinéa point 8 de la directive 65/65/CEE ou qui, après la commercialisation, résultent de l'expérience acquise lors de l'emploi de la spécialité pharmaceutique.

Chapitre III.-Comité des spécialités pharmaceutiques.

(Dir 93/39 du 14 juin 1993)

Art. 8. I. En vue de faciliter l'adoption par les Etats membres d'une attitude commune en ce qui concerne l'autorisation des médicaments à usage humain, sur la base des critères scientifiques de qualité, de sécurité et d'efficacité, et de permettre ainsi la libre circulation des médicaments dans la

Communauté, il est institué un comité des spécialités pharmaceutiques, ci-après dénommé " comité ". Le comité relève de l'agence européenne pour l'évaluation des médicaments instituée par le règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil, du 22 juillet 1993, établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une agence européenne pour l'évaluation des médicaments (J. O. C. E. n° L. 214 du 24 août 1993, p. 1), ci-après dénommée " agence ".

2. En sus des autres responsabilisés qui lui sont confiées par le droit communautaire le comité est chargé d'examiner toutes questions portant sur l'octroi, la modification, la suspension ou le retrait de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament qui lui sont soumises selon la présente directive.

3. Le comité établit son règlement intérieur.

Art.9. I. Afin d'obtenir la reconnaissance, suivant les procédures prévues au présent chapitre, par un ou plusieurs Etats membres, de l'autorisation délivrée par un Etat membre selon l'article 3 de la directive 65/65/CEE, le titulaire de l'autorisation soumet une demande à l'autorité compétente du ou des Etats membres concernés, ainsi que les informations et documents visés aux articles 4, 4 bis et 4 ter de la directive 65/65/CEE. Il atteste l'identité de ce dossier avec celui accepté par le premier Etat membre ou identifie les additions ou modifications qu'il contient. Dans ce dernier cas, il certifie que le résumé des caractéristiques du produit qu'il a proposé selon l'article 4bis de la directive 65/65/CEE est identique à celui qui a été accepté par le premier Etat membre selon l'article 4 ter de la directive 65/65/CEE. De plus, il certifie que tous les dossiers déposés dans le cadre de cette procédure sont identiques.

2. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché notifie cette demande au comité, l'informe des Etats membres concernés et des dates de dépôt des demandes et lui fait parvenir une copie de l'autorisation octroyée par le premier Etat membre. Il fait également parvenir au comité les copies de toutes les autorisations de mise sur le marché accordées par les autres Etats membres pour le médicament en question et indique si une demande d'autorisation est déjà à l'examen dans un Etat membre.

3. Sauf dans les cas visés à l'article 7 bis de la directive 65/65/CEE et avant de présenter la demande, le titulaire de l'autorisation informe l'Etat membre qui a octroyé l'autorisation sur laquelle la demande est fondée qu'une demande sera déposée conformément à la présente directive et lui indique toutes additions au dossier original, cet Etat membre peut exiger du demandeur tous les documents et renseignements nécessaires pour lui permettre de vérifier que les dossiers déposés sont identiques. En outre, le titulaire de l'autorisation demande à l'Etat membre qui a délivré l'autorisation initiale d'élaborer un rapport d'évaluation pour le médicament concerné ou, au besoin, de mettre à jour le rapport d'évaluation s'il existe. Cet Etat membre élabore le rapport d'évaluation ou le met à jour, dans un délai de quatre-vingt-dix jours à compter de la réception de la demande.

Au moment où la demande est présentée conformément au paragraphe I. L'Etat membre qui a délivré l'autorisation initiale transmet le rapport d'évaluation à l'Etat membre ou aux Etats membres concernés par la demande.

4. Sauf dans le cas exceptionnel visé à l'article 10 paragraphe I, chaque Etat membre reconnaît l'autorisation de mise sur le marché octroyée par le premier Etat membre dans les quatre-vingt-dix jours suivant la réception de la demande et du rapport d'évaluation. Il en informe l'Etat membre qui a délivré l'autorisation initiale, les autres Etats membres concernés par la demande, le comité et la personne responsable de la mise sur le marché du médicament.

Art 10. I. Nonobstant l'article 9 paragraphe 4, lorsqu'un Etat membre considère qu'il y a des motifs de supposer que l'autorisation du médicament concerné peut présenter un risque pour la santé publique (V Nota), il en informe immédiatement le demandeur, l'Etat membre qui a octroyé l'autorisation initiale, les autres Etats membres concernés par la demande et le comité. L'Etat membre motive sa position de façon détaillée et indique quelles mesures seraient susceptibles de corriger les insuffisances de la demande.

2. Tous les Etats membres concernés déploient tous leurs efforts pour se mettre d'accord sur les mesures à prendre concernant la demande. Ils offrent au demandeur la possibilité de faire connaître son point de vue oralement ou par écrit. Cependant, si les Etats membres ne sont pas parvenus à un accord dans le délai visé à l'article 9 paragraphe 4, ils en informent immédiatement le comité, pour application de la procédure prévue à l'article 13.

3. Dans le délai visé au paragraphe 2, les Etats membres concernés doivent fournir au comité une description détaillée des questions sur lesquelles l'accord n'a pu se faire et les raisons du désaccord. Une copie de ce document est fournie au demandeur.

4 Dès qu'il est informé que la question a été soumise au comité, le demandeur lui communique immédiatement copie des renseignements et documents visés à l'article 9 paragraphe 1.

NOTA.-L'expression "risque pour la santé publique" vise la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament

Art. II. Lorsqu'un même médicament fait l'objet de plusieurs demandes d'autorisation de mise sur le marché, introduites conformément aux articles 4 et 4 bis de la directive 65/65/CEE, et que les Etats membres ont adopté des décisions divergentes concernant son autorisation sa suspension ou son retrait du marché, un Etat membre ou la Commission ou la personne responsable de la mise sur le marché du médicament peuvent saisir le comité pour application de la procédure prévue à l'article 13. L'Etat membre concerné ou la personne responsable de la mise sur le marché du médicament ou la Commission identifient clairement la question soumise au comité pour avis et, le cas échéant, en informent la personne précitée.

Les Etats membres et la personne responsable de la mise sur le marché du médicament fournissent au comité toutes les informations disponibles en rapport avec la question soulevée.

Art. 12. Dans des cas particuliers présentant un intérêt communautaire les Etats membres ou la Commission ou le demandeur ou le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché peuvent saisir le comité pour application de la procédure prévue à l'article 13 avant qu'une décision ne soit prise sur la demande la suspension, le retrait de l'autorisation de mise sur le marché ou sur toute autre modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché apparaissant nécessaire notamment pour tenir compte des informations recueillies selon le chapitre V *bis*.

L'Etat membre concerné ou la Commission identifient clairement la question soumise au comité pour avis et en informent la personne responsable de la mise sur le marché du médicament.

Les Etats membres et la personne précitée fournissent au comité toutes les informations disponibles en rapport avec la question soulevée.

Art. 13. 1. Lorsqu'il fait référence à la procédure décrite au présent article le comité délibère et émet un avis motivé sur la question soulevée dans les quatre-vingt-dix jours suivant la date de soumission de la question.

Cependant dans les cas soumis au comité conformément aux articles 11 et 12 ce délai peut être prorogé de quatre-vingt-dix jours.

En cas d'urgence sur proposition de son président le comité peut imposer un délai plus court.

2. Afin d'examiner la question le comité peut désigner l'un de ses membres comme rapporteur le comité peut également désigner des experts indépendants pour le conseiller sur des sujets spécifiques. En désignant ces experts le comité définit leurs tâches et fixe une date limite pour la réalisation de ces tâches.

3. Dans les cas visés aux articles 10 et 11 avant d'émettre son avis le comité offre à la personne responsable de la mise sur le marché du médicament la possibilité de fournir des explications écrites ou orales.

Dans le cas visé à l'article 12 la personne responsable de la mise sur le marché du médicament peut être appelée à s'expliquer elle-même oralement ou par écrit

En cas de besoin le comité peut inviter toute autre personne à lui fournir des renseignements sur le sujet.

Le comité peut suspendre le délai visé au paragraphe 1 pour permettre à la personne responsable de la mise sur le marché du médicament de préparer ses explications.

Lorsque de l'avis du comité:

-la demande ne satisfait pas aux critères d'autorisation

ou

-le résumé des caractéristiques du produit proposé par le demandeur selon l'article 4 *bis* de la directive 65/65/CEE doit être modifié

ou

l'autorisation doit être soumise à certaines conditions eu égard aux conditions jugées essentielle pour un usage sûr et efficace du médicament y compris la pharmacovigilance,

ou

une autorisation de mise sur le marché doit être suspendue modifiée ou retirée l'agence en informe immédiatement la personne responsable de la mise sur le marché Dans les quinze jours de la réception de l'avis la personne précitée peut notifier par écrit a agence son intention de former un recours. Dans ce cas elle transmet les motifs détaillés de son recours à l'agence dans un délai de soixante jours à compter de la réceptions de l'avis. Dans les soixante jours suivant la réception des motifs du recours le comité examine si son avis et les conclusions rendues sur le recours sont annexées au rapport d'évaluation visé au paragraphe 5.

5. Dans les trente jours suivant son adoption l'agence transmet l'avis final du comité aux Etats membres à la Commission et à la personne responsable de la mise sur le marché du médicament en même temps qu'un rapport décrivant l'évaluation du médicament et les raisons qui motivent ses conclusions.

En cas d'avis favorable à l'autorisation ou au maintien de l'autorisation de mise sur le marché du médicament considéré les documents suivants sont annexés à l'avis:

a) un projet de résumé des caractéristiques du produit tel que visé à l'article 4 bis de la directive 65/65/CEE

b) le cas échéant les conditions auxquelles l'autorisation serait soumise au sens du paragraphe 4.

Art. 14. I. Dans les trente jours suivant la réception de l'avis la Commission prépare un projet de décision concernant la demande en tenant compte des dispositions du droit communautaire.

Dans le cas d'un projet de décision visant à délivrer l'autorisation de mise sur le marché les documents mentionnés à l'article 13 paragraphe 5 points a) et b) y sont annexés

Dans le cas exceptionnel où le projet de décision n'est pas conforme à l'avis de l'agence la Commission joint également une annexe ou sont expliquées en détail les raisons des différences.

Le projet de décision est transmis aux Etats membres et au demandeur.

2. Une décision définitive est arrêtée au sujet de la demande conformément à la procédure visée à l'article 37 ter:

3. Le règlement intérieur du comité visé à l'article 37 *ter* est adapté afin de tenir compte des tâches qui lui sont attribuées par la présente directive.

Ces adaptations prévoient que:

-sauf dans les cas prévus au paragraphe I troisième alinéa le comité permanent émet son avis par écrit

-les Etats membres disposent d'un délai de vingt-huit jours au moins pour communiquer à la Commission leurs observations écrites au sujet du projet de décision

-les Etats membres ont la faculté de demander par écrit que le projet de décision soit examiné par le comité permanent cette demande étant dûment motivée.

Lorsque la Commission estime que les observations écrites présentées par un Etat membre soulèvent de nouvelles questions importantes d'ordre scientifique ou technique qui n'ont pas été abordées dans l'avis rendu par l'agence le président suspend la procédure et renvoie la demande devant l'agence pour examen complémentaire.

Les dispositions nécessaires à la mise en oeuvre du présent paragraphe sont arrêtées par la Commission conformément à la procédure prévue à l'article 37 bis.

4. La décision prise selon la procédure prévue au présent article est adressée aux Etats membres concernés et à la personne responsable de la mise sur le marché du médicament. Les Etats membres octroient ou retirent l'autorisation de mise sur le marché ou apportent toute modification aux termes de cette autorisation qui peut être nécessaire pour la mettre en conformité avec la décision et ce dans les trente jours suivant la notification de celle-ci. Ils en informent la Commission et le comité.

5 La procédure visée aux articles 8 à 14 ne s'applique pas aux cas prévus à l'article 9 paragraphe 2 de la directive 92/73/CEE du Conseil, du 22 septembre 1992 élargissant le champ d'application des directives 65/65/CEE et 75/319/CEE concernant le rapprochement des dispositions législatives réglementaires et administratives relatives aux médicaments et fixant des dispositions complémentaires pour les médicaments homéopathiques (J. O. C. E. n. L. 297 du 13 oct. 1992 p. 8).

Art. 15. Toute demande présentée par la personne responsable de la mise sur le marché du médicament de modifier l'autorisation de mise sur le marché accordée selon les dispositions du présent chapitre doit être soumise à tous les Etats membres qui ont déjà autorisé le médicament concerné.

La Commission après consultation de l'agence prend des arrangements appropriés pour l'examen des modifications apportées aux termes de l'autorisation de mise sur le marché.

Ces arrangements comprennent un système de notification ou des procédures administratives concernant les changements mineurs et définissent avec précision la notion de " changement mineur " .

La Commission adopte ces arrangements par voie de règlement d'exécution conformément à la procédure prévue à l'article 37 *bis*.

Pour les produits soumis à l'arbitrage de la Commission la procédure prévue aux articles 13 et 14 s'applique *mutatis mutandis* aux modifications apportées à l'autorisation de mise sur le marché.

Art. 15 bis. 1. Quand un Etat membre considère que la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché qui a été octroyée selon les dispositions du présent chapitre ou que sa suspension ou son retrait sont nécessaires à la protection de la santé publique il en informe immédiatement le comité pour application des procédures prévues aux articles 13 et 14.

2. Sans préjudice de l'article 12 dans des cas exceptionnels lorsqu'une action d'urgence est indispensable pour protéger la santé publique et jusqu'à ce qu'une décision définitive soit prise un Etat membre peut suspendre la mise sur le marché et l'utilisation du médicament concerné sur son territoire. Il informe la Commission et les autres Etats membres au plus tard le jour ouvrable suivant des raisons d'une telle mesure.

Art. 15 ter. Les articles 15 et 15 *bis* s'appliquent *mutatis mutandis* aux médicaments autorisés par les Etats membres à la suite de l'avis du comité dominé selon l'article 4 de la directive 87/22/CEE avant le 1er janvier 1995.

Art. 15 quater. 1 L'agence publie un rapport annuel sur l'application des procédures prévues dans le présent chapitre et transmet ce rapport pour information au Parlement

2. Avant le 1er janvier 2001 la Commission publie un rapport détaillé sur l'application des procédures prévues dans le présent chapitre et propose toute modification nécessaire

Le Conseil statue dans les conditions prévues au traité sur la proposition de la Commission dans l'année suivant sa transmission.

Chapitre IV.-Fabrication et importation en provenance de pays tiers.

Art. 16. 1 *Dir 89/341 du 3 mai 1989*) " Les Etats membres prennent toutes les dispositions utiles pour que la fabrication des médicaments soit soumise à la possession d'une autorisation Cette autorisation de fabrication est requise même si le médicament est fabriqué en vue de l'exportation "

2 L'autorisation visée au paragraphe 1 est exigée tant pour la fabrication totale ou partielle que pour les opérations de division de conditionnement ou de présentation

Toutefois cette autorisation n'est pas exigée pour les préparations, divisions, changements de conditionnement ou présentation dans la mesure où ces opérations sont exécutées uniquement en vue de la dispensation au détail par des pharmaciens dans un officine ou par d'autres personnes légalement autorisées dans les Etats membres à effectuer lesdites opérations.

3 L'autorisation visée au paragraphe 1 est exigée également pour les importations en provenance de pays tiers dans un Etat membre; à cette fin le présent chapitre et l'article 29 s'appliquent à de telles importations de la même manière qu'ils s'appliquent à la fabrication.

Art. 17. Pour obtenir l'autorisation visée à l'article 16 le demandeur doit satisfaire au moins aux exigences suivantes

a) spécifier les spécialités et les formes pharmaceutiques à fabriquer ou à importer ainsi que l'endroit de leur fabrication et/ou de leur contrôle.

b) Disposer , pour leur fabrication ou leur importation, des locaux de l'équipement technique et des possibilités de contrôle appropriés et suffisants répondant aux exigences légales que l'état membre concerné prévoit, tant du point de vue de la fabrication et du contrôle que de la conservation des produits, dans le respect des dispositions de l'article 5 sous a)

c) disposer d'au moins une personne qualifiée au sens de l'article 21

Le demandeur doit fournir dans sa demande les renseignements justificatifs.

Art. 18. I. L'autorité compétente de l'Etat membre ne délivre l'autorisation visée à l'article 16 qu'après s'être assurée par une enquête réalisée par ses agents que les renseignements fournis en application de l'article 17 sont exacts.

2 L'autorisation peut être assortie pour garantir le respect des conditions prévues à l'article 17 de certaines obligations imposées soit à l'occasion de son octroi, soit postérieurement à sa délivrance

3 L'autorisation ne s'applique qu'aux locaux indiqués dans la demande ainsi qu'aux spécialités et aux formes pharmaceutiques indiquées dans cette même demande.

Art. 19. Le titulaire de l'autorisation visée à l'article 16 est tenu au moins

a) de disposer du personnel répondant aux exigences légales prévues par l'Etat membre concerné tant du point de vue de la fabrication que des contrôles;

b) de ne céder les spécialités autorisées qu'en conformité avec la législation des Etats membres concernés;

c) d'informer préalablement l'autorité compétente de toute modification qu'il désirerait apporter à l'un des renseignements fournis en application de l'article 17: toutefois l'autorité compétente est informée sans délai en cas de remplacement imprévu de la personne qualifiée visée à l'article 21;

d) de rendre ses locaux en tout temps accessibles aux agents de l'autorité compétente de l'Etat membre concerné

e) de mettre la personne qualifiée visée à l'article 21 en mesure d'accomplir sa mission, notamment en mettant à sa disposition tous les moyens nécessaires:

f) (*Dir 89/341* 3 mai 1989) "de respecter les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication des médicaments prévus par le droit communautaire .

Art. 19 bis. (*Dir 89/341* du 3 mai 1989; *Dir 93/39* du 14 juin 1993 art. 3-5) Les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments visés à l'article 19 point f) sont adoptés sous forme d'une directive destinée aux Etats membres conformément à la procédure prévue à l'article 37 *bis* de la directive 75/318/CEE. Des lignes directrices détaillées conformes à ces principes seront publiées par la Commission et révisées en cas de besoin pour tenir compte des progrès scientifiques et techniques.

Art 20. 1 Les Etats membres prennent toutes les dispositions utiles pour que la durée de la procédure pour l'octroi de l'autorisation visée à l'article 16 n'excède pas un délai de 90 jours à compter de la date de la réception de la demande par l'autorité compétente.

2. En cas de demande de modification par le titulaire de l'autorisation de l'un des éléments visés à l'article 17 sous a) et b) la durée de la procédure concernant cette demande ne dépasse pas 30 jours. Dans les cas exceptionnels ce délai peut être prorogé jusqu'à 90 jours.

3. Les Etats membres peuvent exiger du demandeur des compléments d'information en ce qui concerne les renseignements fournis en application de l'article 17 ainsi qu'en ce qui concerne la personne qualifiée visée à l'article 21; lorsque l'autorité compétente se prévaut de cette faculté les délais prévus aux paragraphes 1 et 2 sont suspendus jusqu'à ce que les données complémentaires requises aient été fournies.

Art. 21. I. Les Etats membres prenant toutes les dispositions utiles pour que le titulaire de l'autorisation visée à l'article 16 dispose d'une façon permanente et continue d'au moins une personne qualifiée répondant aux conditions prévues à l'article 23, responsable notamment de l'exécution des obligations spécifiées à l'article 22

2. S'il répond personnellement aux conditions prévues à l'article 23 le titulaire de l'autorisation peut assumer lui-même la responsabilité visée au paragraphe 1.

Art. 22. I. Les Etats membres prennent toutes les dispositions utiles pour que la personne qualifiée visée à l'article 21 sans préjudice de ses relations avec le titulaire de l'autorisation visée à l'article 16 ait la responsabilité dans le cadre des procédures visées à l'article 25 de veiller que:

a) dans le cas de spécialités fabriquées dans l'Etat membre concerné chaque lot de spécialités pharmaceutiques a été fabriqué et contrôlé conformément à la législation en vigueur dans cet Etat membre et dans le respect des exigences retenues pour l'autorisation de mise sur le marché

b) (*Dir. 93/39* du 14 juin 1993 *art. 3-2*) . " Dans le cas d'un médicament importé d'un pays tiers lorsque des arrangements appropriés sont intervenus entre la Communauté et le pays exportateur

garantissant que le fabricant du médicament applique des règles de bonnes pratiques de fabrication au moins équivalentes à celles prescrites par la Communauté et que les contrôles prévus au point b) ont été effectués dans le pays exportateur la personne qualifiée peut être relevée de la responsabilité de la réalisation de ces contrôles "

Les lots de spécialités ainsi contrôlés dans un Etat membre sont dispensés des contrôles précités lorsqu'ils sont importés dans un autre Etat membre accompagnés des comptes rendus de contrôle signés par la personne qualifiée.

Un Etat membre peut exempter la personne qualifiée de la responsabilité des contrôles prévus sous b) pour les spécialités importées et destinées à rester dans cet Etat membre lorsque des arrangements appropriés sont intervenus avec le pays exportateur assurant que ces contrôles ont été effectués dans ce pays. Lorsque ces spécialités sont importées conditionnées pour la vente au détail les Etats membres peuvent prévoir des exceptions aux exigences prévues à l'article 17.

2. Dans tous les cas et notamment lorsque les spécialités pharmaceutiques sont livrées à la vente la personne qualifiée doit attester que chaque lot de fabrication répond aux dispositions du présent article sur un registre ou document équivalent prévu à cet effet; ledit registre ou document équivalent doit être tenu à jour au fur et à mesure des opérations effectuées et mis à la disposition des agents de l'autorité compétente pendant une période respectant les dispositions de l'Etat membre concerné et au moins pendant une période de 5 ans.

Art. 23. Les Etats membres assurent que la personne qualifiée visée à l'article 21 répond aux conditions minimales de qualification suivantes: a) Possession d'un diplôme, certificat ou autre titre sanctionnant un cycle de formation universitaire-ou un cycle de formation reconnu équivalent par l'Etat membre intéressé s'étendant sur une durée minimale de 4 années d'enseignement théorique et pratique dans l'une des disciplines scientifiques suivantes: pharmacie, médecine, médecine vétérinaire, chimie, chimie et technologie pharmaceutiques, biologie. Toutefois:

-la durée minimale du cycle de formation universitaire peut être de 3 ans et demi lorsque le cycle de formation est suivi d'une période de formation théorique et pratique d'une durée minimale d'un an et comportant un stage d'au moins six mois dans une officine ouverte au public, sanctionnée par un examen de niveau universitaire:

lorsque dans un Etat membre, coexistent deux cycles de formation universitaire ou reconnus équivalents par cet Etat dont l'un s'étend sur 4 années et l'autre sur 3 années, le diplôme, certificat ou autre titre sanctionnant le cycle de formation universitaire -ou reconnu équivalent- de trois ans est considéré comme remplissant la condition de durée visée sous a) pour autant que les diplômes, certificats ou autres titres sanctionnant les deux cycles de formation soient reconnus équivalents par cet Etat.

Le cycle de formation comporte un enseignement théorique et pratique portant au moins sur les matières de base suivantes:

- physique expérimentale,
- chimie générale et inorganique,
- chimie organique,
- chimie analytique,
- chimie pharmaceutique, y compris l'analyse des médicaments,
- biochimie générale et appliquée (médicale),
- physiologie,
- microbiologie
- pharmacologie,
- technologie pharmaceutique,
- toxicologie
- pharmacognosie (matière médicale) (étude de la composition et des effets des principes actifs de substances naturelles d'origine végétale ou animale).

L'enseignement de ces matières doit être dosé de façon à permettre à l'intéressé d'assumer les obligations spécifiées à l'article 22.

Dans la mesure où certains diplômes, certificats ou autres titres énumérés sous a) ne respectent pas les critères fixés ci-dessus, l'autorité compétente de l'Etat membre s'assure que l'intéressé fait la preuve de connaissances satisfaisantes dans les matières en cause.

b) Exercice pendant au moins 2 ans, dans une ou plusieurs entreprises ayant obtenu une autorisation de fabrication des activités d'analyse qualitative des médicaments, d'analyse quantitative des principes actifs ainsi que d'essais et vérifications nécessaires pour assurer la qualité des spécialités. La durée de l'expérience pratique peut être diminuée d'une année lorsque le cycle de formation universitaire s'étend sur une durée d'au moins 5 ans et d'un an et demi lorsque ce cycle de formation s'étend sur une durée d'au moins 6 ans.

Art. 24. 1. Une personne exerçant dans un Etat membre les activités de la personne visée à l'article 21 au moment de la mise en application de la présente directive dans cet Etat, sans répondre aux dispositions de l'article 23, est qualifiée pour continuer à exercer ces activités dans cet Etat.

2. Le titulaire d'un diplôme, certificat ou autre titre, sanctionnant un cycle de formation universitaire ou un cycle de formation reconnu équivalent par l'Etat membre intéressé dans une discipline scientifique qui l'habilite à exercer les activités de la personne visée à l'article 21, conformément à la législation de cet Etat, peut-lorsqu'il a commencé sa formation avant la notification de la présente directive être considéré comme qualifié pour assumer dans cet Etat la charge de la personne visée à l'article 21 à condition d'avoir au préalable exercé avant la fin de la dixième année suivant la notification de la présente directive pendant au moins 2 ans dans une ou plusieurs entreprises ayant obtenu une autorisation visée à l'article 16 des activités de surveillance de production et/ou des activités d'analyse qualitative d'analyse quantitative des principes actifs ainsi que d'essais et vérifications nécessaires pour assurer la qualité des spécialités sous l'autorité directe d'une personne visée à l'article 21. Lorsque l'intéressé a acquis l'expérience pratique visée au premier alinéa plus de 10 ans avant la notification de la présente directive il est exigé une année supplémentaire d'expérience pratique répondant aux conditions visées au premier alinéa et effectuée immédiatement avant l'exercice de ces activités

3. Une personne qui au moment de la mise en application de la présente directive exerce en collaboration directe avec une personne visée à l'article 21 des activités de surveillance de production et/ou des activités d'analyse qualitative d'analyse quantitative des principes actifs ainsi que d'essais et vérifications nécessaires pour assurer la qualité des spécialités peut pendant une période de cinq ans après la mise en application de la présente directive être considérée comme qualifiée pour assumer dans cet Etat la charge de la personne visée à l'article 21 à condition que l'Etat membre s'assure que la personne fait la preuve de connaissances théoriques et pratiques satisfaisantes et qu'elle a exercé lesdites activités pendant 5 ans au moins.

Art. 25. Les Etats membres assurent le respect des obligations de la personne qualifiée visée à l'article 21 par des mesures administratives appropriées ou par la soumission à une discipline professionnelle.

Les Etats membres peuvent prévoir la suspension temporaire de cette personne dès l'ouverture d'une procédure administrative ou disciplinaire à son encontre pour manquement à ses obligations.

Chapitre V.-Surveillance et sanctions.

Art. 26. (Dir. 89/341 du 3 mai 1989) "L'autorité compétente de l'Etat membre concerné s'assure par des inspections que les prescriptions légales concernant les médicaments sont respectées".

Ces inspections sont effectuées par des agents de l'autorité compétente qui doivent être habilités à:

- a) procéder à des inspections des établissements de fabrication et de commerce ainsi que des laboratoires chargés par le titulaire de l'autorisation visée à l'article 16, d'effectuer des contrôles en vertu de l'article 5 sous b);
- b) prélever des échantillons;
- c) prendre connaissance de tous les documents se rapportant à l'objet des inspections sous réserve des dispositions en vigueur dans les Etats membres au moment de la notification de la présente directive qui limitent cette faculté en ce qui concerne la description du mode de préparation.

(Dir 89/341 du mai 1989) "Les agents de l'autorité compétente font rapport après chacune des inspections mentionnées au premier alinéa sur le respect par le fabricant des principes et des lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication tels qu'établis par le droit communautaire. La teneur de ces rapports est communiquée au fabricant soumis à l'inspection"

Art. 27. Les Etats membres prennent toutes les dispositions utiles pour que le responsable de la mise sur le marché et le cas échéant le titulaire de l'autorisation visée à l'article 16 justifient de l'exécution des contrôles pratiqués sur le produit fini et/ou sur les composants et les produits intermédiaires de la fabrication selon les méthodes retenues pour l'autorisation de mise sur le marché.

Art. 28. I. Sans préjudice des mesures prévues à l'article 11 de la directive 65/65/CEE les Etats membres prennent toutes les dispositions utiles pour que la délivrance de la spécialité pharmaceutique soit interdite et que cette spécialité soit retirée du marché lorsque:

a) il apparaît que la spécialité est nocive dans les conditions normales d'emploi:

h) L'effet thérapeutique de la spécialité fait défaut:

r) la spécialité n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée:

d) les contrôles sur le produit fini et/ou sur les composants et les produits intermédiaires de la fabrication n'ont pas été effectués ou lorsqu'une autre exigence ou obligation relative à l'octroi de l'autorisation prévue à l'article 16 n'a pas été respectée.

2. L'autorité compétente peut limiter l'interdiction de délivrance et le retrait du marché aux seuls lots de fabrication faisant l'objet d'une contestation.

Art. 28 bis. (*Dir.* 89/341 du 3 mai 1989) A la demande du fabricant, de l'exportateur ou des autorités d'un pays tiers importateurs les Etats membres certifient qu'un fabricant de médicaments possède l'autorisation visée au paragraphe I de l'article 16: lorsqu'ils délivrent de tels certificats ils respectent les conditions énoncées ci-après:

1. Les Etats membres tiennent compte des dispositions administratives en vigueur de l'Organisation mondiale de la santé.

2. Ils fournissent pour les médicaments destinés à l'exportation déjà autorisés sur leur territoire le résumé des caractéristiques du produit tel qu'approuvé conformément à l'article 4 *ter* de la directive 65/65/CEE.

3. Lorsque le fabricant ne possède pas une autorisation de mise sur le marché il fournit aux autorités compétentes pour établir le certificat visé in limine une déclaration expliquant les raisons pour lesquelles cette autorisation n'est pas disponible.

Art. 29. I. L'autorité compétente d'un Etat membre suspend ou retire l'autorisation visée à l'article 16 pour une catégorie de préparations ou pour l'ensemble de celles-ci lorsqu'une des exigences prévues à l'article 17 n'est plus respectée.

2 L'autorité compétente d'un Etat membre outre les mesures prévues à l'article 28 peut soit suspendre la fabrication ou l'importation de spécialités pharmaceutiques en provenance de pays tiers, soit suspendre ou retirer l'autorisation visée à l'article 16 pour une catégorie de préparations ou pour l'ensemble de celles-ci en cas de non-respect des articles 18 19 22 et 27.

Chapitre V bis.-Pharmacovigilance.

Art. 29bis. Afin d'assurer l'adoption de décisions réglementaires appropriées concernant les médicaments autorisés dans la Communauté au vu des informations recueillies sur les effets indésirables des médicaments dans les conditions normales d'emploi, les Etats membres établissent un système de pharmacovigilance. Ce système est chargé de recueillir des informations utiles pour la surveillance des médicaments notamment de leurs effets indésirables sur l'homme et d'évaluer scientifiquement ces informations.

Ces informations doivent être mises en rapport avec les données concernant la consommation des médicaments.

Ce système recueille également des informations sur les cas fréquemment observés de mésusage et d'abus grave de médicaments.

Art. 29 ter. Aux fins de la présente directive, on entend par:

-Effet indésirable une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique.

- " effet indésirable grave " un effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger ou entraînant une invalidité ou une incapacité ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation

- " effet indésirable inattendu " un effet indésirable qui n'est pas mentionné dans le résumé des caractéristiques du produit
- "effet indésirable grave et inattendu " un effet indésirable qui est à la fois grave et inattendu.

Art. 29 quater. La personne responsable de la mise sur le marché du médicament doit avoir de façon permanente et continue à sa disposition une personne possédant les qualifications appropriées responsable en matière de pharmacovigilance.

Cette personne qualifiée est chargée de:

- a) L'établissement et de la gestion d'un système qui garantit que les informations relatives à tous les effets indésirables présumés signalés au personnel de la firme et aux visiteurs médicaux sont rassemblées et traitées en un endroit unique
- b) la préparation pour les autorités compétentes des rapports visés à l'article 29 *quinquies* dans la forme exigée par ces autorités conformément aux lignes directrices communautaires ou nationales pertinentes;
- c) garantir que toute demande provenant des autorités compétentes visant à obtenir des informations complémentaires nécessaires pour l'évaluation des risques et des bénéfices que présente un médicament trouve une réponse complète et rapide y compris en ce qui concerne le volume de vente ou de prescription pour le médicament concerné.

Art. 29 quinquies. 1. La personne responsable de la mise sur le marché du médicament est tenue d'enregistrer toute présomption d'effet indésirable grave ayant été portée à son attention par un professionnel de santé et de la notifier aussitôt à l'autorité compétente et en tout cas au plus tard dans les quinze jours suivant sa communication.

2. De plus la personne responsable de la mise sur le marché du médicament est tenue de conserver des rapports détaillés de tous les autres effets indésirables présumés qui lui ont été communiqués par un professionnel de santé

A moins que d'autres exigences n'aient été imposées comme conditions lors de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché ces rapports sont soumis à l'autorité compétente immédiatement sur demande ou au moins tous les six mois durant les deux premières années suivant l'autorisation et annuellement pendant les trois années suivantes. Ensuite ces rapports sont soumis à intervalle de cinq ans en même temps que la demande de renouvellement de l'autorisation ou immédiatement sur demande. Ces rapports sont accompagnés d'une évaluation scientifique.

Art. 29.sexies. Les Etats membres prennent toutes mesures appropriées pour encourager les médecins et les autres professionnels de santé à notifier les effets indésirables présumés à l'autorité compétente.

Les Etats membres peuvent imposer des exigences spécifiques aux praticiens, en ce qui concerne la notification des effets indésirables graves ou inattendus présumés en particulier quand la notification est une condition de l'autorisation de mise sur le marché.

Art. 29 septies. Les Etats membres doivent assurer que les notifications d'effets indésirables graves présumés sont portées aussitôt à l'attention de l'agence et de la personne responsable de la mise sur le marché du médicament et en tout cas au plus tard dans les quinze jours suivant leur notification.

Art 29 octies. Pour faciliter l'échange d'informations sur la pharmacovigilance dans la Communauté la Commission après consultation de l'agence des Etats membres et les parties intéressées élabore des lignes directrices sur la collecte, la vérification et la présentation des rapports sur les effets indésirables.

Ces lignes directrices tiennent compte des travaux d'harmonisation internationale menés en matière de terminologie et de classification dans le domaine de la pharmacovigilance.

Art. 29 nonies. Quand un Etat membre considère qu'il faut modifier, suspendre ou retirer l'autorisation de mise sur le marché à la suite de l'évaluation de rapports sur les effets indésirables il en informe immédiatement l'agence et le responsable de la mise sur le marché du médicament.

En cas d'urgence l'Etat membre concerné peut suspendre la mise sur le marché d'un médicament à condition que l'agence en soit informé au plus tard le premier jour ouvrable suivant.

Art. 29 decies. Toute modification, qui peut être nécessaires pour mettre à jour les dispositions du présent chapitre afin de tenir compte des progrès scientifiques et techniques est adoptée conformément aux procédures prévues à l'article 37 bis.

Chapitre VI.- Dispositions diverses.

Art. 30. Les Etats membres prennent toutes les dispositions utiles pour que les autorités compétentes concernées se communiquent mutuellement les informations appropriées pour garantir le respect des exigences retenues pour l'autorisation visée à l'article 16 ou pour l'autorisation de mise sur le marché. (*Dir. 89/341 du 3 mai 1989*) " Sur demande motivée des Etats membres communiquent aussitôt aux autorités compétentes d'un autre Etat membre les rapports visés à l'article 26 troisième alinéa. Si au vu des rapports l'Etat membre destinataire des rapports estime qu'il ne peut accepter les conclusions adoptées par les autorités compétentes de l'Etat membre où le rapport a été établi il en informe les autorités compétentes concernées en exposant les raisons et peut demander des informations supplémentaires. Les Etats membres concernés s'efforcent de parvenir à un accord. Si nécessaire en cas de divergences de vues graves la Commission est informée par l'un des Etats membres concernés ".

Art. 31. Toute décision prise en vertu des articles 18 28 et 29 ainsi que toute décision négative prise en application de l'article 5 sous b) et de l'article 11 paragraphe 3 doivent être motivées de façon précise. Elles sont notifiées 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.

Art. 32. Toute décision de suspension de fabrication ou d'importation de spécialités pharmaceutiques en provenance de pays tiers d'interdiction de délivrance et de retrait du marché d'une spécialité ne peut être prise que pour des raisons énumérées aux articles 28 et 29.

Art. 33. I. Chaque Etat membre prend toutes les dispositions utiles pour que les décisions d'autorisation, de mise sur le marché, de refus ou de retrait d'autorisation de mise sur le marché d'annulation de décision de refus ou de retrait d'autorisation de mise sur le marché d'interdiction de délivrance de retrait du marché et leurs motifs soient immédiatement portés à la connaissance du comité.

2. (*Dir 89/341 du 3 mai 1989*) La personne responsable de la mise sur le marché d'un médicament est tenue de notifier immédiatement aux Etats membres concernés toute action qu'elle a engagée pour suspendre ou retirer le produit du marché, en indiquant les raisons de cette action si celle-ci concerne l'efficacité du médicament ou la protection de la santé publique. Les Etats membres veillent à ce que cette information soit portée à la connaissance du comité.

3. (*Dir 89/341 du 3 mai 1989*) Les Etats membres s'assurent qu'une information appropriée relative aux actions engagées conformément aux paragraphes 1 et 2 susceptibles d'affecter la protection de la santé publique dans des pays tiers soit communiquée sans délai à l'organisation mondiale de la santé avec copie au comité

4. (*Dir 89/341 du 3 mai 1989*) La Commission publie chaque année une liste de médicaments interdits dans la Communauté.

Art. 34. (*Dir. 89/341 du 3 mai 1989*) La présente directive s'applique aux médicaments à usage humain dans les limites mentionnées à l'article 2 de la directive 65/65/CEE.

Les chapitres II à V de la directive 65/65/CEE et la présente directive ne sont pas applicables aux spécialités pharmaceutiques consistant en vaccins toxines ou sérums ni aux spécialités pharmaceutiques à base de sang humain ou de composants de sang ou d'isotopes radioactifs ni aux spécialités homéopathiques. Une énumération indicative de ces vaccins toxines ou sérums figure en annexe.

Art. 35, 36 et 37. [Mod. *Dir 65/65/CEE du 26 janv 1965. art. 4 II et 24*].

Chapitre VI bis.- Procédures du comité permanent.

Art. 37 bis. Lorsque la procédure à suivre est celle qui est définie dans le présent article la Commission est assistée du comité permanent des médicaments à usage humain. Le représentant de la Commission soumet au comité un projet des 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. L'avis est émis à la majorité prévue à l'article 148 paragraphe 2 du traité pour l'adoption des décisions que le Conseil est appelé à prendre sur proposition de la Commission. Lors des votes au sein du comité, les voix des représentants des Etats membres sont affectées lorsqu'elles sont conformes à l'avis du comité, les voix des représentants des Etats membres sont affectées de la pondération définie à l'article précité. Le président ne prend pas part au vote. La Commission arrête les mesures envisagées lorsqu'elles sont conformes à l'avis du comité. 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. 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. 37 ter. Lorsque la procédure à suivre est celle qui est définie dans le présent article, la Commission est assistée du comité permanent des médicaments à usage humain. Le représentant de la Commission soumet au comité un projet des 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. L'avis est émis à la majorité prévue à l'article 148 paragraphe 2 du traité pour l'adaptation des décisions que le Conseil est appelé à prendre sur proposition de la Commission. Lors des votes au sein du comité, les voix des représentants des Etats membres sont affectées de la pondération définie à l'article précité. Le président ne prend pas part au vote. La Commission arrête les mesures envisagées lorsqu'elles sont conformes à l'avis du comité. Lorsque les mesures envisagées ne sont pas conformes à l'avis du comité, ou en l'absence d'avis, la Commission soumet sans délai au Conseil une proposition relative aux mesures à prendre. Le Conseil statue à la majorité qualifiée. 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 sauf dans le cas où le Conseil s'est prononcé à la majorité simple contre lesdites mesures.

Chapitre VII.-Dispositions d'application et mesures transitoires.

Art. 38. Les Etats membres mettent en vigueur les dispositions législatives réglementaires et administratives 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. Les Etats membres communiquent à la Commission le texte des dispositions essentielles de droit interne qu'ils adoptent dans le domaine régi par la présente directive.

Art 39. 1 Pour ce qui est des autorisations visées à l'article 16 et délivrées avant l'expiration du délai fixé à l'article 38, les Etats membres peuvent accorder aux entreprises intéressées un délai supplémentaire d'un an pour se conformer aux dispositions du chapitre IV.
2 Les autres dispositions de la présente directive sont progressivement appliquées aux spécialités pharmaceutiques mises sur le marché, en vertu des dispositions antérieures dans un délai de 15 ans à compter de la notification visée à l'article 38.-V .Avis J.O.1er mai p. 5636 et J O 10 août, p 10117.
3. Les Etats membres communiquent à la Commission, dans les 3 ans à compter de la notification de la présente directive, le nombre des spécialités pharmaceutiques qui relèvent du paragraphe 2 et chaque année qui suit, le nombre de ces spécialités pour lesquelles pour autorisation de mise sur le marché visée à l'article de la directive 65/65/CEE n'a pas encore été délivrée.

Art. 40. Les Etats membres sont destinataires de la présente directive.

ANNEXE

Les termes "vaccins toxines ou sérums" figurant à l'article 34 recouvrent notamment:

- les agents utilisés en vue de provoquer une immunité active.
(Tels que le vaccin anticholérique le B. C. G. le vaccin antipoliomyélitique le vaccin antivariolique
- les agents utilisés en vue de diagnostiquer l'état d'immunité
comprenant notamment la tuberculine ainsi que la tuberculine PPD. Les toxines utilisées pour les tests de Schick et de Dick la brucelline
- les agents utilisés en vue de provoquer une immunité passive.
(tels que l'antitoxine diphtérique, la globuline antivariolique, la globuline antilymphocitique).

Directive du Conseil (78/25/CEE) 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 (J. O. C. E.. n° L. II du 14 janv. 1978).

Art. 1er. Les Etats membres n'autorisent pour la coloration des médicaments à usage humain et vétérinaire tels qu'ils sont définis à l'article 1er de la directive 65/65/CEE du Conseil du 26 janvier 1965 concernant le rapprochement des dispositions législatives,

**DIRECTIVE DU CONSEIL n° 89/381/CEE du 14 Juin 1989
élargissant le champ d'application des directives 65/65/CEE et 75/319/CEE
concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et
administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques, et prévoyant des
dispositions spéciales pour les médicaments dérivés du sang ou du plasma
humains (J.O.C.E. du 28 juin 1989)**

LE CONSEIL DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES.

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 que la disparité actuelle des dispositions législatives, réglementaires et administratives
des États membres peut entraver les échanges des médicaments dérivés du sang ou du plasma
humains dans la Communauté; considérant que toute réglementation en matière de production, de
distribution ou d'utilisation des médicaments doit avoir comme objectif essentiel la sauvegarde de la
santé publique; considérant que les dispositions de la directive 65/65/CEE(4), modifiée en dernier lieu
par la directive 87/22/CEE(5), et celles de la directive 75/319/CEE(6), modifiée en dernier lieu par la
directive 83/570/CEE(7), concernant toutes deux le rapprochement des dispositions législatives,
réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques, bien qu'appropriées, sont
insuffisantes en ce qui concerne les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains:
considérant que, conformément à l'article 5 de la directive 87/22/CEE du Conseil, du 22 décembre
1986, ponant rapprochement des mesures nationales relatives à la mise sur le marché des
médicaments de haute technologie, notamment ceux issus de la biotechnologie(8), la Commission est
tenue de présenter des propositions tendant à harmoniser, par analogie avec les dispositions de la
directive 75/319/CEE, les conditions concernant les autorisations de fabrication et de mise sur le
marché des médicaments dérivés du sang ou du plasma humains;

(1) JO n° C308 du 3.12.1988, p.21.

(2) JO n° C 290 du 14.11.1988, p. 134 et JO n° C 12() du 16.5.1989.

(3) JO n° C208 du X.8.1988, p.64.

(4) JO n° 22 du 9.2.1965, p.369/65.

(5) JO n° L 15 du 17.1.1987, l. 36.

(6) JO n° L 147 du 9.6.1975, p.13

(7) JO n L.332 du 28.11, 1983. P.1.

(8) JO n° L.15 du 17.1.1987, p.38

considérant que la Communauté soutient pleinement les efforts du Conseil de l'Europe pour
promouvoir le don volontaire et non rémunéré de sang ou de plasma, pour tendre vers l'autosuffisance
de l'ensemble de la Communauté en matière d'approvisionnement en produits sanguins et pour
assurer le respect des principes éthiques dans les échanges de substances thérapeutiques d'origine
humaine;

considérant que les règles permettant de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments
dérivés du sang ou du plasma humains doivent s'appliquer de la même façon aux établissements
publics et privés ainsi qu'au sang et au plasma importés des pays tiers;

considérant que, avant de délivrer une autorisation de mise sur le marché d'un médicament dérivé du
sang ou du plasma humain, le fabricant doit démontrer qu'il est capable d'assurer de façon continue la
conformité des lots ainsi que, dans la mesure où le développement de la technique le permet,
l'absence de contamination virale spécifique;

considérant que la Commission doit être habilitée à adopter, en étroite coopération avec le comité
pour l'adaptation au progrès technique des directives visant à l'élimination des entraves techniques
aux échanges des médicaments, toute modification nécessaire aux exigences concernant les essais
des spécialités pharmaceutiques figurant à l'annexe de la directive 75/318/CEE du Conseil, du 20 mai
1975, relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et
protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de spécialités
pharmaceutiques(1), modifiée en dernier lieu par la directive 87/19/CEE(2), afin de tenir compte de la

nature particulière des médicaments dérivés du sang ou du plasma humains et en vue de garantir un plus haut niveau de qualité, de sécurité et d'efficacité,

A ARRETE LA PRESENTE DIRECTIVE:

Article 1er . - I. Par dérogation à l'article 34 de la directive 75/319/CEE et sous réserve des dispositions de la présente directive, les directives 65/65/CEE et 75/319/CEE s'appliquent aux médicaments à base de composants de sang préparés industriellement par des établissements publics ou privés, ci-après dénommés "médicament dérivés du sang ou du plasma humain" ces médicaments comprennent notamment l'albumine, les facteurs de coagulation et les immunoglobulines d'origine humaine.

2. La présente directive ne s'applique pas au sang total, au plasma, ni aux cellules sanguines d'origine humaine.

3. La présente directive n'affecte pas la décision 86/346/CEE du Conseil, du 25 juin 1986, portant acceptation au nom de la Communauté, de l'accord européen relatif à l'échange de substances thérapeutiques d'origine humaine(3).

Article 2. - I. La description qualitative d'un médicament dérivé du sang ou du plasma humains doit être exprimée en masse, en unités internationales ou en unités d'activité biologique, être en fonction du produit concerné.

2. Dans les directives 65/65/CEE et 75/319/CEE, l'expression "description qualitative et quantitative des composants" désigne la description relative à l'activité biologique, et l'expression " la composition qualitative et quantitative" désigne la composition du produit exprimé en termes d'activité biologique.

3. Dans tout document établi aux fins de la présente directive où figure la dénomination d'un médicament dérivé du sang ou du plasma humain, la dénomination commune ou scientifique des composants actifs doit être indiquée au moins une fois; elle peut être abrégée dans les autres mentions.

Article 3. - En ce qui concerne l'utilisation du sang ou du plasma humain en tant que matière première pour la fabrication des médicaments:

1) les Etats membres prennent les mesures nécessaires pour éviter la transmission de maladies infectieuses. Dans la mesure où cela est ouvert par les modifications prévues à l'article 6, outre l'application de monographies de la pharmacopée européenne concernant le sang et le plasma, ces mesures comprennent celles recommandées par le Conseil de l'Europe et l'Organisation mondiale de la santé, notamment en matière de sélection et de contrôle des donneurs de sang et de plasma;

2) Les Etats membres prennent toutes mesures utiles pour que les donneurs et les centres de prélèvement du sang et du plasma humains soient toujours clairement identifiables;

3) Toutes les garanties de sécurité visées aux points 1/ et 2/ doivent également être assurées par les importateurs de sang et du plasma humain en provenance des Pays tiers;

4) les Etats membres prennent toutes mesures utiles pour promouvoir l'autosuffisance de la Communauté en sang et plasma humains. A cet effet, ils encouragent les dons de sang ou de plasma volontaires et non rémunérés et prennent toutes mesures utiles pour le développement de la production et de l'utilisation des produits dérivés du sang ou du plasma humains provenant de dons volontaires et non rémunérés. Ils notifient à la Commission les mesures prises.

Article 4. - I. Les Etats membres prennent toutes dispositions utiles pour que les procédés de fabrication et de purification utilisés pour la préparation de médicaments dérivés du sang ou du plasma humain soient dûment validés et permettent d'assurer de façon continue la conformité des lots et de garantir, dans la mesure où l'état de la technique le permet, l'absence de contamination virale spécifique. A cette fin, le fabricant doit informer les autorités compétentes de la méthode qu'il utilise pour réduire ou éliminer les virus pathogènes susceptibles d'être transmis par les médicaments dérivés du sang ou du plasma humains. Les autorités compétentes peuvent soumettre au contrôle d'un laboratoire d'Etat ou d'un laboratoire désigné à cet effet des échantillons du produit en vrac et/ou du produit fini lors de l'examen de la demande prévue à l'article 4 de la directive 75/319/ CEE ou après la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché

2 Aux fins de l'application de l'article de la directive 65/65/ CEE et de l'article 27 de la directive 75/319/CEE, les Etats membres peuvent exiger que les fabricants de médicaments dérivés du sang ou le plasma humains soumettent aux autorités compétentes une copie de tous les Comptes rendus de contrôle signés par la personne qualifiée, conformément à l'article 22 de la directive 75/319/CEE.

3 Lorsque dans l'intérêt de la santé publique, la législation d'un Etat membre le prévoit, Les autorités compétentes peuvent exiger que le responsable de la mise sur le marché d'un médicament dérivé du sang ou du plasma humains soumette au contrôle d'un laboratoire l'état ou d'un laboratoire désigné à cet effet des échantillons de chaque lot du produit en vrac et/ou du produit fini avant la mise en circulation, à moins que les autorités compétentes d'un autre Etat membre n'aient déjà examiné le lot en question et ne l'aient déclaré conforme aux spécifications approuvées. Les Etats membres veillent à ce que cet examen soit achevé dans les soixante jours à compter de la réception des échantillons.

Article 5. - La procédure prévue par la directive 87/22/CEE est étendue, en tant que de besoin, aux médicaments dérivés du sang et du plasma humains

Article 6. - Toute modification qu'il convient d'apporter aux exigences relatives aux essais des médicaments, figurant à l'annexe à la directive 75/318/CEE, pour tenir compte de l'extension du champ d'application des directives 65/65/CEE et 75/319/CEE aux médicaments dérivés du sang ou du plasma humains, est adaptée selon la procédure prévue à l'article 2 quater de la directive 75/318/CEE.

Article 7. - I. Sauf dans le cas prévu au paragraphe 2, les Etats membres mettent en vigueur les dispositions nécessaires pour se conformer à la présente directive avant le 1er janvier 1992. Ils en informent immédiatement la Commission.

2. Si les modifications de la directive 75/318/CEE visées à l'article 6 n'ont pas été adoptées à la date visée au paragraphe I, celle-ci est remplacée par la date d'adoption d'édites modifications.

3. Les demandes d'autorisation de mise sur le marché des produits en question qui sont introduites après la date de mise en application de la présente directive doivent être conformes aux dispositions de celle-ci.

4. La présente directive sera progressivement étendue avant le 31 décembre 1992, aux médicaments existants, dérivés du sang ou du plasma humains, visés à l'article 1er paragraphe I.

Article 8. - Les Etats membres sont destinataires de la présente

Loi n°93-5 du 4 janvier 1993
relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament

LOI n°93-5 du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament
(1) NOR: SPSX9200032L

L'Assemblée nationale et le Sénat ont adopté,
Le Président de la République promulgue la loi dont la teneur suit:

TITRE Ier

DISPOSITIONS MODIFIANT LE CODE DE LA SANTE PUBLIQUE

Art. Ier - Il est inséré, dans le livre V du code de la santé publique, un titre premier *bis* ainsi rédigé:

“TITRE Ier BIS

Agence du médicament

Chapitre Ier

Dispositions générales

Art. L. 57-1. - Afin de garantir l'indépendance, la compétence scientifique et l'efficacité administrative des études et des contrôles relatifs à la fabrication, aux essais, aux propriétés thérapeutiques et à l'usage des médicaments, en vue d'assurer, au meilleur coût, la santé et la sécurité de la population et de contribuer au développement des activités industrielles et de recherche pharmaceutiques, il est, créé un établissement public de l'Etat dénommé "Agence du médicament "

Cet établissement public 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 définis par le présent titre et précisés par voie réglementaire.

Art. L. 567-2. - L'agence est chargée

I De participer à l'application des lois et règlements relatifs:

a) Aux essais, à la fabrication, à l'importation, à l'exportation, à la mise sur le marché des médicaments à usage humain, des produits mentionnés à l'article L.658-11 ainsi que des produits et objets contraceptifs mentionnés par la loi no 67-1176 du 28 décembre 1967 relative à la régulation des naissances;

b).Aux substances stupéfiantes, psychotropes, aux autres substances . vénéneuses. utilisées en. médecine,., aux réactifs de laboratoire destinés aux analyses de biologie médicale et aux réactifs mentionnés au 2 de l'article L.512;

2 Du fonctionnement de la commission de la transparence.

3 De recueillir et d'évaluer les informations sur les effets inattendus ou toxiques des médicaments et produits mentionnés au a du 1 ainsi que sur les usages abusifs et les dépendances susceptibles d'être entraînées par des substances psycho-actives et de prendre en la matière toute mesure utile pour préserver la santé publique ;

4 De proposer. toute mesure contribuant au développement de la recherche et des activités industrielles dans le domaine du médicament,.

5 D'appliquer les dispositions du premier alinéa de l'article L. 551;

6 De préparer la pharmacopée

7 De: Procéder à toutes expertises et contrôles techniques relatifs à la qualité:

a) Des produits et objets mentionnés au présent article, des substances entrant dans leur composition et des produits utilisés pour la désinfection des locaux ,

b) Des méthodes et moyens de fabrication, de conditionnement ou de contrôle correspondants:

8 De proposer aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale toute mesure intéressant les domaines relevant de leur compétence;

9 De participer, à la demande du ministre chargé de la santé, à l'élaboration et à la mise en œuvre des règles communautaires et des accords internationaux et à la représentation de la France dans les organisations internationales compétentes;

10 De recueillir les données, notamment en terme d'évaluation scientifique et technique, nécessaires à la préparation des décisions relatives à la politique du médicament et de participer à l'application des décisions prises en la matière;

11 De mener toutes études, recherches, actions de formation ou d'information dans les domaines relevant de sa compétence

L'agence peut, en outre, à la demande des services concernés, procéder à tous contrôles ou expertises techniques relatifs à la qualité des eaux minérales ou de sources, de leurs conditions de captage, de transport et de conditionnement et à la qualité des analyses de biologie médicale.

Chapitre II

Conseil d'administration. direction générale et personnel

Art. L. 567-3. – L'Agence du médicament est administrée par un conseil d'administration Elle est dirigée par un directeur général

Le conseil d'administration de l'agence est composé de sept représentants de l'Etat, de cinq personnalités choisies en raison de leur compétence en matière de médicament et de deux représentants du personnel. '

Le collège des personnalités choisies en raison de leur compétence doit compter trois personnalités scientifiques, dont un médecin et un pharmacien, un représentant de l'industrie pharmaceutique et un représentant des organismes de sécurité sociale.

Un conseil scientifique, dont la composition est fixée par voie réglementaire, veille à la cohérence de la politique scientifique de l'agence. Il assiste le président et le directeur général.

Le président du conseil d'administration et le directeur général sont nommés par décret en conseil des ministres. Le président est choisi parmi les personnalités scientifiques appartenant au collège défini au troisième alinéa du présent article.

Art. L. 567-4. - Les décisions relatives aux autorisations, suspensions, retraits ou interdictions prévues par les articles L. 513, L. 601, L. 603 et L. 658-11 du présent code et par la loi n° 67-1176 du 28 décembre 1967 précitée sont prises par le directeur général de l'agence.

Les décisions prises par le directeur général en application du présent article ne sont susceptibles d'aucun recours hiérarchique.

Art. L. 567-5. - L'agence peut recruter des agents contractuels, de droit public ou privé. Elle peut passer avec ces agents des contrats à durée indéterminée.

Art. L. 567-6. - Les agents contractuels:

1 Sont tenus au secret et à la discrétion professionnels dans les mêmes conditions que celles qui sont définies à l'article 26 de la loi n° 83-634 du 13 juillet 1983 portant droits et obligations des fonctionnaires;

2 Ne peuvent par eux-mêmes ou par personnes interposées avoir, dans les établissements contrôlés par l'agence ou en relation avec elle, aucun intérêt de nature à compromettre leur indépendance.

Des dispositions réglementaires définissent les activités privées qu'en raison de leur nature les agents contractuels de l'agence ayant cessé définitivement leurs fonctions ne peuvent exercer; elles peuvent prévoir que cette interdiction sera limitée dans le temps.

Les personnes collaborant occasionnellement aux travaux de l'agence ne peuvent sous les peines prévues à l'article 175-1 du code pénal prêter leur concours à une mission relative à une affaire dans laquelle elles auraient un intérêt direct ou indirect; elles sont soumises aux obligations énoncées au 1 .

Chapitre III

Régime financier

Art. L. 567-7. - Les ressources de l'agence sont constituées

1 Par les subventions de l'Etat .:

2 Par les redevances et taxes perçues en application des articles L. 602 et L. 602-1 du présent code, de l'article 33 de la loi de finances pour 1968 (n° 67-1114 du 21 décembre 1967), du II de l'article 70 de la loi de finances pour 1972 (n° 71-1061 du 29 décembre 1971), de l'article 109 de la loi de finances pour 1979 (n° 78-1239 du 29 décembre 1978) et des articles 21 et 23 de la loi n° 93-5 du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament

3 Par les redevances pour services rendus établies par décret dans les conditions prévues à l'article 5 de l'ordonnance n° 59-2 du 2 janvier 1959 portant loi organique relative aux lois de finances;

4 Par des produits divers, dons et legs

Art. L. 567-8. - L'agence peut attribuer des subventions dans des conditions fixées par décret.

Chapitre IV

Inspection

Art L 567-9 - L'agence dispose d'inspecteurs qui sont chargés de veiller à l'application des lois et règlements mentionnés à l'article L. 567-2 et de contrôler notamment:

1 Le respect des bonnes pratiques de fabrication des médicaments et des produits mentionnés à l'article L. 658-11:

2 La qualité des matières premières à usage pharmaceutique dans les établissements qui fabriquent ou distribuent ces matières premières;

3 La qualité des conditionnements à usage pharmaceutique en contact avec les médicaments;

4 La conformité aux bonnes pratiques de laboratoire mentionnées à l'article L. 513-1 des essais non cliniques et des établissements où ils sont réalisés, lorsque ces essais portent sur des médicaments à usage humain ou des produits mentionnés aux articles L.511 et L.658-11, ainsi que sur des substances ou produits destinés à entrer dans leur composition;

5 Le respect des dispositions du livre II *bis* et des textes réglementaires pris pour son application relatifs aux essais cliniques des médicaments et produits mentionnés à l'article L. 567-2.

Pour l'exercice des contrôles exigeant une compétence pharmaceutique, les inspecteurs de l'agence doivent être titulaires du diplôme de pharmacien.

Art. L. 567-10. - Les inspecteurs de l'agence sont habilités et assermentés dans des conditions définies par voie réglementaire.

Les dispositions de l'article 25 de la loi n° 83-634 du 13 juillet 1983 précitée ainsi que celles de l'article L. 565 leur sont applicables.

Art. L. 567-11. - Outre les officiers et agents de police judiciaire agissant conformément aux dispositions du code de procédure pénale, les inspecteurs de l'agence peuvent rechercher et constater par procès-verbal les infractions aux dispositions législatives et réglementaires dont ils contrôlent l'application conformément à l'article L. 567-10.

Les dispositions des articles L. 563, premier alinéa, L. 564, troisième et quatrième alinéa, L. 564-1 et L. 567 sont applicables à l'exercice des fonctions des inspecteurs de l'agence.

Art. L. 567-12. - Les conditions d'application des dispositions du présent titre sont, à l'exclusion des mesures prévues à l'article L. 567-8, définies par décret en Conseil d'Etat.

Art. L. 567-13. - Le directeur général de l'agence établit tous les ans un rapport sur l'activité de celle-ci, qui est adressé au Gouvernement et aux deux assemblées du Parlement. Ce rapport est rendu public.

Art. 2. - Le chapitre unique du livre VI du code de la santé publique est remplacé par un chapitre Ier ainsi rédigé :

Chapitre Ier

De la collecte du sang humain et de ses composants et de la préparation de leurs produits dérivés

Art L. 666-1. - La transfusion sanguine s'effectue dans l'intérêt du receveur et relève des principes éthiques du bénévolat et de l'anonymat du don et de l'absence de profit, dans les conditions définies par le présent livre.

Art. L. 666-2. - La collecte du sang humain ou de ces composants en vue d'une utilisation thérapeutique ne peut être faite que par les établissements de transfusion sanguine agréés mentionnés au chapitre III ci-après et dans les conditions prévues au présent chapitre.

Art. L. 666-3. - Le prélèvement ne peut être fait qu'avec le consentement du donneur par un médecin ou sous sa direction et sa responsabilité.

Aucune rémunération ne peut être allouée au donneur, sans préjudice du remboursement des frais exposés, dans des conditions fixées par décret.

Art. L. 666-4. - Le sang, ses composants et leurs dérivés ne peuvent être distribués ni utilisés sans qu'aient été faits des analyses biologiques et des tests de dépistage de maladies transmissibles, dans des conditions définies par décret.

Art. L.666-5. - Aucun prélèvement de sang ou de ses composants en vue d'une utilisation thérapeutique pour autrui ne peut avoir lieu sur une personne mineure ou sur une personne majeure faisant l'objet d'une mesure de protection légale.

Toutefois, s'agissant des mineurs, un prélèvement peut être effectué à titre exceptionnel, lorsque des motifs tirés de l'urgence thérapeutique et de la compatibilité tissulaire l'exigent.

Le prélèvement ne peut alors être opéré qu'à la condition que chacun des titulaires de l'autorité parentale y consente expressément par écrit. Le refus de la personne mineure fait obstacle au prélèvement.

Art. L 666-6. - Les caractéristiques du sang ne peuvent être modifiées avant le prélèvement en vue d'une utilisation thérapeutique pour autrui que par un médecin et dans les établissements de transfusion sanguine. Cette modification ne peut intervenir qu'avec le consentement écrit du donneur, ce dernier ayant été préalablement averti par écrit des risques qu'il encourt et des conséquences éventuelles du prélèvement. Elle ne peut pas être réalisée sur les personnes mentionnées à l'article L. 666-5.

Art. L. 666-7. - Le receveur ne peut connaître l'identité du donneur, ni le donneur celle du receveur. Aucune information permettant d'identifier à la fois celui qui a fait don de son sang et celui qui l'a reçu ne peut être divulguée.

Il ne peut être dérogé à ce principe d'anonymat qu'en cas de nécessité thérapeutique.

Art. L. 666-8. - Peuvent être préparés à partir du sang ou de ses composants:

- 1 Des produits sanguins labiles comprenant notamment le sang total, le plasma et les cellules sanguines d'origine humaine, dont la liste et les caractéristiques sont établies par des règlements de l'Agence française du sang homologués par le ministre chargé de la santé et publiés au *Journal officiel* de la République française;
- 2 Des produits stables préparés industriellement, qui constituent des médicaments dérivés du sang et sont régis par les dispositions du chapitre V ci-après;
- 3 Des réactifs de laboratoire, dont les caractéristiques et les conditions de préparation et d'utilisation sont définies par décret. :

Le sang et ses composants peuvent être utilisés dans le cadre d'une activité de recherche, qu'ils aient été ou non prélevés par des établissements de transfusion sanguine. Les principes mentionnés aux articles L. 666-3, L. 666-4 L. 666-5, L. 666-6 et L. 666-7 sont également applicables dans ce cas, sans préjudice des dispositions du livre II *bis* relatives à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales et des dérogations qui peuvent être apportées par voie réglementaire aux obligations définies par l'article L. 666-4.

Art. L. 666-9. - Un arrêté du ministre chargé de la santé et du ministre chargé de la sécurité sociale, pris après avis de l'Agence française du sang, fixe les tarifs de cession des produits sanguins labiles.

Art. L. 666-10. - Les produits sanguins labiles destinés à une utilisation thérapeutique directe sont conservés dans les établissements de transfusion sanguine ou dans les établissements de santé autorisés à cet effet par le ministre chargé de la santé après avis de l'Agence française du sang. Ils restent sous la surveillance d'un médecin ou d'un pharmacien. Un décret précise la section de l'ordre national des pharmaciens dont ledit pharmacien doit relever.

Le ministre chargé de la santé peut, par arrêté pris après avis de l'Agence française du sang, réglementer la délivrance et l'utilisation des produits sanguins labiles. Cette délivrance ne peut être faite que sur ordonnance médicale.

Il peut en suspendre ou en interdire définitivement la distribution et l'utilisation dans l'intérêt de la santé publique.

Art. 666-11. - Toute importation, par quelque organisme que ce soit, d'un produit sanguin labile est subordonnée à une autorisation délivrée par le ministre chargé de la santé dans des conditions définies par décret.

Art. L. 666-12. - Un décret en Conseil d'Etat fixe les règles d'hémo-vigilance, et notamment la nature des informations nécessaires à la surveillance des effets de l'utilisation des produits sanguins labiles que les praticiens sont tenus de fournir, ainsi que les conditions d'exercice de cette surveillance. Les personnes qui ont à connaître de ces informations sont tenues au secret professionnel dans les conditions et sous les peines prévues à l'article 378 du code pénal.

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

Art. L. 666-13. - Est interdite toute publicité concernant la distribution des substances visées à l'article L. 666-2, à l'exception de celle destinée à la seule information médicale ou à signaler l'emplacement des dépôts.

Art. 3. - Il est ajouté au livre VI du code de la santé publique un chapitre II ainsi rédigé:

Chapitre II

Du comité de sécurité transfusionnelle
et de l'Agence française du sang

Section 1

Du comité de sécurité transfusionnelle

Art L. 667-1. - Il est institué auprès du ministre chargé de la santé un Comité de sécurité transfusionnelle dont les membres sont choisis pour leur compétence médicale et scientifique et nommés par un arrêté du ministre chargé de la santé.

Les fonctions de membre du Comité de sécurité transfusionnelle sont incompatibles avec celles de membre du conseil d'administration de l'Agence française du sang.

Art. L. 667-2. - Le Comité de sécurité transfusionnelle est chargé:

- d'évaluer les conditions dans lesquelles est assurée la sécurité transfusionnelle et de proposer toute mesure utile destinée à améliorer cette sécurité sur l'ensemble de l'activité transfusionnelle;
- d'alerter le ministre chargé de la santé sur toutes les questions d'ordre médical ou scientifique qui peuvent avoir une incidence sur l'activité transfusionnelle.

Art. L. 667-3. - Le Comité de sécurité transfusionnelle peut se saisir de toute question relative à la sécurité transfusionnelle et adresser des recommandations au ministre chargé de la santé auquel il remet chaque année un rapport sur la sécurité transfusionnelle. Ce rapport est rendu public.

Il peut également être saisi par le ministre de la santé ou le président de l'Agence française du sang de toute question relative à la sécurité transfusionnelle.

Section 2

Art. L. 667-4. - Il est créé un établissement public de l'Etat à caractère administratif dénommé Agence française du sang et placé sous la tutelle du ministre chargé de la santé.

Art L. 667-5. - L'Agence française du sang a pour objet de contribuer à la définition et à l'application de la politique de transfusion sanguine, de coordonner et de contrôler l'activité et la gestion des établissements de transfusion sanguine et d'assurer des missions d'intérêt général afin de garantir à la fois la plus grande sécurité

possible et la satisfaction des besoins en matière de transfusion sanguine et de favoriser l'adaptation de l'activité transfusionnelle aux évolutions médicales, scientifiques et technologiques, dans le respect des principes éthiques. A cette fin, elle est notamment chargée:

- 1 Au titre de la contribution à la définition et à l'application de la politique de transfusion sanguine:
 - a) De promouvoir le don du sang et les conditions de sa bonne utilisation ainsi que de veiller au strict respect des principes éthiques par l'ensemble de la chaîne transfusionnelle;
 - b) De donner aux autorités compétentes de l'Etat des avis sur les conditions techniques, sanitaires, médicales et de gestion auxquelles sont soumis les établissements de transfusion sanguine, sur les tarifs de cession des produits sanguins labiles ainsi que sur toute mesure concernant l'organisation de la transfusion sanguine, la distribution et l'utilisation des produits sanguins;
 - c) D'établir et de soumettre à l'homologation du ministre chargé de la santé les règlements mentionnés au 1 de l'article L. 666-8 et à l'article L. 668-3 et de veiller à leur application;
 - d) De préparer les projets des schémas d'organisation de la transfusion sanguine prévus au chapitre IV ci-après et de veiller à leur application;
 - e) De recueillir ou faire recueillir toutes données sur l'activité de transfusion sanguine, notamment en vue des actions d'hémovigilance;

- 2 Au titre du contrôle et de la coordination de l'activité des établissements de transfusion sanguine:
 - a) De prendre les décisions d'agrément ou d'approbation, d'autorisation, de retrait ou de suspension prévues aux articles L. 668-1, L. 668-4, L. 668-5, L. 668-8 et L. 668-11;
 - b) De veiller au respect des dispositions législatives et réglementaires applicables aux établissements de transfusion sanguine ainsi que des conditions auxquelles sont subordonnés les agréments et autorisations dont ils bénéficient;
 - c) De gérer le fonds d'orientation de la transfusion sanguine;
 - d) De participer à la formation des personnels des établissements de transfusion sanguine;!
 - e) De favoriser et de coordonner, en liaison avec les organismes de recherche, l'activité de recherche des établissements de transfusion sanguine et de promouvoir la diffusion des connaissances scientifiques et techniques dans l'activité transfusionnelle;

- 3 Au titre des missions d'intérêt national relatives à l'activité de transfusion sanguine;
 - a) De tenir un fichier national des donneurs de groupes rares et de coordonner l'activité des laboratoires de référence;
 - b) De procéder à des expertises techniques et des actions d'évaluation de l'activité de transfusion sanguine;
 - c) De participer à l'organisation et à l'acheminement des secours en cas de catastrophe nationale ou internationale nécessitant de recourir aux moyens de transfusion sanguine, dans le cadre des lois et règlements applicables à ces événements.

L'agence remet chaque année au Gouvernement un rapport sur l'activité de transfusion sanguine. Ce rapport est rendu public.

Art. L. 667-6. - L'Agence française du sang est administrée par un conseil d'administration composé, outre son président, pour moitié de représentants de l'Etat et pour l'autre moitié de représentants des organismes d'assurance maladie, des associations de patients et de donneurs ainsi que du personnel de l'agence et de personnalités qualifiées, notamment des praticiens.

Le conseil d'administration de l'agence comprend, en outre, deux représentants des établissements de santé, un représentant des établissements de transfusion sanguine et un représentant des personnels de ces derniers établissements, siégeant avec voix consultative.

Le président du conseil d'administration est nommé par décret en conseil des ministres. Les autres membres du conseil sont nommés par décret.

Le président du conseil d'administration assure la direction de l'agence dans le cadre des orientations, définies par le conseil d'administration, dont il exécute les délibérations.

L'agence comprend, en outre, un conseil scientifique chargé de donner des avis sur les questions médicales, scientifiques et techniques dont les membres sont nommés par arrêté du ministre chargé de la santé.

Art. L. 667-7. - Les décisions relatives aux agréments, approbations, autorisations et retraits prévus aux articles L. 668- 1, L. 665-4. L. 668-8 et L. 668-11 sont prises par le président de l'agence après avis du conseil d'administration. Les autorisations prévues à l'article L. 668-5: et les décisions, relatives aux suspensions prévues à l'article L. 668-11 sont prises par le président de l'agence, qui en rend compte au conseil d'administration.

Art. L. 667-8. - Le personnel de l'agence comprend, outre des agents régis par le statut général de la fonction publique. des agents contractuels qui peuvent être recrutés le cas échéant sous contrat à durée indéterminée, par dérogation à l'article 3 de la loi no 83-634 du 13 juillet 1983 portant droits et obligations des fonctionnaires.

Les agents contractuels sont tenus au secret professionnel et à la discrétion professionnelle dans les mêmes conditions que celles définies à l'article 26 de la loi no 83-634 du 13 juillet 1983 précitée.

Ils ne peuvent, par eux-mêmes ou par personne interposée, avoir, dans les établissements contrôlés par l'agence ou en relation avec elle, aucun intérêt susceptible de compromettre leur indépendance.

Un décret en Conseil d'Etat définit les activités privées qu'en raison de leur nature, les agents contractuels de l'agence ayant définitivement cessé leurs fonctions ne peuvent exercer, le cas échéant, pendant une durée limitée.

Les autres personnes collaborant aux travaux de l'agence ne peuvent sous les peines prévues à l'article 175-1 du code pénal, prêter leur concours à une mission relative à une affaire dans laquelle elles auraient un intérêt direct ou indirect; elles sont soumises aux obligations énoncées au deuxième alinéa du présent article.

Art. L. 667-9. - L'agence dispose, parmi ses agents, d'inspecteurs qui sont chargés de veiller au respect des lois et règlements applicables aux établissements de transfusion sanguine et qui contrôlent notamment à ce titre:

- 1 Les conditions de préparation, de conservation et de délivrance des produits sanguins;
- 2 L'application des bonnes pratiques mentionnées à l'article L. 668-3;
- 3 La gestion administrative et financière des établissements.

Les inspecteurs de l'agence sont habilités et assermentés dans des conditions définies par voie réglementaire. Outre les officiers et agents de police judiciaire agissant conformément aux dispositions du code de procédure pénale, ils peuvent rechercher et constater par procès-verbal les infractions aux dispositions législatives et réglementaires dont ils contrôlent l'application. Pour l'exercice de leur mission, ils ont accès aux locaux des établissements de transfusion sanguine.

En outre, les inspecteurs de l'agence contrôlent l'application des décisions de suspension ou d'interdiction de la distribution et de l'utilisation des produits sanguins labiles prévues aux articles L. 666-10 et L. 668-11.

Les inspecteurs consacrent l'intégralité de leur activité professionnelle aux tâches qui leur sont confiées. Ils ne peuvent exercer à titre professionnel aucune activité privée lucrative de quelque nature que ce soit. Les conditions dans lesquelles il peut être dérogé ;a cette disposition sont fixées par décret.

Les dispositions de l'article L. 565 leur sont applicables en ce qui concerne les établissements de transfusion sanguine qu'ils contrôlent.

Ils peuvent être assistés dans leurs missions par des experts et procéder à des inspections conjointes avec les services compétents de l'Etat, avec lesquels ils échangent toutes informations relatives à l'activité des établissements de transfusion sanguine.

Le président de l'Agence française du sang peut signaler les manquements constatés par les inspecteurs de l'agence aux règles des professions de médecin et de pharmacien, respectivement aux autorités mentionnées à l'article L. 418 et aux autorités ordinales compétentes.

Art. L. 667-10. - Pour le contrôle des produits sanguins exercé par l'Agence française du sang, les analyses sont faites par l'Agence du médicament.

Art. L. 667-11. - Il est créé un fonds d'orientation de la transfusion sanguine. Ce fonds est géré par l'Agence française du sang qui attribue à ce titre des subventions aux établissements pour l'application des schémas

d'organisation de la transfusion sanguine prévus au chapitre IV, le développement et la coordination de l'activité de recherche ainsi que la formation de leurs personnels.

Les ressources du fonds d'orientation sont constituées par une contribution à la charge des établissements de transfusion sanguine et, le cas échéant, par la part des excédents d'exploitation affectée dans les conditions de l'article L. 670-2.

Cette contribution est calculée sur le montant hors taxe des cessions en France de produits sanguins labiles par les établissements de transfusion sanguine. Elle est due par ces établissements et est exigible à la date de livraison des produits. Elle est constatée, recouvrée et contrôlée comme en matière de taxe sur la valeur ajoutée avec les sûretés, garanties, privilèges et sanctions applicables à cette taxe. Les réclamations sont présentées, instruites et jugées comme pour cette taxe.

Son taux, compris entre 10 et 15 p. 100 du montant des cessions, contribution comprise, est fixé par arrêté des ministres chargés de la santé et du budget. Le prélèvement pour frais d'assiette et de recouvrement perçu par l'Etat est fixé à 2,5 p. 100 du montant de la contribution.

Art. L. 667-12. - Les ressources de l'agence comprennent:

1 Des subventions de l'Etat;

2 Une dotation globale versée dans les conditions prévues par l'article L. 174-2 du code de la sécurité sociale. Un décret en Conseil d'Etat détermine notamment les modalités de fixation et de révision de cette dotation globale de l'agence par l'autorité compétente de l'Etat:

3 Des redevances pour services rendus établies par décret dans les conditions définies à l'article 5 de l'ordonnance n° 59-2 du 2 janvier 1959 portant loi organique relative aux lois de finances;

4 Des produits divers, des dons et legs.

Art L. 667-13 - Des dispositions réglementaires déterminent, en tant que de besoin, les mesures d'application du présent chapitre, et notamment les modalités d'organisation et de fonctionnement de l'Agence française du sang ainsi que les conditions d'exercice de la tutelle et du contrôle financier de l'Etat sur l'agence. Sauf dispositions contraires elles sont prises par décret en Conseil d'Etat.

Art. 4. - Il est ajouté au livre VI du code de la santé publique un chapitre III ainsi rédigé:

Chapitre III

Des établissements de transfusion sanguine

Art. L. 668-1. - Les établissements de transfusion sanguine exercent une mission de santé publique dans le cadre du service public de la transfusion sanguine. Outre la collecte du sang ou de ses composants mentionnée à l'article L. 666-2, la préparation des produits sanguins labiles et leur distribution ne peuvent être faites que par des établissements de transfusion sanguine, sous la direction et la responsabilité d'un médecin ou d'un pharmacien.

Sous réserve des dispositions de l'article L. 670-2, ces établissements ont vocation à développer toute activité liée à la transfusion sanguine, au conseil et au suivi des actes de transfusion. Ils peuvent notamment être autorisés à distribuer des médicaments dérivés du sang dans les conditions prévues à l'article L. 670-3 et à les dispenser aux malades qui y sont traités. Ils peuvent, en outre, à titre accessoire, être autorisés à exercer d'autres activités de santé, notamment des activités de soins et de laboratoire d'analyse de biologie médicale, conformément aux règles applicables à ces activités.

Les établissements de transfusion sanguine doivent être agréés par l'Agence française du sang dans les conditions définies à l'article L. 668-2.

Peuvent seuls être agréés en qualité d'établissements de transfusion sanguine:

1 Les associations à but non lucratif régies par la loi du 1er juillet 1901 relative au contrat d'association ou par la loi d'Empire du 19 avril 1908 dans les départements du Bas-Rhin, du Haut-Rhin et de la Moselle.

2 Les groupements d'intérêt public constitués à cet effet entre des établissements publics de santé et, le cas échéant, entre un ou plusieurs établissements publics de santé et d'autres personnes morales de droit public ou privé; les dispositions de l'article 21 de la loi n° 82-610 du 15 juillet 1987 d'orientation et de programmation pour

la recherche et le développement technologique de la France sont applicables à ces groupements d'intérêt public. L'approbation de la convention constitutive vaut agrément.

3 Les structures mentionnées au deuxième alinéa de l'article L. 716-3.

Les statuts des associations ou les conventions constitutives des groupements d'intérêt public mentionnés aux 1 et 2 ci-dessus doivent être conformes à des statuts types ou à une convention type définis par décret en Conseil d'Etat.

Le statut particulier du centre de transfusion sanguine des armées, placé sous l'autorité du ministre de la défense, est fixé par décrets en Conseil d'Etat.

Art. L. 668-2. - L'agrément mentionné à l'article L. 668-1 est accordé pour une durée déterminée. Il est renouvelable. Il est subordonné à des conditions techniques, sanitaires et médicales définies par un décret en Conseil d'Etat pris après avis de l'Agence française du sang, qui fixe également la durée de l'agrément.

La décision d'agrément ou d'approbation, qui doit être compatible avec le schéma d'organisation de la transfusion sanguine, indique la zone de collecte de l'établissement.

Art. L. 668-3. - Les établissements de transfusion sanguine doivent se doter de bonnes pratiques dont les principes sont définis par un règlement établi par l'Agence française du sang, homologué par arrêté du ministre chargé de la santé et publié au *Journal officiel* de la République française.

Avant distribution d'un nouveau produit sanguin labile, l'établissement qui le prépare doit communiquer à l'Agence française du sang les informations relatives aux caractéristiques, à la préparation, au contrôle, à l'efficacité et à la sécurité du produit afin qu'il soit procédé à son enregistrement.

Art. L. 668-4. - Un décret en Conseil d'Etat fixe la liste des activités, des productions et des équipements, d'un coût élevé ou nécessitant des dispositions particulières dans l'intérêt de la santé publique, notamment de la sécurité ou de l'efficacité de la transfusion sanguine, qui, indépendamment de l'agrément prévu par l'article L. 668-1, doivent faire l'objet d'autorisations spécifiques données par l'Agence française du sang aux établissements de transfusion sanguine pour une durée déterminée renouvelable.

Ces autorisations sont subordonnées au respect des conditions et principes visés à l'article L. 668-3 ainsi qu'à des obligations d'évaluation périodique. Elles doivent être compatibles avec les schémas d'organisation de la transfusion sanguine.

Art. L. 668-5. - Les établissements de transfusion sanguine ne peuvent recourir à des produits sanguins labiles issus de collectes faites en dehors du territoire français qu'avec l'autorisation de l'Agence française du sang.

Cette autorisation ne peut être accordée que si les besoins de la transfusion sanguine l'exigent et à la condition que le sang ou les produits dérivés en cause présentent des garanties suffisantes au regard de la sécurité de la transfusion sanguine, notamment qu'il soit justifié de l'accomplissement des obligations édictées à l'article L. 666-4.

Les exportations de produits sanguins labiles ne peuvent être effectuées que par les établissements de transfusion sanguine et avec l'autorisation de l'Agence française du sang.

Art. L. 668-6. - Les autorisations prévues aux articles L. 668-4 et L. 668-5 peuvent être assorties de conditions particulières imposées dans l'intérêt de la santé publique et subordonnées à la conclusion d'une convention avec un ou plusieurs autres établissements de transfusion sanguine pour l'exercice d'une activité ou l'utilisation d'un équipement.

Art. L. 668-7. - Chaque établissement de transfusion sanguine est tenu de fournir à l'Agence française du sang toute information médicale, administrative et financière nécessaire au contrôle de son activité. Ces informations peuvent être recueillies sur pièces ou sur place, dans le respect du secret professionnel, notamment par les inspecteurs mentionnés à l'article L. 667-9.

En outre, l'Agence française du sang détermine la teneur et la périodicité des informations qui doivent lui être régulièrement transmises par les établissements.

Art. L. 668-8. - Seuls peuvent être nommés directeurs des établissements de transfusion sanguine des médecins ou des pharmaciens inscrits au tableau de l'ordre professionnel dont ils relèvent et figurant sur une liste d'aptitude.

Leur nomination par le conseil d'administration de l'établissement est subordonnée à un agrément délivré pour une durée limitée, par l'Agence française du sang et renouvelable.

Un décret détermine les conditions dans lesquelles la liste d'aptitude prévue au premier alinéa est établie, et notamment la formation spécialisée et l'expérience pratique que les directeurs doivent justifier ainsi que la durée de l'agrément. Le même décret précise d'autre part la section de l'ordre national des pharmaciens au tableau de laquelle es pharmaciens mentionnés au premier alinéa doivent être inscrits.

Art. L. 668-9. - Un décret en Conseil d'Etat fixe les conditions relatives aux qualifications et aux rémunérations des personnels des établissements de transfusion sanguine pour les catégories d'emploi qu'il détermine.

Art. L. 668-10. - Les établissements de transfusion sanguine assument, même sans faute, la responsabilité des risques encourus par les donneurs à raison des opérations de prélèvement.

Ces établissements doivent contracter une assurance couvrant leur responsabilité du fait de ces risques. Cette assurance doit comporter des garanties au moins égales à celles qui sont définies par un arrêté pris conjointement par les ministres chargés de la santé et de l'économie et des finances.

Art. L. 668-11. - I. - Toute violation constatée dans un établissement de transfusion sanguine, et du fait de celui-ci des prescriptions législatives et réglementaires qui lui sont applicables peut entraîner le retrait temporaire ou définitif des agréments et autorisations mentionnés aux articles L. 668-1, L. 668-4, L. 668-5 et L. 668-8.

Le retrait de l'agrément ou de l'autorisation est également encouru en cas de violation des prescriptions qu'il fixe ou de non-respect des principes des bonnes pratiques mentionnés à l'article L. 668-3.

Le retrait ne peut intervenir qu'après mise en demeure adressée à l'établissement de prendre toute mesure propre à remédier à la violation ou au manquement constaté, ou de fournir toutes les explications nécessaires. Cette mise en demeure est faite par écrit par le président de l'Agence française du sang, datée et signée, et fixe un délai d'exécution ou de réponse qui ne peut excéder un mois. Le retrait est prononcé après avis de la commission d'organisation de la transfusion sanguine mentionnée à l'article L. 669-4.

En cas d'urgence tenant à la sécurité des personnes une suspension de l'agrément ou de l'autorisation peut être prononcée à titre conservatoire par le président de l'agence qui en informe dans un délai de quinze jours la commission d'organisation de la transfusion sanguine.

Les statuts de l'association ou la convention constitutive du groupement d'intérêt public fixent les règles de dévolution des actifs de l'établissement de transfusion sanguine en cas de retrait définitif d'agrément et de dissolution.

II. - Sans préjudice des pouvoirs conférés au ministre chargé de la santé par le troisième alinéa de l'article L.666-10, le président de l'Agence française du sang peut, en cas d'urgence tenant à la sécurité des personnes, suspendre à titre conservatoire la distribution d'un produit par un établissement déterminé. Il en informe dans un délai de quinze jours la commission d'organisation de la transfusion sanguine.

Art. 5. - 11 est ajouté au livre VI du code de la santé publique un chapitre IV ainsi rédigé:

Chapitre IV

Des schémas d'organisation de la transfusion sanguine

Art. L. 669-1. - Dans des conditions fixées par décret en Conseil d'Etat, le ministre chargé de la santé détermine après avis de l'Agence française du sang, les ressorts territoriaux, dans le cadre desquels sont élaborés les schémas d'organisation de la transfusion sanguine, la durée de ces schémas ainsi que la composition et les modalités de fonctionnement de la commission mentionnée à l'article L. 669-4.

Art. L. 669-2. - Chaque schéma d'organisation de la transfusion sanguine est arrêté par le ministre chargé de la santé, sur la base du projet préparé par l'Agence française du sang et après avis de la commission d'organisation de la transfusion sanguine compétente.

Art. L. 669-3. - Chaque schéma d'organisation de la transfusion sanguine détermine:

- 1 La zone de collecte de chaque établissement;
- 2 La répartition des activités entre les établissements de transfusion sanguine et, le cas échéant, leur regroupement;
- 3 Les installations et les équipements nécessaires pour satisfaire les besoins en matière de transfusion sanguine;
- 4 Les modalités de coopération entre les établissements de transfusion sanguine ainsi que, le cas échéant, celles relatives à la coopération entre les établissements de santé et les établissements de transfusion sanguine.

Art. L. 669-4. - Dans le ressort territorial de chaque schéma d'organisation de la transfusion sanguine, il est institué une commission d'organisation de la transfusion sanguine comprenant:

- 1 Des représentants de l'Etat;
- 2 Des représentants des collectivités territoriales;
- 3 Des représentants des établissements de transfusion sanguine;
- 4 Des représentants des personnels de ces établissements;
- 5 Des représentants des établissements de santé;
- 6 Des représentants des associations de donneurs de sang;
- 7 Des représentants des professions de santé;
- 8 Des représentants des patients et de leurs associations;
- 9 Des personnalités qualifiées;
- 10 Des représentants des organismes d'assurance maladie.

La commission est consultée sur le projet de schéma d'organisation de la transfusion sanguine et ses modifications, sur la délivrance et le retrait des agréments et autorisations visés aux articles L.668-1, L. 668-4 et L. 668-5, ainsi que sur l'attribution des subventions prévues à l'article L. 667-11.

Lorsque le président de l'Agence française du sang prend une décision d'autorisation en application de l'article L. 668-5, il en informe la commission d'organisation de la transfusion sanguine dans un délai de quinze jours.

La commission peut être également consultée par l'Agence française du sang sur toute autre question concernant l'activité de transfusion sanguine dans le ressort du schéma.

Art. 6. – Il est ajouté au livre VI du code de la santé publique un chapitre V ainsi rédigé:

Chapitre V

Des médicaments dérivés du sang et du Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies

Art. L. 670-1. - Les produits stables préparés à partir du sang et de ses composants constituent des médicaments dérivés du sang et sont soumis aux dispositions du livre V, sous réserve des dispositions du présent chapitre.

Art. L. 670-2. - Seul un groupement d'intérêt public dénommé Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies peut préparer les médicaments mentionnés à l'article précédent à partir du sang ou de ses composants collectés par les établissements de transfusion sanguine. Il exerce également des activités de recherche et de production concernant des médicaments susceptibles de se substituer aux produits dérivés du sang.

Les dispositions de l'article 21 de la loi no 82-610 du 15 juillet 1982 précitée sont applicables au Laboratoire français du fractionnement qui peut associer à l'Agence française du sang notamment des établissements de transfusion sanguine. et des établissements visés à l'article L. 596.

Le conseil d'administration comprend, outre des représentants des membres du groupement, des personnalités qualifiées en raison de leurs compétences en matière scientifique, médicale ou industrielle. La majorité des droits au conseil d'administration est détenue par des personnes morales de droit public.

Le conseil d'administration détermine chaque année la part des excédents d'exploitation qui sont affectés aux activités de recherche et, le cas échéant, au fonds d'orientation mentionné à l'article L. 667-11.

Un décret fixe en tant que de besoin les modalités d'organisation et de fonctionnement du Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies, compte tenu de la spécificité de ses missions. Ce décret détermine

notamment les conditions dans lesquelles le laboratoire peut associer les personnes morales de droit privé mentionnées au deuxième alinéa à l'exploitation des brevets résultant de ses activités de recherche.

Art. L. 670-3. - Les règles. de la section 1 du chapitre II du titre II du livre V sont applicables au Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies sous réserve des dispositions du présent chapitre et, s'ils vendent en gros des médicaments dérivés du sang, aux établissements de transfusion sanguine sous réserve des dispositions du chapitre III du présent livre. Le Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies et les établissements concernés doivent être dotés d'un pharmacien responsable qui participe à la direction générale de l'établissement.

Art. L. 670-4. - L'autorisation de mise sur le marché prévue par l'article L. 601 ne peut être attribuée pour un médicament dérivé du sang que lorsqu'il est préparé à partir de sang ou de composants du sang prélevés dans les conditions définies aux articles L. 666-3 à L. 666-7.

Toutefois, à titre exceptionnel, une autorisation de mise sur le marché peut, par dérogation, être délivrée à un médicament préparé à partir de sang ou de composants de sang prélevés dans des conditions non conformes au second alinéa de l'article L. 666-3 ou aux articles L. 666-6 et L. 666-7 si ce médicament apporte une amélioration en termes d'efficacité ou de sécurité thérapeutiques ou si des médicaments équivalents ne sont pas disponibles en quantité suffisante pour satisfaire les besoins sanitaires. Dans ce cas, l'autorisation de mise sur le marché est délivrée pour une durée de deux ans qui ne peut être renouvelée qu'en cas de persistance des conditions susnommées.

Art. L. 670-5. - Un décret en Conseil d'Etat fixe. en tant que de besoin, les conditions d'application du présent chapitre. Il précise les sections de l'ordre auxquelles appartiennent les pharmaciens mentionnés à l'article L. 670-3. Il définit les conditions dans lesquelles lesdits pharmaciens doivent être assistés ou remplacés.

Art. 7. - Il est ajouté au livre VI du code de la santé publique un chapitre VI ainsi rédigé:

Chapitre VI

Dispositions pénales

Art. L.671-1. - Le fait de procéder aux activités mentionnées aux articles L. 668-1, L. 668-4 et L. 668-5 sans être titulaire de l'agrément prévu à l'article L. 668-1 ou, le cas échéant, des autorisations prévues aux articles L. 666-11, L. 668-4 et L. 668-5, ou en violation des prescriptions fixes par ces agréments ou autorisations, est puni d'un emprisonnement de deux ans et d'une amende de 500 000 F.

Art. L. 671-2. - Le fait de prélever ou de tenter de prélever du sang sur une personne vivante sans qu'elle ait exprimé son consentement est puni d'un emprisonnement de cinq ans et d'une amende de 1 million de francs.

Est puni des mêmes peines le fait de prélever ou de tenter de prélever du sang en violation des dispositions de l'article L. 666-5 sur une personne mineure ou sur une personne majeure faisant l'objet d'une mesure de protection légale.

Art. L. 671-3. - Le fait d'obtenir ou de tenter d'obtenir d'une personne le prélèvement de son sang contre un paiement, quelle qu'en soit la forme, est puni d'un emprisonnement de cinq ans et d'une amende de 1 million de francs.

Est puni des mêmes peines le fait d'apporter ou de tenter d'apporter son entremise pour favoriser l'obtention du sang contre un paiement, quelle qu'en soit la forme.

Art. L. 671-4. - Le fait d'utiliser sciemment ou de distribuer des produits sanguins sans qu'il ait été procédé aux analyses biologiques et aux tests de dépistage de maladies transmissibles requis en application de l'article L. 666-4 est puni d'un emprisonnement de deux ans et d'une amende de 500 000 F.

Art. L. 671-5. - Le fait de modifier ou de tenter de modifier les caractéristiques du sang d'une personne avant prélèvement en infraction aux dispositions de l'article L. 666-6 est puni d'une amende de 300 000 F, et en cas de récidive, d'une amende de 500 000 F et d'un emprisonnement de six mois. .

Est puni des mêmes peines le fait de contrevenir ou de tenter de contrevenir à l'obligation prescrite par l'article L. 668-10.

Art L. 671-6. - La divulgation d'informations permettant d'identifier à la fois le donneur et le receveur de sang en violation de l'article L. 666-7, est punie d'un emprisonnement d'un an et d'une amende de 50 000 F.

Art. L. 671-7. - Est puni d'un emprisonnement d'un an et d'une amende. de 50 000 F le fait de céder du sang ou des produits labiles dérivés du sang à un tarif différent de celui qui résulte de l'arrêté pris pour l'application de l'article L. 666-9. :

Art. L. 671-8. - Les dispositions prévues par les articles 1er à 3 de la loi du 1er août 1905 en ce qui concerne la falsification des substances médicamenteuses, l'exposition, la mise en vente ou la vente de substances médicamenteuses falsifiées sont applicables au sang humain, à ses composants, ainsi qu'aux produits labiles qui en sont dérivés.

Est puni des mêmes peines le fait de distribuer un produit labile ne figurant pas sur la liste prévue à l'article L. 666-8 ou un produit dont la distribution a été suspendue en application du dernier alinéa de l'article L. 666-10 où du II de l'article L.668-11.

Art. L. 671-9. - Les personnes coupables des délits prévus au présent chapitre encourent également la peine complémentaire d'interdiction d'exercer l'activité professionnelle ou sociale dans l'exercice de laquelle ou à l'occasion de laquelle l'infraction a été commise.

TITRE II

DISPOSITIONS FINALES ET TRANSITOIRES

Art. 8. - Les établissements de transfusion sanguine bénéficiaires d'un agrément à la date de promulgation de la présente loi disposent, à compter de la publication du décret mentionné à l'article L. 668-2 du code de la santé publique, d'un délai, fixé par ce décret dans la limite de six mois, pour se conformer aux conditions qu'il détermine, pour adopter des statuts conformes aux statuts types définis en application de l'avant-dernier alinéa de l'article L. 668-1 ou pour se constituer en groupement d'intérêt public dans les conditions déterminées par ce même article.

L'agrément des établissements devient caduc s'ils ne remplissent pas les conditions prévues à l'alinéa ci-dessus dans le délai qu'il fixe.

Art. 9. - L'article L.716-3 du code de la santé publique est complété par un alinéa ainsi rédigé

Une ou plusieurs structures de ces établissements, dotées de l'autonomie financière et administrative, peuvent être agréées en qualité d'établissement de transfusion sanguine dans des conditions déterminées par voie réglementaire. Ces structures sont soumises au contrôle de l'Agence française du sang dans les mêmes conditions que les établissements mentionnés aux 1 et 2 de l'article L.668-1.

Art. 10. - A titre transitoire, et jusqu'à l'expiration du délai mentionné à l'article 8, les relations entre l'Agence française du sang et les établissements de transfusion sanguine demeurent régies par les conventions conclues entre

Art. L. 668-8. - Seuls peuvent être nommés directeurs des établissements de transfusion sanguine des médecins ou ;les pharmaciens inscrits au tableau de l'ordre professionnel dont ils relèvent et figurant sur une liste d'aptitude.

Leur nomination par le conseil d'administration de l'établissement est subordonnée à un agrément délivré, pour une durée limitée, par l'Agence française du sang et renouvelable.

Un décret détermine les conditions dans lesquelles la liste d'aptitude prévue au premier alinéa est établie, et notamment la formation spécialisée et l'expérience pratique que les directeurs doivent justifier ainsi que la durée de l'agrément. Le même décret précise d'autre part la section de l'ordre national des pharmaciens au tableau de laquelle les pharmaciens mentionnés au premier alinéa doivent être inscrits.

Art. L 668-9. - Un décret en Conseil d'Etat fixe les conditions relatives aux qualifications et aux rémunérations des personnels des établissements de transfusion sanguine pour les catégories d'emploi qu'il détermine.

Art. L. 668-10. - Les établissements de transfusion san-guine assument, même sans faute, la responsabilité des risques encourus par les donneurs à raison des opérations de prélèvement.

Ces établissements doivent contracter une assurance couvrant leur responsabilité du fait de ces risques. Cette assurance doit comporter des garanties au moins égales à celles qui sont définies par un arrêté pris conjointement par les ministres chargés de la santé et de l'économie et des finances.

Art. L. 668-11. - I. - Toute violation constatée dans un établissement de transfusion sanguine, et du fait de celui-ci, des prescriptions législatives et réglementaires qui lui sont applicables peut entraîner le retrait temporaire ou définitif des agréments et autorisations mentionnés aux articles L. 668-1, L. 668-4, L. 668-5 et L. 668-8.

Le retrait de l'agrément ou de l'autorisation est également encouru en cas de violation des prescriptions qu'il fixe ou de non-respect des principes des bonnes pratiques mentionnés à l'article L. 668-3.

Le retrait ne peut intervenir qu'après mise en demeure adressée à l'établissement de prendre toute mesure propre à remédier à la violation ou au manquement constaté, ou de fournir toutes les explications nécessaires. Cette mise en demeure est faite par écrit par le président de l'Agence française du sang; datée et signée, et fixe un délai d'exécution ou de réponse qui ne peut excéder un mois. Le retrait est prononcé après avis de la commission d'organisation de la transfusion sanguine mentionnée à l'article L. 669-4.

En cas d'urgence tenant à la sécurité des personnes une suspension de l'agrément ou de l'autorisation peut être prononcée à titre conservatoire par le président de l'agence qui en informe dans un délai de quinze jours la commission d'organisation de la transfusion sanguine.

Les statuts de l'association ou la convention constitutive du groupement d'intérêt public fixent les règles de dévolution des actifs de l'établissement de transfusion sanguine en cas de retrait définitif d'agrément et de dissolution.

II. - Sans préjudice des pouvoirs conférés au ministre chargé de la santé par le troisième alinéa de l'article L. 666-10, le président de l'Agence française du sang peut, en cas d'urgence tenant à la sécurité des personnes, suspendre à titre conservatoire la distribution d'un produit par un établissement déterminé. Il en informe dans un délai de quinze jours la commission d'organisation de la transfusion sanguine.

Art. 5. - 11 est ajouté au livre VI du code de la santé publique un chapitre IV ainsi rédigé:

Chapitre IV

Des schémas d'organisation de la transfusion sanguine

Art. L. 669-1. - Dans des conditions fixées par décret en Conseil d'Etat, le ministre chargé de la santé détermine après avis de l'Agence française du sang, les ressorts territoriaux, dans le cadre desquels sont élaborés les schémas d'organisation de la transfusion sanguine, la durée de ces schémas ainsi que la composition et les modalités de fonctionnement de la commission mentionnée à l'article L. 669-4.

Art. L. 669-2. - Chaque schéma d'organisation de la transfusion sanguine est arrêté par le ministre chargé de la santé, sur la base du projet préparé par l'Agence française du sang et après avis de la commission d'organisation de la transfusion sanguine compétente.

Art L 669-3. - Chaque schéma d'organisation de la transfusion sanguine détermine:

- 1 La zone de collecte de chaque établissement;
- 2 La répartition des activités entre les établissements de transfusion sanguine et, le cas échéant, leur regroupement;
- 3 Les installations et les équipements nécessaires pour satisfaire les besoins en matière de transfusion sanguine;

4 Les modalités de coopération entre les établissements de transfusion sanguine ainsi que, le cas échéant, celles relatives à la coopération entre les établissements de santé et les établissements de transfusion sanguine.

Art. L. 669-4. - Dans le ressort territorial de chaque schéma d'organisation de la transfusion sanguine, il est institué une commission d'organisation de la transfusion sanguine comprenant:

- 1 Des représentants de l'Etat;
- 2 Des représentants des collectivités territoriales;
- 3 Des représentants des établissements de transfusion sanguine;
- 4 Des représentants des personnels de ces établissements;
- 5 Des représentants des établissements de santé;
- 6 Des représentants des associations de donneurs de sang
- 7 Des représentants des professions de santé;
- 8 Des représentants des patients et de leurs associations;
- 9 Des personnalités qualifiées;
- 10 Des représentants des organismes d'assurance maladie.

La commission est consultée sur le projet de schéma d'organisation de la transfusion sanguine et ses modifications, sur la délivrance et le retrait des agréments et autorisations visés aux articles L. 668-1, L. 668-4 et L. 668-5, ainsi que sur l'attribution des subventions prévues à l'article L. 667-11.

Lorsque le président de l'Agence française du sang prend une décision d'autorisation en application de l'article L. 668-5, il en informe la commission d'organisation de la transfusion sanguine dans un délai de quinze jours.

La commission peut être également consultée par l'Agence française du sang sur toute autre question concernant l'activité de transfusion sanguine dans le ressort du schéma.

Art. 6. - Il est ajouté au livre VI du code de la santé publique un chapitre V ainsi rédigé:

Chapitre V

Des médicaments dérivés du sang et du Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies

Art. L. 670-1. - Les produits stables préparés à partir du sang et de ses composants constituent des médicaments dérivés du sang et sont soumis aux dispositions du livre V, sous réserve des dispositions du présent chapitre.

Art. L. 670-2. - Seul un groupement d'intérêt public dénommé Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies peut préparer les médicaments mentionnés à l'article précédent à partir du sang ou de ses composants collectés par les établissements de transfusion sanguine. Il exerce également des activités de recherche et de production concernant des médicaments susceptibles de se substituer aux produits dérivés du sang.

Les dispositions de l'article 21 de la loi n° 82-610 du 15 juillet 1989 précitée sont applicables au Laboratoire français du fractionnement qui peut associer, à l'Agence française du sang notamment des établissements de transfusion sanguine et des établissements visés à l'article L. 596.

Le conseil d'administration comprend, outre des représentants des membres du groupement, des personnalités qualifiées en raison de leurs compétences en matière scientifique médicale ou industrielle. La majorité des droits au conseil d'administration est détenue par des personnes morales de droit public.

Le conseil d'administration détermine chaque année la part des excédents d'exploitation qui sont affectés aux activités de recherche et, le cas échéant, au fonds d'orientation mentionné à l'article L. 667-11.

Un décret fixe en tant que de besoin, les modalités d'organisation et de fonctionnement du Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies, compte tenu de la spécificité de ses missions. Ce décret détermine notamment les conditions dans lesquelles le laboratoire peut associer les personnes morales de droit privé mentionnées au deuxième alinéa à l'exploitation des brevets résultant de ses activités de recherche.

Art. L. 670-3. - Les règles de la section 1 du chapitre II du titre II du livre V sont applicables au Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies sous réserve des dispositions du présent chapitre et, s'ils vendent en gros des médicaments dérivés du sang, aux établissements de transfusion sanguine, sous réserve des dispositions du chapitre III du présent livre. Le Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies et les établissements concernés doivent être dotés d'un pharmacien responsable qui participe à la direction générale de l'établissement.

Art. L. 670-4. - L'autorisation de mise sur le marché prévue par l'article L.601 ne peut être attribuée pour un médicament dérivé du sang que lorsqu'il est préparé à partir de sang ou de composants du sang prélevés dans les conditions définies aux articles L. 666-3 à L. 666-7.

Toutefois, à titre exceptionnel, une autorisation de mise sur le marché peut, par dérogation, être délivrée à un médicament préparé à partir de sang ou de composants de sang prélevés dans des conditions non conformes au second alinéa de l'article L. 666-3 ou aux articles L. 666-6 et L.666-7 si ce médicament apporte une amélioration en termes d'efficacité ou de sécurité thérapeutiques ou si des médicaments équivalents ne sont pas disponibles en quantité suffisante pour satisfaire les besoins sanitaires. Dans ce cas, l'autorisation de mise sur le marché est délivrée pour une durée de deux ans qui ne peut être renouvelée qu'en cas de persistance des conditions susnommées.

Art. L. 670-5. - Un décret en Conseil d'Etat fixe, en tant que de besoin, les conditions d'application du présent chapitre. Il précise les sections de l'ordre auxquelles appartiennent les pharmaciens mentionnés à l'article L. 670-3. Il définit les conditions dans lesquelles lesdits pharmaciens doivent être assistés ou remplacés.

Art. 7. - Il est ajouté au livre VI du code de la santé publique un chapitre VI ainsi rédigé:

Chapitre VI

Dispositions pénales

Art. L. 671-1. - Le fait de procéder aux activités mentionnées aux articles L. 668-1, L. 668-4 et L. 668-5 sans être titulaire de l'agrément prévu à l'article L. 668-1 ou, le cas échéant, des autorisations prévues aux articles L. 666-11, L. 668-4 et L. 668-5, ou en violation des perceptions fixées par ces agréments ou autorisations, est puni d'un emprisonnement de deux ans et d'une amende de 500 000 F.

Art. L. 671-2. - Le fait de prélever ou de tenter de prélever du sang sur une personne vivante sans qu'elle ait exprimé son consentement est puni d'un emprisonnement de cinq ans et d'une amende de 1 million de francs.

Est puni des mêmes peines le fait de prélever ou de tenter de prélever du sang en violation des dispositions de l'article L. 666-5 sur une personne mineure ou sur une personne majeure faisant l'objet d'une mesure de protection légale.

Art. L. 671-3. - Le fait d'obtenir ou de tenter d'obtenir d'une personne le prélèvement de son sang contre un paiement, qu'elle qu'en soit la forme, est puni d'un emprisonnement de cinq ans et d'une amende de 1 million de francs.

Est puni des mêmes peines le fait d'apporter ou de tenter d'apporter son entremise pour favoriser l'obtention du sang contre un paiement, quelle qu'en soit la forme.

Art. L. 671-4. - Le fait d'utiliser sciemment ou de distribuer des produits sanguins sans qu'il ait été procédé aux analyses biologiques et aux tests de dépistage de maladies transmissibles requis en application de l'article L. 666-4 est puni d'un emprisonnement de deux ans et d'une amende de 500 000 F.

Art. L. 671-5. - Le fait de modifier ou de tenter de modifier les caractéristiques du sang d'une personne avant prélèvement en infraction aux dispositions de l'article L; 666-6 est puni d'une amende de 300 000 F, et en cas de récidive, d'une amende de 500 000 F et d'un emprisonnement de six mois.

Est puni des mêmes peines le fait de contrevenir ou de tenter de contrevenir à l'obligation prescrite par l'article L. 668-10.

Art. L. 671-6 - La divulgation d'informations permettant d'identifier à la fois le donneur et le receveur de sang, en violation de l'article L. 666-7, est punie d'un emprisonnement d'un an et d'une amende de 50 000 F.

Art L. 671-7 - Est puni d'un emprisonnement d'un an et d'une amende de 50 000 F le fait de céder du sang ou des produits labiles dérivés du sang à un tarif différent de celui qui résulte de l'arrêté pris pour l'application de l'article L. 666-9.

Art L: 671-8. - Les dispositions prévues par les articles 1er à 3 de la loi du 1er août 1905 en ce qui concerne la falsification des substances médicamenteuses, l'exposition, la mise en vente ou la vente de substances médicamenteuses falsifiées sont applicables au sang humain, à ses composants, ainsi qu'aux produits labiles qui en sont dérivés.

Est puni des mêmes peines le fait de distribuer un produit labile ne figurant pas sur la liste prévue à l'article L.666-8 ou un produit dont la distribution a été suspendue en application du dernier alinéa de l'article L. 666-10 où I du II de l'article L 668-11.

Art. L. 671-9 - Les personnes coupables des délits prévus au présent chapitre encourent également la peine complémentaire d'interdiction d'exercer l'activité professionnelle ou sociale dans l'exercice de laquelle ou à l'occasion de laquelle l'infraction a été commise.

TITRE II

DISPOSITIONS FINALES ET TRANSITOIRES

Art. 8. - Les établissements de transfusion sanguine bénéficiaires d'un agrément à la date de promulgation de la présente loi disposent, à compter de la publication du décret mentionné à l'article L. 668-9 du code de la santé publique, d'un délai, fixé par ce décret dans la limite de six mois, pour se conformer aux conditions qu'il détermine pour adopter des statuts conformes aux statuts types définis en application de l'avant-dernier alinéa de l'article L. 668-1 ou pour se constituer en groupement d'intérêt public dans les conditions déterminées par ce même article.

L'agrément des établissements devient caduc s'ils ne remplissent pas les conditions prévues à l'alinéa ci-dessus dans le délai qu'il fixe.

Art. 9. - L'article L. 716-3 du code de la santé publique, est complété par un alinéa ainsi rédigé:

Une ou plusieurs structures de ces établissements, dotées de l'autonomie financière et administrative, peuvent être agréées en qualité d'établissement de transfusion sanguine dans des conditions déterminées par voie réglementaire. Ces structures sont soumises au contrôle de l'Agence française du sang dans les mêmes conditions que les établissements mentionnés aux 1 et 2 de l'article L. 668-1.

Art. 10. - A titre transitoire, et jusqu'à l'expiration du délai mentionné à l'article 8 les relations entre l'Agence française du sang et les établissements de transfusion sanguine demeurent régies par les conventions conclues entre ces établissements et le groupement d'intérêt public dénommé Agence française du sang, en vigueur à la date de la promulgation de la présente loi.

Art. 11. - Les produits stables visés au 2 de l'article L. 666-8 du code de la santé publique dont l'utilisation a fait l'objet d'une autorisation avant la date de promulgation de la présente loi doivent faire l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché avant le 30 juin 1993.

A titre transitoire, ces produits peuvent être distribués par les seuls établissements de transfusion sanguine, jusqu'à l'intervention de la décision du ministre chargé de la santé relative à la demande d'autorisation de mise sur le marché ou, au plus tard, jusqu'au 31 décembre 1993.

A titre transitoire les produits stables peuvent être préparés par les établissements de transfusion sanguine autorisés à fractionner le plasma par le ministre chargé de la santé jusqu'à l'intervention de la décision approuvant la convention constitutive du Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies.

Art. 12. - 11 est ajouté à l'article L. 605 du code de la santé publique un alinéa (11) ainsi rédigé:

11 Les règles particulières applicables à la pharmacovigilance exercée sur les médicaments dérivés du sang et les autres médicaments d'origine humaine.

Art. 13. - Les personnes ayant reçu une transfusion de sang ou de produits dérivés du sang entre le 1er janvier 1980 et le 31 décembre 1985 sont invitées à se présenter dans les établissements de santé où a été effectuée la transfusion, ou tous autres établissements mandatés par eux, pour y être informées des risques de contamination par le virus de l'immuno-déficience humaine. Un test de dépistage de l'infection par le virus de l'immuno-déficience humaine leur est proposé à cette occasion. |

Un décret fixe les conditions d'application du présent article.

Art. 14. - Les dispositions de la présente loi sont applicables au centre de transfusion sanguine des armées, à l'exception du quatrième alinéa (3) de l'article L. 667-9, du dernier alinéa de l'article L. 668-5, du second alinéa de l'article L.668-10 et des articles L.667-11 et L.669-3 auxquels il peut être dérogé selon des modalités fixées par décret en Conseil d'Etat.

Art. 15. - Les articles L. 666-3 à L. 666-7, L. 668-10, L. 671-2 à L. 671-6 et L. 671-9 sont applicables aux territoires de la Nouvelle-Calédonie, de la Polynésie française et des Iles Wallis et Futuna.

Pour leur application dans ces territoires, les articles L. 666-4, L. 668-10 et L. 671-9 sont ainsi rédigés:

Art. L. 666-4. - Le sang, ses composants et leurs dérivés ne peuvent être distribués ni utilisés sans qu'aient été faits des analyses biologiques et des tests de dépistage de maladies transmissibles. dans les conditions définies par l'autorité territoriale compétente.

Art. L. 668-10. - Les établissements de transfusion sanguine assument, même sans faute, la responsabilité des risques encourus par les donneurs à raison des opérations de prélèvement. Ces établissements doivent contracter une assurance couvrant leur responsabilité du fait de ces risques.

Art. L. 671-9. - Les personnes coupables des délits prévus aux articles L. 671-2 à L. 671-6 du présent chapitre encourent également la peine complémentaire d'interdiction d'exercer l'activité professionnelle ou sociale dans l'exercice de laquelle ou à l'occasion de laquelle l'infraction a été commise.

La présente loi est applicable à la collectivité territoriale de Mayotte.

Art. 16. - 1. - Le début de l'article L. 209-13 du code de la santé publique est ainsi rédigé:

Les médecins inspecteurs de la santé et, dans la limite de leurs attributions. les inspecteurs de l'Agence du médicament ont qualité pour... (*le reste sans changement*)

II. - Aux articles L. 513, L. 552, L. 602-1, L. 602-3 (I et II). L. 618 et L. 658-11. les mots: ministre chargé de la santé publique . ministre chargé de la santé
ministre des affaires sociales , ministre de la santé , ministre de la santé publique , sont remplacés par les mots: Agence du médicament .

III. - A l'article L. 529, les mots: un inspecteur de la pharmacie représentant, à titre consultatif, le ministre de la santé publique sont remplacés par les mots: un inspecteur de l'Agence du médicament, un inspecteur de la pharmacie représentant, à titre consultatif, le ministre chargé de la santé et, en conséquence, le mot: treize est remplacé par le mot: quatorze .

IV. - Le début de l'article L. 541 est ainsi rédigé:

Les inspecteurs de la pharmacie, les inspecteurs de l'Agence du médicament, les pharmaciens fonctionnaires...
(le reste sans changement)

V. – 1 L'article L. 562 est ainsi rédigé:

Art. L. 562. - Sous réserve des dispositions de l'article L. 567-9, les inspecteurs de la pharmacie contrôlent l'application des lois et règlements relatifs à la pharmacie:

- a) Dans les établissements fabriquant, important ou exportant des objets de pansements ou tous articles présentés comme conformes à la pharmacopée;
- b) Dans les établissements distribuant en gros des médicaments à usage humain, des objets et produits mentionnés à l'article L. 512;
- c) Dans les établissements distribuant en gros des matières premières à usage pharmaceutique;
- d) Dans les établissements distribuant au détail ou délivrant au public les médicaments, objets ou produits mentionnés à l'article L. 512;
- e) Dans les établissements de santé;
- d) Dans les dépôts de médicaments, en quelques mains qu'ils soient.

Dans les établissements mentionnés à l'article L. 617-21, les inspecteurs de la pharmacie participent au contrôle de l'application des dispositions du chapitre III du titre II du présent livre.

Dans les laboratoires d'analyses de biologie médicale, ils participent au contrôle des dispositions du chapitre Ier du titre III du livre VII.

2 L'article L 562-1 est abrogé.

3 Les articles L. 563 et L. 564 sont ainsi rédigés:

Art. L. 563. - Les inspecteurs de la pharmacie signalent aux autorités compétentes les manquements aux règles professionnelles de la pharmacie qu'ils constatent dans l'exercice de leurs fonctions.

Ils font les enquêtes prescrites par l'autorité hiérarchique ou demandées par les instances ordinales compétentes.

Art. L. 564. - Dans tous les établissements mentionnés à l'article L. 562 et dans tous les lieux publics, les pharmaciens inspecteurs de la santé ont qualité pour rechercher et constater les infractions aux dispositions du présent livre, aux lois sur la répression des fraudes et aux lois et règlements qui concernent l'exercice de la pharmacie. Même en dehors des établissements précités, les pharmaciens inspecteurs ont qualité pour rechercher et constater les infractions aux dispositions des articles L. 551 et L. 552.

Outre les officiers et agents de police judiciaire agissant conformément aux dispositions du code de procédure pénale, les inspecteurs de la pharmacie peuvent rechercher et constater par procès-verbal les infractions aux dispositions législatives et réglementaires dont ils contrôlent l'application conformément à l'article L. 562.

Les inspecteurs peuvent accéder aux locaux, terrains ou moyens de transport à usage professionnel utilisés par les personnels et les établissements qu'ils sont chargés d'inspecter. Ils peuvent demander la communication de tous documents professionnels et en prendre copie, prélever des échantillons, recueillir, sur convocation ou sur place, les renseignements ou justifications. Les inspecteurs ne peuvent accéder à ces locaux que pendant leurs heures d'ouverture, lorsqu'ils sont ouverts au public et, dans les autres cas, qu'entre 8 heures et 20 heures. Ils ne peuvent accéder aux locaux qui servent pour partie de domicile aux intéressés.

Le procureur de la République est préalablement informé des opérations envisagées en vue de la recherche des infractions par les inspecteurs. Il peut s'opposer à ces opérations. Les procès-verbaux lui sont transmis dans les cinq jours suivant leur établissement. Une copie en est également remise à l'intéressé. >

4 Il est inséré un article L. 564-1 ainsi rédigé:

Art. L. 564-1. - Les inspecteurs de la pharmacie peuvent, dans les mêmes lieux et les mêmes conditions de temps que ceux qui sont mentionnés à l'article L. 564, procéder à la saisie des objets ou produits mentionnés à

l'article L. 512 sur autorisation judiciaire donnée par ordonnance du président du tribunal de grande instance dans le ressort duquel sont situés les objets ou produits concernés, ou d'un juge délégué par lui.

La demande doit comporter tous les éléments d'information de nature à justifier la saisie. Celle-ci s'effectue sous l'autorité et le contrôle du juge qui l'a autorisée.

Les produits et objets saisis sont immédiatement inventoriés. L'inventaire est annexé au procès-verbal sur les lieux. Les originaux du procès-verbal et de l'inventaire sont transmis, dans les cinq jours suivant leur établissement, au juge qui a ordonné la saisie.

Le président du tribunal de grande instance ou le juge délégué par lui peut, d'office, à tout moment ou sur la demande de l'intéressé, ordonner la main-levée de la saisie.

5 L'article L. 567 est ainsi rédigé:

Art. L. 567. - Quiconque fait obstacle, de quelque façon que ce soit, à l'exercice des fonctions des inspecteurs de la pharmacie sera puni d'un emprisonnement de deux à six mois et d'une amende de 5 000 F à 50 000 F ou de l'une de ces deux peines seulement.

6 L'article L. 602 est ainsi modifié:

- a) A la première phrase, le mot: fixe est remplacé par le mot: progressif ;
- b) La première phrase est complétée par les mots dans la limite de 100 000 F ;
- c) Il est ajouté un deuxième et un troisième alinéa ainsi rédigés:

Son montant est versé à l'Agence du médicament.

Les dispositions du III de l'article L. 602-3 sont applicables à ce droit.

7 A l'article L. 602-1 les mots: une taxe annuelle perçue au profit de l'Etat sont remplacés par les mots: une taxe annuelle perçue au profit de l'Agence du médicament .

8 Le début du I de l'article L. 602-2 est ainsi rédigé:

La taxe annuelle prévue à l'article précédent est fixée par décret dans la limite de 20 000 F par spécialité pharmaceutique... (Le reste sans changement)

9 A l'article L. 658-8, après les mots: pharmaciens inspecteurs de la santé sont insérés les mots: , aux inspecteurs de l'Agence du médicament .

Art. 17. - Les dispositions du premier alinéa de l'article L. 567-4 du code de la santé publique entrent en vigueur selon des modalités fixées par décret en Conseil d'Etat et au plus tard le 30 juin 1993.

Jusqu'à l'adoption des mesures réglementaires prévues au second alinéa de l'article L. 567-1 du même code et au plus tard le 30 juin 1993, les modalités de rattachement en vigueur du produit des taxes et redevances existantes sont maintenues.

Art. 18. - 1. - Au premier alinéa de l'article L. 601 du code de la santé publique, les mots: . le ministre chargé de la santé sont remplacés par les mots: l'Agence du médicament ;

II. - Au cinquième alinéa de l'article L. 601-2 du code de la santé publique, les mots: le ministre chargé de la santé , son: sont remplacés par les mots: l'Agence du médicament ;

III. - A l'article L. 603 du code de la santé publique:

- dans la première phrase du premier alinéa, les mots:

au ministre chargé de la santé sont remplacés par les mots: à l'Agence du médicament

- dans la deuxième phrase du premier alinéa, les mots:

au ministre chargé de la santé sont remplacés par les mots: à l'Agence du médicament ;

- au deuxième alinéa, les mots: le ministre chargé de la santé sont remplacés par les mots: l'Agence du médicament

- au troisième alinéa, les mots: le ministre chargé de la santé sont remplacés par les mots: l'Agence du médicament ;
- dans la première phrase du quatrième alinéa, les mots: au ministre chargé de la santé sont remplacés par les mots: à l'Agence du médicament ;
- dans la deuxième phrase du quatrième alinéa, les mots: le ministre chargé de la santé sont remplacés par les mots: l'Agence du médicament ;

IV. - A l'article L. 604 du code de la santé publique, les mots: au ministre chargé de la santé sont remplacés par les mots: à l'Agence du médicament ;

V. - A l'article L. 604-1 du code de la santé publique, les mots: le ministre chargé de la santé sont remplacés par les mots: l'Agence du médicament ;

VI. - A l'article 3 de la loi no 67-1176 du 28 décembre 1967 relative à la régulation des naissances et abrogeant les articles L. 648 et L. 649 du code de la santé publique, les mots: le ministre chargé de la santé publique sont remplacés par les mots: l'Agence du médicament ;

VII. - Le II de l'article 70 de la loi de finances pour 1972 no 71-1061 du 29 décembre 1971 est ainsi modifié:

1 Les mots: au profit de l'Etat dont le montant est fixe par décret sont remplacés par les mots: au profit de l'Agence du médicament dont le montant est fixé par décret dans la limite de 2 000 F .

2 Il est ajouté un deuxième alinéa ainsi rédigé: Les dispositions du III de l'article L. 602-3 du code de la santé publique sont applicables à cette redevance.

Art. 19. - Pour l'exécution de l'enregistrement et du contrôle de qualité des réactifs destinés aux analyses de biologie médicale, il est institué une redevance au profit de l'Agence du médicament.

Cette redevance est due par tout fabricant ou importateur de réactifs de laboratoire destinés aux analyses de biologie médicale lors du dépôt du dossier, soit dans le cadre d'une demande initiale, soit dans le cadre d'une modification ou d'un renouvellement.

On entend par réactifs toutes substances chimiques ou biologiques spécialement préparées pour leur utilisation in vitro, isolément ou en association, en vue d'analyses de biologie médicale au sens de l'article L. 753 du code de la santé publique.

Le montant de cette redevance forfaitaire est fixé à 1 100 fois la valeur conventionnelle de la lettre clé B au 1er janvier de l'année d'exigibilité en ce qui concerne les fabricants et importateurs visés au deuxième alinéa du présent article: il pourra être révisé par décret dans la limite de 1 500 fois la valeur conventionnelle de la lettre clé B.

Le versement de cette redevance doit être effectué au moment du dépôt du dossier.

Les modalités d'application du présent article sont fixées par décret

Art. 20. - L'article 33 de la loi de finances pour 1968 (n 67-1114 du 21 décembre 1967) est ainsi rédigé:

Art 33. - Toute demande d'inscription ou de modification d'inscription d'un médicament visé à l'article L. 601 du code de la santé publique sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables, prévue à l'article R. 163-2 du code de la sécurité sociale ou sur la liste des médicaments pris en charge et utilisés par les collectivités publiques, dans les conditions mentionnées aux articles L. 618 et suivants du code de la santé publique, donne lieu au profit de l'Agence du médicament, à la perception d'une redevance à la charge du demandeur.

Le montant de cette redevance est fixé, dans la limite de 30 000 F, par arrêté conjoint du ministre de l'économie et des finances, du ministre chargé du budget, du ministre chargé des affaires sociales et du ministre chargé de la santé. Le montant de la redevance perçue à l'occasion d'une demande de modification d'inscription d'un médicament est fixé dans les mêmes conditions dans la limite de 20 p. 100 de la redevance perçue pour une demande d'inscription.

Les dispositions du III de l'article L. 602-3 du code de la santé publique sont applicables à cette redevance.

Art. 21. - Toute demande d'autorisation administrative d'exploitation d'eau minérale naturelle, d'industrie d'embouteillage, d'établissement thermal, de dépôt d'eau minérale naturelle prévue à l'article 1er du décret n° 57 404 du 28 mars 1957 portant règlement d'administration publique sur la police et la surveillance des eaux minérales, ainsi que toute demande d'autorisation administrative de matériaux autres que le verre prévue par le décret n° 64-1255 du 11 décembre 1964 portant règlement d'administration publique pour l'application de l'article L. 751 du code de la santé publique en ce qui concerne les industries d'embouteillage d'eau minérale donnent lieu à la perception d'une taxe à un taux fixé par décret dans la limite de 50 000 F par dossier. Ce versement est exigible lors du dépôt du dossier.

Le recouvrement et le contentieux du versement institué au paragraphe ci-dessus sont suivis par les comptables du Trésor selon les modalités fixées aux articles 81 à 95 du décret n° 62-1587 du 29 décembre 1962 portant règlement, général sur la comptabilité publique dans leur rédaction en vigueur à la date de promulgation de la présente loi.

Les sommes perçues sont destinées à couvrir les frais d'instruction et d'expertise technique des dossiers par l'Agence du médicament. En conséquence de quoi, elles sont affectées au budget de l'Agence du médicament.

Art. 22. - La présente loi fera l'objet, après évaluation de son application, d'un nouvel examen par le Parlement dans un délai de cinq ans après son entrée en vigueur et au plus tard le 31 décembre 1997.

La présente loi sera exécutée comme loi de l'Etat.

Fait à Paris, le 4 janvier 1993.

FRANCOIS MITTERRAND

Par le Président de la République:

Le Premier ministre

PIERRE BEREGOVOY

Le ministre d'Etat, ministre des affaires étrangères,

ROLAND DUMAS

Le ministre d'Etat, ministre de la fonction publique,

MICHEL DELEBARRE

Le garde des sceaux, ministre de la justice,

MICHEL VAUZELLE

Le ministre de l'industrie et du commerce extérieur,

DOMINIQUE STRAUSS-KAHN

Le ministre du budget,

MARTIN MALVY

Le ministre des affaires sociales et de l'intégration,

RENE TEULADE

Le ministre de la santé et de l'action humanitaire,

BERNARD KOUCHNER.

Le ministre de la recherche et de l'espace,

HUBERT CURIEN

Le ministre délégué aux affaires européennes,

ELISABETH GUIGOU

(1) Travaux préparatoires: loi n° 93-5.

Assemblée nationale:

Projet de loi n 3003;

Rapport de M. Alain Calmat, au nom de la commission des affaires culturelles, n 3051;

Discussion les 26 et 27 novembre 1992 et adoption, après déclaration d'urgence, le 27 novembre 1992.

Sénat:

Projet de loi, adopté par l'Assemblée nationale en première lecture après déclaration d'urgence, n 71 (1992-1993):

Rapport de M. Claude Huriet, au nom de la commission des affaires sociales, n 95 (1992-1993);

Discussion et adoption le 16 décembre 1992.

Assemblée nationale:

Projet de loi, modifié par le Sénat, n 3190:

Rapport de M. Alain Calmat, au nom de la commission mixte paritaire, n 3198;

Discussion et adoption le 21 décembre 1992.

Sénat:

Rapport de M. Claude Huriet, au nom de la commission mixte paritaire n 160 (1992-1993):

Discussion et adoption le 21 décembre 1992.

Décret n°94-611 du 20 juillet 1994 fixant les règles du bénévolat du don du sang

JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE FRANÇAISE
Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES, DE LA SANTÉ ET DE LA VILLE

Décret no 94-611 du 20 juillet 1994 fixant les règles du bénévolat du don du sang, en application de l'article L 663 du code de la santé publique, et complétant le code de la santé publique (troisième partie Décrets)

NOR: SPSP9401981D

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 le code de la santé publique, et notamment ses articles L. 666-1, L. 666-3, L. 667-4, L. 667-5, L. 671-3 et L. 671-9;

Vu la loi n. 93-5 du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament, et notamment ses articles 14 et 15,

Décète:

Art. 1er. - Il est créé dans le code de la santé publique (troisième partie: Décrets) un livre VI comprenant un chapitre 1er intitulé " De la collecte du sang humain et de ses composants et de la préparation de leurs produits dérivés " ainsi rédigé:

"Art. D. 666-3-1. - Le don de sang ou de composants du sang ne peut donner lieu à aucune rémunération, directe ou indirecte.

" Sont notamment prohibés à ce titre, outre tout paiement en espèces, toute remise de bons d'achat, coupons de réduction et autres documents permettant d'obtenir un avantage consenti par un tiers, ainsi que pour tout don d'objet de valeur, toute prestation ou tout octroi d'avantages.

" Art. D. 666-3-2. - La rémunération versée par l'employeur au donneur, au titre de l'exercice de son activité professionnelle peut être maintenue pendant la durée consacrée au don sans constituer un paiement au sens de l'article L. 671-3 pour autant que la durée de l'absence n'excède pas le temps nécessaire au déplacement entre lieu de travail et lieu de prélèvement et, le cas échéant, au retour, ainsi qu'à l'entretien et aux examens médicaux, aux opérations de prélèvement et à la période de repos et de collation jugée médicalement nécessaire.

"Art. D. 666-3-3. - Sont également autorisées la remise au donneur des marques de reconnaissance prévues par la réglementation en vigueur ainsi que l'offre d'une collation consécutive au don.

" Art. D. 666-3-4 - Est autorisé le remboursement aux donneurs de sang, par les établissements de transfusion sanguine, des frais de transports exposés lors du don, à l'exclusion de tout remboursement forfaitaire.

"Art. D. 666-3-5. - L'Agence française du sang, instituée par l'article L. 667 4, est chargée de veiller au respect des dispositions qui précèdent en vertu des missions et des compétences qu'elle tient des articles L. 667-5 et L. 667-9. "

Art. 2. - 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 20 juillet 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 délégué à la santé.
PHILIPPE DOUSTE-BLAZY

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] ADEY J.- Is self sufficiency financially viable and ethically justifiable ? The role of the National Blood Authority - *Blood Coagul Fibrinolysis* 1994; 5 (suppl 4): S35-S36
- [2] BAUD J.P. - La nature juridique du sang - *Gaz Transfus* 1994; 96: 44-484
- [3] BEAL R.W., VAN AKEN W.G.: Gift or good ? a contemporary examination of the voluntary and commercial aspects of blood donation - *Vox Sang* 1992; 63: 1-5
- [4] BETTS J. - European regulatory: issues - *Blood Coagul Fibrinolysis* 1994; 5 (suppl 4): S57-S61
- [5] BERNARD J. - La Bioéthique - *Paris Coll. Dominos, Flammarion* 1994
- [6] BRUNKO P. - Les exigences communautaires relatives aux médicaments dérivés du sang et du plasma humain - *Ann Pharm Franç.* 1994; 52; 2: 89-98
- [7] CAILLAVET - Loi n° 76- 1181 du 22 décembre 1976 relative aux prélèvement d'organes
- [8] CASH J.D. - Donor selection policies: do they work and what more - *Dev Biol Stand* 1993; 81: 65-70
- [9] CHITWOOD D.D. PAGE J.B., COMERFORD M., INCLARDI J.A., MCCOY C.B., TRAPIDO E., LAI S.H. - The donation and sale of blood by intravenous drug users. *Am J Public Health* 1991; 81 : 631-633
- [10] CHRISTIE R.B.- Is self sufficiency financially viable and ethically justifiable ? a commercial viewpoint - *Blood Coagul Fibrinolysis* 1994; 5 (suppl 4): S39-S41
- [11] COMMISSION EUROPEENNE - Les européens et le sang - *Eurobaromètre 41.0* - Février 1995
- [12] COMITES NATIONAUX D'ETHIQUE - Avis sur la transfusion sanguine au regard de la non commercialisation du corps humain (n°28) - *Jal Intern Bioéth.* 1993; 4; I: 35-40
- [13] CONTRERAS M. - Is the unpaid/paid donation debate for better or for worse ? Advantages of unpaid donations - *Blood Coagul Fibrinolysis* 1994; 5 (suppl 4): S27-S2X
- [14] COUDURIER N. - Organisation de la transfusion sanguine en France - *Med Hyg* 1994; 52; 2024: 1037-1039
- [15] CUMUR S.L., KALMIN N.D. - Do incentives affect donor quality ? -*Transfusion* 1993, 33 (suppl): 82S
- [16] DELANEY F.M. - The collection and use of human blood and plasma in the European Community in 1993 – *European Commission* - Nov. 1995
- [17] DE KERVASDOUE J. - Ethique et choix économique en politique de santé - Ethique et *Transplantation* 23-24 septembre 1993: Club de la Transplantation / Cilag - Abbaye des Vaux de Cernay: 91-99
- [18] DE VERNEJOUL N. - Dossier d'autorisation de mise sur le marché (A.M.M.) pour les médicaments dérivés du sang et produits recombinants. Contrôle avant et après attribution de l A.M.M.. Génèse d'un dossier. - *Gaz-Transfus* 1994; 96: 35-36
- [19] DOMEN R.E. - The ethics of paid versus volunteer blood donation - *J Med Ethics* 1994; 20; 4: 269-270
- [20] DOMEN R.E. - Paid versus volunteer blood donation in the United States - *Tranfus Med Rev* 1995; 9; 1: 53-59
- [21] FIEDLER H. - Seropositivity in paid blood donors - *Lancet* 1992; 339: 551

- [22] FISCHER J. - Is the unpaid/paid donation debate for better or for worse ? A commercial viewpoint - *Blood Coagul Fibrinolysis* 1994; 5 (suppl 4): S29-S31
- [23] GIBBS W. CORCORAN P. - Blood safety in developing countries - *Vox-Sang* 1994; 67 377-381
- [24] GIRARD M. - Essayons de penser différemment - *Gaz Transfus* 1994; 96: 52-53
- [25] GRINDON A. - Efficacy of voluntary self deferral of donors at high risk to AIDS - *Transfusion* 1984; 24: 434
- [26] HEINIGER - Enquête sur les services de transfusion sanguine dans les pays d'Europe Centrale et Orientale et sur leur coopération avec les centres de transfusion d'Europe Occidentale - *Les Editions du Conseil de l'Europe*-1994-66 pages
- [27] HUESTIS W. TASWELL H.F. - Donors and dollars - *Transfusion* 1994; 34; 2: 96-97
- [28] HURIET C. - Loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 relative aux personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales
- [29] KOCHER P. - Recrutement des donneurs de sang: nouvelle stratégie ? - *Med Hyg* 1994; 52; 2024: 1000-1005
- [30] LEIKOLA J. - Blood donation - *Lancet* 1992; 340: 57
- [31] LEIKOLA J. - Non remunerated donations-*Dev Biol Stand* 1993; 81: 51-56
- [32] LEIKOLA J. - Self-sufficiency in blood products: background and overview - *Plasma Ther Transfus Technol* 1987; 8: 215-220
- [33] LOYER J.C. - Les risques de dérive de la transfusion sanguine française - *Gaz- Transfus* 1994; 96 : 54
- [34] MORELL A. - Sécurité des produits sanguins stables - *Med Hyg* 1994; 52; 2024: 1037-1039
- [35] MOSLEY J.W. - Who should be our blood donors ?-*Transfusion* 1991; 31; 8: 684-685
- [36] MUNDEE Y. KAMTORN N.. CHAIYAPHRUK S., NANTACHIT N. NESS P.M. NELSON K.E. - Infectious disease markers in blood donors in northern Thailand-*Transfusion* 1995; 35; 3: 264-267
- [37] NELSON K.E.. VLAHOV D. MARGOLICK J. BERNAL M. TAYLOR E. - Blood and plasma donations among a cohort of intravenous drug users - *JAMA* 263: 2194-2197
- [38] NOVAES S. - L'éthique du don - *Ethique et Transplantation* 23-24 septembre 1993, Club de la Transplantation / Cilag-Abbaye des Vaux de Cernay: 73-80
- [39] PILIAVIN J.A. - Why do they give the gift of life ? a review of research on blood donors since 1977 - *Transfusion* 1990 ; 30 : 444-459
- [40] PINDYCK J., WALMAN A., ZANG E., OLESZKO W., LOWY M., BIANCO C. - Measures to decrease the risk of acquired immunodeficiency syndrome transmission by blood transfusion. Evidence of volunteer blood donors co-operation - *Transfusion* 1985; 25: 3-9
- [41] QUERE F. - L'éthique et la vie - *Paris Coll. Points Odile Jacob* 1991
- [42] READ E.J., HERRON R.M., HUGUES D.M. - Effect of non monetary incentives on safety of blood donations - *Transfusion* 1993; 33 (suppl): 45S
- [43] RODELL M.B. - Blood donation - *Lancet* 1992; 340: 677
- [44] RODELL M.B. - Collection of source material from remunerated donors - *Dev Biol Stand* 1993; 8 : 57-64

- [45] RUITENBERG E.J., VAN AKEN W.G. - The future of blood: perspectives and challenges - *Biofutur* 1992 ; 48-51
- [46] SANDBORG E., THORTON M. - Donor recruitment - *Vox Sang* 1994; 67 (suppl 5): 8-13
- [47] SAVIDGE G.F. - Do safety issues of plasma products constrain self-sufficiency - *Blood Coagul Fibrinolysis* 1994 ; 5 (suppl 4) : S67-S70
- [48] SAYERS M.H. - Duties to donors - *Transfusion* 1992; 32; 5: 465-466
- [49] SIBINGA, SCHNEIDER C. - Blood donation - *Lancet* 1992; 339: 1485
- [50] SILVERGLIED A.J., LEPARC G.F., SCHMIDT P.J. - Impact of explicit questions about high risk activities on donor attitudes and donor deferral patterns - *Transfusion* 1989; 29: 362-364
- [51] SOKAL G. - Transfusion sanguine, éthique et bonne pratique - *Louvain Med* 1993; 112: 725-729
- [52] STINGRE D - Sang et substance d'origine humaine: action du Conseil de l'Europe - *Gest Hosp* 1991;310:763-767
- [53] STRAUSS R.G., FLOSS A.S., ECKERMANN I., GOECKEN J.A. - Carefully selected, paid donors can serve as a source of sale blood - *Transfusion* 186; 26: 602
- [54] STRAUSS R.G., LUDWIG G.A., SMITH M.V., FLOSS A.S., RANDELS M.J., VILLHAUER P.J. - Deferrals due to infectious disease history and testing of paid apheresis versus volunteer whole blood donors - *J. Clin. Apheresis* 1991; 6: 184
- [55] STRAUSS R.G., LUDWIG G.A., SMITH M.V., VILLHAUER P.J., RANDELS M.J. SMITH-FLOSS A., KOERNER T.A.W. - Concurrent comparison of the safety of paid cytappheresis and volunteer whole-blood donors - *Transfusion* 1994; 34; 2: 116-120
- [56] TITMUSS R.M. - Why give to strangers ? - *Lancet* 1971; i: 123
- [57] VON SCHUBERT H. - Donated blood: gift or commodity ? Some economic and ethical considerations on voluntary vs commercial donation blood - *Soc Sci Med* 1994; 39; 2: 201-206
- [58] WANG Y., TAO Q.M., SHAO H.Y.' TSUDA F., NAGAYAMA R., YAMAMOTO K., TANAKA T., TOKITA H., OKAMOTO H., MIYAKAWA Y. ET AL. - Hepatitis C virus and antibodies among blood donors in Beijing - *J hepatol* 1994; 21; 4: 634-640
- [59] ZEILER T., KRESCHMER V. - Survey of blood donors on the topic of "reimbursement for blood donors"- *Infusionther transfusionsmed* 1995; 22; 1: 19-24