



COMMISSION EUROPÉENNE  
DIRECTION GÉNÉRALE - ENTREPRISES

Marché unique : mise en œuvre et législation des biens de consommation  
Produits pharmaceutiques : cadre législatif et autorisations de mise sur le marché

## **Groupe de travail sur le contrôle des médicaments et les inspections**

### Version finale de l'annexe 16 du guide communautaire des bonnes pratiques de fabrication

#### **Intitulé : Certification par une personne qualifiée et libération des lots**

Discussion en groupe de travail	juin à novembre 1999
Transmission de la troisième version au Comité pharmaceutique	septembre 1999
Transmission de la quatrième version aux parties intéressées	décembre 1999
Délai de réaction à la quatrième version	mai 2000
Étude par le groupe de rédaction et le groupe de travail	juillet à octobre 2000
Étude de la cinquième version par le groupe de travail	novembre 2000
Transmission de la sixième version aux parties intéressées	janvier 2001
Septième version présentant les commentaires reçus au plus tard le 15 mars	avril 2001
Comité pharmaceutique (pour information)	avril 2001
Date de mise en application	janvier 2002

## **1. Champ d'application**

- 1.1 La présente annexe du guide des bonnes pratiques de fabrication des médicaments ("le guide") énonce des principes concernant la certification par une personne qualifiée (P.Q.) et la libération des lots au sein de la Communauté européenne (CE) ou de l'Espace économique européen (EEE) de médicaments ayant une autorisation de mise sur le marché ou destinés à l'exportation. Les exigences législatives applicables sont couvertes par l'article 22 de la directive 75/319/CEE du Conseil ou l'article 30 de la directive 81/851/CEE du Conseil.
- 1.2 Cette annexe vise en particulier les cas dans lesquels différents stades de la production ou de l'analyse du lot ont été réalisés dans différents lieux ou par différents fabricants, et dans lesquels un lot du produit intermédiaire ou du produit en vrac est divisé en plus d'un lot du produit fini. Elle couvre également la libération des lots importés dans la CEE/EEE, qu'il y ait ou non un accord de reconnaissance mutuelle entre la Communauté et le pays tiers. Ces directives peuvent également s'appliquer aux médicaments expérimentaux, sous réserve de dispositions légales particulières et de principes plus spécifiques visées à l'annexe 13 du présent guide.
- 1.3 Il va de soi que la présente annexe ne décrit pas de manière exhaustive tous les arrangements juridiquement acceptables. Elle ne couvre pas non plus la question de la libération des lots par une autorité de contrôle officielle, une disposition qui peut être spécifiée pour certains produits sanguins et immunologiques, conformément à l'article 3 des directives 89/342/CEE et 89/381/CEE.
- 1.4 Les arrangements de base applicables à la libération des lots d'un produit sont définis par son autorisation de mise sur le marché. Rien, dans cette annexe, ne saurait annuler ces arrangements.

## **2. Principe**

- 2.1 Chaque lot de produit fini doit être certifié par une P.Q. au sein de la CE/EEE avant d'être libéré pour la vente ou la distribution dans la CE/EEE ou encore pour l'exportation.
- 2.2 L'objectif d'un tel contrôle de la libération des lots est le suivant :
  - s'assurer de la conformité de la fabrication et du contrôle du lot aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché, aux principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication européennes ou des bonnes pratiques de fabrication d'un pays tiers reconnues équivalentes aux termes d'un accord de reconnaissance mutuelle et de toute autre exigence légale pertinente avant sa mise sur le marché et
  - dans l'éventualité d'un produit défectueux nécessitant une investigation ou un rappel de lot, s'assurer que la P.Q. qui a certifié le lot et les enregistrements pertinents sont facilement identifiables.

### **3. Introduction**

- 3.1 La fabrication, y compris les tests de contrôle de la qualité d'un lot de médicaments, s'opère en plusieurs étapes, qui peuvent être réalisées dans différents sites et par différents fabricants. Chaque étape doit être conduite dans le respect de l'autorisation de mise sur le marché du produit concerné, des bonnes pratiques de fabrication et de la législation de l'État membre concerné et doit être prise en compte par la P.Q. chargée de certifier le lot du produit fini avant sa mise sur le marché.
- 3.2 Toutefois, dans un contexte industriel, une P.Q. ne peut généralement pas à elle seule s'impliquer étroitement dans chaque étape de la fabrication. De ce fait, la P.Q. chargée de certifier un lot de produit fini peut être amenée à se fier en partie aux conseils et aux décisions d'autres personnes. Au préalable, la P.Q. doit s'assurer de la fiabilité des informations fournies par ces personnes, soit par connaissance personnelle, soit par la confirmation d'autres P.Q. dans le cadre d'un système de la qualité qu'elle a préalablement accepté.
- 3.3 Le fait que certaines étapes de la fabrication interviennent dans un pays tiers ne supprime pas l'obligation que la production et les contrôles soient conformes à l'autorisation de mise sur le marché, que le fabricant soit agréé conformément à la législation du pays concerné et que la fabrication respecte des bonnes pratiques de fabrication au moins équivalentes à celles de la Communauté.
- 3.4 Certains termes utilisés dans la présente annexe revêtent une signification particulière, dont la définition figure dans le glossaire.

### **4. Généralités**

- 4.1 Il est possible que différents stades de la fabrication, de l'importation, des contrôles et du stockage d'un même lot de produit fini avant sa libération se déroulent dans différents sites. Chaque site doit être agréé dans le cadre d'une ou de plusieurs autorisations de fabrication et disposer d'au moins une P.Q.. Toutefois, quel que soit le nombre de sites impliqués, il incombe totalement à la P.Q. qui certifie le lot de produit fini avant sa libération de veiller à ce que le lot du produit concerné soit correctement fabriqué.
- 4.2 Il peut arriver que différents lots d'un produit soient fabriqués ou importés et libérés dans différents sites de la CE/EEE. À titre d'exemple, une autorisation de mise sur le marché communautaire peut mentionner des sites de libération par lots dans plus d'un État membre, de même qu'une autorisation nationale peut mentionner plus d'un site de libération. Dans cette situation, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et chaque site autorisé à libérer des lots du produit doivent être en mesure d'identifier le site où chaque lot a été libéré ainsi que la P.Q. responsable de la certification du lot en question.
- 4.3 La P.Q. certifiant un lot de produit fini avant sa libération peut se fonder sur sa connaissance personnelle de toutes les installations et procédures employées, de l'expertise des personnes concernées et du système de qualité dans le cadre duquel elles opèrent. Elle peut tout aussi bien se fier à la confirmation, par une ou plusieurs autres P.Q., de la conformité des étapes de fabrication intermédiaires dans le cadre d'un système de qualité qu'elle a préalablement accepté.

Cette confirmation par d'autres P.Q. doit être documentée et identifier clairement les éléments qui ont été confirmés. Les arrangements systématiques établis à cette fin doivent être définis dans un accord écrit.

- 4.4 Un accord doit impérativement être établi dès qu'une P.Q. souhaite se fier à la confirmation d'une autre P.Q.. L'accord doit être conforme au chapitre 7 du guide. La P.Q. assurant la certification du lot de produit fini doit veiller à ce que les dispositions de l'accord soient vérifiées. La forme de l'accord doit être appropriée à la relation entre les parties ; par exemple, il peut s'agir d'une procédure opératoire standard au sein d'une entreprise ou d'un contrat formel entre différentes entreprises, y compris lorsque celles-ci font partie du même groupe.
- 4.5 L'accord doit prévoir une obligation pour le fournisseur d'un produit en vrac ou intermédiaire de notifier au(x) destinataire(s) toute déviation, résultats hors normes, non-respect des BPF, investigations, réclamations ou autres problèmes devant être pris en compte par la P.Q. responsable de la certification du lot de produit fini.
- 4.6 Lorsque l'enregistrement de la certification et de la libération des lots est effectué au moyen d'un système informatisé, il importe d'accorder une attention particulière aux lignes directrices de l'annexe 11 du présent guide.
- 4.7 Un même lot de produit fini certifié dans la Communauté par une P.Q. dans le cadre d'une autorisation de mise sur le marché n'a pas besoin de faire l'objet d'une nouvelle certification pour autant que celui-ci reste à l'intérieur de la CE/EEE.
- 4.8 Quelles que soient les dispositions prises en matière de certification et de libération des lots, il doit toujours être possible d'identifier et de rappeler immédiatement tous les produits susceptibles de présenter un danger dû à un défaut de qualité dans le lot

## **5. Contrôle des lots et libération des produits fabriqués dans la CE/EEE**

### *5.1 Lorsque l'ensemble de la fabrication se déroule dans un seul site autorisé.*

Lorsque l'ensemble des étapes de production et de contrôle s'effectue sur un seul site, l'exercice de certaines vérifications et de certains contrôles peut être délégué à des tiers, mais il incombe normalement à la P.Q. du site chargée de certifier le lot de produit fini d'endosser personnellement la responsabilité de ces étapes dans le cadre d'un système de qualité défini. Toutefois, celle-ci peut également prendre en compte la confirmation des étapes intermédiaires par d'autres P.Q. présentes sur le site et responsables des étapes en question.

### *5.2 Différentes étapes de la fabrication se déroulent dans différents sites relevant de la même société*

Lorsque différentes étapes de la fabrication d'un lot se déroulent dans différents sites relevant de la même société (qu'ils soient ou non couverts par la même autorisation de fabrication), une P.Q. doit assumer la responsabilité de chaque étape. La certification du lot de produit fini doit être réalisée par une P.Q. du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération du lot pour sa mise sur le marché, qui peut soit assumer personnellement la responsabilité de toutes les étapes,

soit tenir compte de la confirmation des étapes antérieures par les P.Q. responsables des étapes en question.

5.3 *Certaines étapes intermédiaires de fabrication sont sous-traitées à une autre société.*

Une ou plusieurs étapes intermédiaires de la production et du contrôle peuvent être sous-traitées au titulaire d'une autorisation de fabrication relevant d'une autre société. Une P.Q. du donneur d'ordre peut prendre en compte la confirmation de l'étape considérée par une P.Q. du sous-traitant, mais elle est responsable de s'assurer que le travail en question est exécuté conformément à un accord écrit. Le lot de produit fini doit être certifié par une P.Q. du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération du lot pour sa mise sur le marché.

5.4 *Un lot de produit en vrac est assemblé dans différents sites en plusieurs lots de produit fini libérés dans le cadre de la même autorisation de mise sur le marché. Ce cas de figure peut par exemple se présenter dans le cadre d'une autorisation de mise sur le marché nationale lorsque tous les sites d'assemblage se trouvent dans un même État membre ou dans le cadre d'une autorisation communautaire lorsque les sites sont répartis entre plusieurs États membres.*

5.4.1 Une solution consiste à ce qu'une P.Q. du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable du lot de produit en vrac certifie tous les lots de produit fini avant leur mise sur le marché. Ce faisant, celle-ci doit soit assumer personnellement la responsabilité de toutes les étapes de fabrication, soit tenir compte de la confirmation de l'assemblage par les P.Q. des sites d'assemblage.

5.4.2 Une autre solution consiste à ce que la certification de chaque lot de produit fini avant sa mise sur le marché soit effectuée par une P.Q. du fabricant qui a effectué l'opération d'assemblage final. Ce faisant, celle-ci doit soit assumer personnellement la responsabilité de l'ensemble des étapes de fabrication soit se fier à la confirmation du lot de produit en vrac par une P.Q. du fabricant du lot en question.

5.4.3 Dans tous les cas où l'assemblage est effectué dans différents sites dans le cadre d'une même autorisation de mise sur le marché, il incombe à une personne, généralement une P.Q. du fabricant du lot de produit en vrac, d'assumer pleinement la responsabilité de tous les lots de produit fini libérés provenant d'un même lot de produit en vrac. Celle-ci est tenue de se tenir informée de tout problème de qualité rapporté sur tout lot de produit fini et de coordonner toutes les mesures rendues nécessaires par un problème concernant le lot de produit en vrac.

Dans la mesure où les lots de produit en vrac et de produit fini ne portent pas nécessairement le même numéro, un lien documenté doit être établi entre les deux numéros, de façon à pouvoir établir un historique ("audit trail").

5.5 *Un lot de produit en vrac est assemblé dans différents sites en plusieurs lots de produits finis libérés dans le cadre de différentes autorisations de mise sur le marché. Ce cas de figure peut par exemple se présenter lorsqu'une multinationale*

*détient des autorisations de mise sur le marché nationales pour un produit dans plusieurs États membres ou lorsqu'un génériques achète des produits en vrac, puis procède à leur assemblage et à leur libération dans le cadre de sa propre autorisation de mise sur le marché.*

5.5.1 Une P.Q. du fabricant procédant à l'assemblage qui certifie le lot de produit fini doit soit assumer personnellement la responsabilité de toutes les étapes de fabrication, soit tenir compte de la confirmation du lot de produit en vrac par une P.Q. du fabricant concerné.

5.5.2 Tout problème identifié dans l'un quelconque des lots de produit fini et susceptible d'être survenu dans le lot de produit en vrac doit être communiqué à la P.Q. responsable de la confirmation du lot de produit en vrac, qui doit alors prendre toutes les mesures nécessaires à l'égard de l'ensemble des lots de produit fini fabriqués à partir du lot de produit en vrac suspecté. Cet arrangement doit être défini dans le cadre d'un accord écrit. *fabricant de*

5.6 *Un lot de produit fini est acheté et libéré par le titulaire d'une autorisation de fabrication conformément à sa propre autorisation de mise sur le marché. Ce cas de figure peut par exemple se présenter lorsqu'une société distribuant des produits génériques détient une autorisation de mise sur le marché pour des produits fabriqués par une autre société, achète des produits finis qui n'ont pas été certifiés conformément à son autorisation de mise sur le marché et les libère dans le cadre de sa propre autorisation de fabrication, conformément à sa propre autorisation de mise sur le marché.*

Dans cette situation, une P.Q. de l'acheteur doit certifier le lot de produit fini avant sa libération. Ce faisant, elle doit soit assumer personnellement la responsabilité de toutes les étapes de fabrication, soit tenir compte de la confirmation du lot par une P.Q. du fabricant distributeur.

5.7 *Le laboratoire de contrôle de la qualité et le site de production sont agréés dans le cadre d'autorisations de fabrication différentes.*

Une P.Q. certifiant un lot de produit fini doit soit assumer personnellement la responsabilité des contrôles de laboratoire, soit tenir compte de la confirmation des essais et des résultats par une autre P.Q. L'autre laboratoire et sa P.Q. ne sont pas tenus de se trouver dans le même État membre que le titulaire de l'autorisation de fabrication libérant le lot. En l'absence d'une telle confirmation, la P.Q. doit elle-même connaître personnellement le laboratoire et ses procédures applicables au produit fini à certifier.

## **6. Contrôle de lots et libération de produits importés en provenance d'un pays tiers.**

6.1 *Généralités :*

6.1.1 L'importation de produits finis doit être réalisée par un importateur, au sens défini dans le glossaire de la présente annexe.

6.1.2 Chaque lot de produit fini importé doit être certifié par une P.Q. de l'importateur avant d'être libéré en vue de sa vente dans la CE/EEE.

6.1.3 A moins qu'un accord de reconnaissance mutuelle entre la Communauté et le pays tiers ne soit opérationnel (voir section 7), des échantillons de chaque lot doivent être contrôlés dans la CE/EEE avant la certification du lot de produit fini par une P.Q.. Il n'est pas nécessaire que l'importation et les essais se déroulent dans le même État membre.

6.1.4 Les principes de la présente section sont également applicables à l'importation de produits partiellement fabriqués, le cas échéant.

## 6.2 *Un lot complet ou la première partie d'un lot de médicaments est importée*

Le lot ou la partie du lot doit être certifié par une P.Q. de l'importateur avant sa libération. Cette P.Q. peut prendre en compte les résultats des examens, de l'échantillonnage ou des contrôles du lot importé confirmés par une P.Q. d'un autre titulaire d'une autorisation de fabrication (au sein de la CE/EEE).

## 6.3 *Une partie d'un lot de produit fini est importée après qu'une autre partie du même lot ait été précédemment importée dans le même site ou dans un site différent.*

6.3.1 Une P.Q. de l'importateur recevant une partie importée ultérieurement du lot peut tenir compte des contrôles et de la certification réalisés par une P.Q. responsable de la première partie du lot. Dans ce cas, la P.Q. doit attester, preuve à l'appui, que les deux parties proviennent effectivement du même lot, que la partie importée ultérieurement a été transportée dans les mêmes conditions que la première et que les échantillons qui ont été analysés sont représentatifs de l'ensemble du lot.

6.3.2 Les conditions visées au paragraphe 6.3.1 ont plus de chances d'être respectées lorsque le fabricant du pays tiers et le ou les importateur(s) de la CE/EEE relèvent de la même organisation opérant dans le cadre d'un système d'assurance de la qualité d'entreprise. Lorsque la P.Q. ne peut garantir que les conditions visées au paragraphe 6.3.1 sont respectées, chaque partie du lot doit être traitée comme un lot séparé.

6.3.3 Lorsque différentes parties du lot sont libérées dans le cadre de la même autorisation de mise sur le marché, il incombe à une personne, généralement une P.Q. de l'importateur de la première partie du lot, de s'assurer de la tenue des enregistrements relatifs à l'importation de toutes les parties du lot et de la traçabilité de la distribution de toutes les parties du lot au sein de la CE/EEE. Elle doit être informée de tout problème de qualité rapporté sur l'une quelconque des parties du lot et doit coordonner toutes les mesures nécessaires concernant ces problèmes et leur résolution.

Cette disposition doit être assurée par un accord écrit entre tous les importateurs concernés.

## 6.4 *Lieu de l'échantillonnage aux fins des contrôles dans la CE/EEE*

- 6.4.1 Les échantillons doivent être représentatifs du lot et être analysés au sein de la CE/EEE. À cette fin, il pourrait être préférable, de prélever quelques échantillons en cours de fabrication dans le pays tiers. Par exemple, les échantillons destinés aux essais de stérilité gagneraient à être prélevés au cours de l'opération de remplissage. Toutefois, afin que les échantillons soient représentatifs du lot après le stockage et le transport, il convient également d'effectuer les prélèvements après réception du lot dans la CE/EEE.
- 6.4.2 Tous les échantillons prélevés dans un pays tiers doivent être expédiés avec le lot qu'ils représentent ou dans les mêmes conditions que celui-ci, ou, si ces derniers sont envoyés séparément, il doit être démontré que les échantillons restent représentatifs du lot importé, par exemple en définissant et en contrôlant les conditions de stockage et d'expédition. Lorsque la P.Q. souhaite se fier aux contrôles des échantillons prélevés dans un pays tiers, sa démarche doit être justifiée par des raisons techniques.

## **7. Contrôle des lots et libération de produits importés d'un pays tiers avec lequel la Communauté a conclu un accord de reconnaissance mutuelle (ARM).**

- 7.1 Sauf dispositions contraires précisées dans l'accord, un ARM ne supprime pas l'obligation pour une P.Q. de certifier un lot avant sa libération pour la vente ou la distribution dans la CE/EEE. Toutefois, sous réserve de dispositions particulières dans l'accord considéré, la P.Q. de l'importateur peut se fier à la confirmation du fabricant que le lot a été fabriqué et contrôlé conformément à son autorisation de mise sur le marché et aux BPF du pays tiers et qu'il n'est pas nécessaire de répéter la totalité des contrôles. La P.Q. peut certifier le lot en vue de sa libération dès lors qu'elle est satisfaite de cette confirmation et que le lot a été transporté dans les conditions requises et qu'il a été reçu et entreposé dans la CE/EEE par un importateur visé à la section 9.
- 7.2 Les autres procédures, y compris les modalités de réception et de certification des parties de lot à différentes dates et/ou dans différents sites, doivent être identiques à celles définies à la section 6.

## **8. Obligations courantes d'une personne qualifiée**

- 8.1 Avant de certifier un lot préalablement à sa libération, la P.Q. doit s'assurer, au regard des principes précités, au moins du respect des exigences suivantes:
- a) le lot et sa fabrication sont conformes aux dispositions de l'autorisation de mise sur le marché (y compris l'autorisation requise pour l'importation, le cas échéant) ;
  - b) le produit a été fabriqué conformément aux bonnes pratiques de fabrication ou, dans le cas d'un lot importé ~~en provenance~~ d'un pays tiers, conformément à des bonnes pratiques de fabrication au moins équivalentes aux BPF communautaires ;



- c) les principaux procédés de fabrication et de contrôles ont été validés ; les conditions réelles de production et les enregistrements de fabrication ont été pris en compte ;
- d) toute déviation ou changement prévu dans la production ou le contrôle de la qualité a été autorisé par les personnes responsables, conformément à un système défini. Tout changement nécessitant une modification de l'autorisation de mise sur le marché ou de fabrication a été notifié à l'autorité concernée et autorisée par celle-ci ;
- e) tous les examens et contrôles nécessaires ont été pratiqués, y compris tous les prélèvements, examens ou contrôles supplémentaires mis en œuvre en raison de déviations ou de changements prévus ;
- f) toute la documentation nécessaire en matière de production et de contrôle de la qualité a été finalisée et approuvée par le personnel habilité ;
- g) tous les audits ont été effectués conformément aux exigences du système d'assurance de la qualité ;
- h) la P.Q. doit en outre tenir compte de tout autre facteur dont elle a connaissance susceptible d'influer sur la qualité du lot.

Une P.Q. peut avoir d'autres obligations en vertu de la législation nationale ou de procédures administratives.

- 8.2 Une P.Q. chargée de confirmer la conformité d'une étape de fabrication intermédiaire, telle que décrite au paragraphe 4.3, a les mêmes obligations que celles précitées eu égard à cette étape spécifique, sauf dispositions contraires dans l'accord conclu entre les P.Q.
- 8.3 Une P.Q. doit en permanence actualiser ses connaissances et son expérience à la lumière des progrès techniques et scientifiques et des changements dans la gestion de la qualité concernant le produit qu'elle doit certifier.
- 8.4 Lorsqu'une P.Q. est appelée à certifier un lot d'un type de produit avec lequel elle n'est pas familiarisée, par exemple lors de l'introduction d'une nouvelle gamme de produit par le fabricant pour lequel elle travaille ou lorsqu'elle commence à travailler pour un autre fabricant, elle doit préalablement s'assurer qu'elle possède les connaissances et l'expérience nécessaires pour satisfaire à ses obligations. Conformément aux exigences nationales, il peut être requis pour la P.Q. de notifier ce type de changement aux autorités et de faire l'objet d'un renouvellement d'autorisation.

## 9 Glossaire

Certains termes contenus dans cette annexe sont utilisés dans un sens particulier défini ci-dessous. Il conviendra également de se reporter au glossaire figurant dans la partie principale du guide.

**Lot de produit en vrac** : lot de produit, d'une taille décrite dans la demande d'autorisation de mise sur le marché, soit prêt à l'assemblage en conditionnement final, soit en conditionnement primaire prêts à l'assemblage en conditionnement final. (un lot de produit en vrac peut, par exemple, être composé d'une quantité en vrac de produit liquide, de formes pharmaceutiques solides telles que des comprimés ou capsules, ou d'ampoules remplies).

**Certification du lot de produit fini** : certification dans un registre ou document équivalent par une P.Q., conformément aux dispositions de l'article 22 de la directive 75/319/CEE et de l'article 30 de la directive 81/851/CEE, avant la libération d'un lot pour la vente ou la distribution.

**Confirmation** : déclaration signée certifiant qu'un procédé ou un contrôle a été réalisé conformément aux BPF et à l'autorisation de mise sur le marché concernée, conformément à l'accord écrit passé avec la P.Q. responsable de la certification du lot de produit fini avant sa libération. *Confirmer* et *confirmé* ont la même signification.

**Lot de produit fini** : en référence au contrôle du produit fini, la définition du lot de produit fini est celle visée à la partie 2, section E 1 des annexes des directives 75/318/CEE et 81/852/CEE. Dans le contexte de la présente annexe, le terme désigne en particulier le lot de produit dans son conditionnement final en vue de sa libération.

**Importateur** : titulaire de l'autorisation visée à l'article 16.3 de la directive 75/319/CEE ou à l'article 24.3 de la directive 81/851/CEE pour importer des médicaments en provenance de pays tiers.

**Accord de reconnaissance mutuelle (ARM)** : 'dispositions utiles' prises entre la Communauté et un pays tiers exportateur visées à l'article 22.1 de la directive 75/319/CEE et à l'article 30 de la directive 81/851/CEE.

**Personne qualifiée (P.Q.)** : personne visée à l'article 21 de la directive 75/319/CEE ou à l'article 29 de la directive 81/851/CEE.