



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE



Année : 2022

RABAT

Mémoire N° :MM592022

LA CHAÎNE D'APPROVISIONNEMENT PHARMACEUTIQUE : CAS DES MÉDICAMENTS RADIOPHARMACEUTIQUES IMPORTÉS

MEMOIRE

Présenté et soutenu publiquement le : 21/07/2022

PAR :

Mlle. SAHMIM Safa

Née le 29 avril 1989 à Menzel Temim (Tunisie)

Pour l'obtention du diplôme de
**MASTER SPECIALISE EN SCIENCES
RADIOPHARMACEUTQUES**

Mots clés : médicaments radiopharmaceutiques, chaîne d'approvisionnement, cadre réglementaire, radionucléides artificiels

Membres du Jury :

Mr Faouzi Moulay El Abbas

Professeur de Pharmacologie

Président

Mr Faouzi Moulay El Abbas

Professeur de Pharmacologie

Rapporteur

Mme Naouel Bentaleb

Chef de la division Production des Radiopharmaceutiques au CNESTEN

Rapporteur

Mr Brahim Zoubir

Radiopharmacien Responsable

Juge

Directeur Affaires Pharmaceutiques

Mr Khalid Talsmat

Radiophysicien et Responsable du Laboratoire de Physique Médicale au CNESTEN

Juge



Master en Sciences Radiopharmaceutiques



Accréditation

Accrédité et harmonisé avec le syllabus de l'AIEA en Septembre 2019



Objectifs

-Répondre aux besoins nationaux en personnes qualifiées en sciences radiopharmaceutiques ;
-Contribuer à renforcer les capacités régionales en radiopharmacie dans les pays africains francophones.



Cible

-Pharmaciens ou médecins;



Pays participants

A ce jour, 12 pays de l'Afrique ont bénéficié de cette formation

Depuis 2019, la Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat (FMPR) organise un Master spécialisé en Sciences Radiopharmaceutiques, en alternance avec le Centre National de l'Énergie, des Sciences et des Techniques Nucléaires (CNESTEN) avec le support l'Agence Internationale de l'Énergie Atomique (AIEA). Ce programme est soutenu par plusieurs institutions nationales et étrangères telles que la Direction du médicament et de la pharmacie (DMP), l'Agence marocaine de sûreté et sécurité nucléaires et radiologiques (AMSSNuR), le Centre hospitalo-universitaire Ibn Sina de Rabat (CHIS), les Centres de production des radiopharmaceutiques et l'Institut français des sciences et techniques nucléaires (INSTN-France).

Cette formation répond à un manque de radiopharmaciens et personnel qualifié en radiopharmacie au Maroc et dans la plupart des pays africains, parfaitement adaptée aux futurs pharmaciens marocains ou étrangers qui souhaitent travailler dans le domaine de la radiopharmacie et peut aussi intéresser les pharmaciens d'hôpital et d'industrie qui, au cours de leurs activités professionnelles, seront confrontés à la production et ou à la préparation, au contrôle de qualité ou à la délivrance des médicaments radiopharmaceutiques

REMERCIEMENTS

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance envers tous ceux qui, de près ou de loin, ont participé à l'élaboration de ce travail. A cet égard, j'adresse mes sincères remerciements à :

- **L'Agence Internationale de l'Energie Atomique (AIEA)** pour l'opportunité qu'elle m'a offerte pour faire ce master.
- **La faculté de Médecine et de pharmacie de Rabat et Monsieur le Doyen.**

L'équipe du **CNESTEN** pour leur confiance soutenue et pour fournir de bonnes conditions de stage.

- **M. Talsmat** qui m'a honorée par sa présence et d'avoir accepté de juger ce travail.
- Mes encadrants **Pr Faouzi** et **Dr Bentaleb**, pour l'aide qu'ils m'ont apportée et l'attention qu'ils m'ont accordée.
- **Dr Zoubir** pour son aimable présence et ses précieuses interventions.

Pour la patience que vous m'avez accordée

Pour le temps que vous m'avez consacré

Pour votre dévotion

Pour m'encourager avec affection

Pour la tendresse et les caresses

Pour me soutenir sans cesse

Mes parents,

Je vous remercie éternellement.

Frère, sœur,

Je vous remercie de tout mon cœur.

RESUME

Titre : La chaîne d'approvisionnement pharmaceutique : cas des médicaments radiopharmaceutiques importés

Auteur : Safa Sahmim

Bien qu'il s'agisse d'une industrie concentrée par rapport aux autres secteurs d'activité pharmaceutique, le secteur des médicaments radiopharmaceutiques est un secteur en perpétuel changement. De nouvelles normes de santé et de sécurité sont mises en place régulièrement complexifiant ainsi la logistique pharmaceutique.

Le circuit d'approvisionnement pharmaceutique est organisé selon un modèle particulier afin de garantir au maximum la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament.

Cependant, la chaîne d'approvisionnement des médicaments radiopharmaceutiques présente des problématiques spécifiques due à leur double nature. C'est la raison pour laquelle il est essentiel que tous les intervenants doivent répondre aux enjeux particuliers de la chaîne d'approvisionnement des médicaments radiopharmaceutiques. En effet, du fait de leur nature, les radiopharmaceutiques sont soumis à une double réglementation : celle des médicaments et de leurs préparations, et celle des radioéléments artificiels.

Par conséquent, un double référentiel législatif, réglementaire et normatif est appliqué pour les médicaments radiopharmaceutiques ainsi que des contraintes spécifiques à toutes les étapes de leur circuit.

La chaîne d'approvisionnement des radiopharmaceutiques comprend une série d'étapes complexes requérant la coopération et la coordination de plusieurs intervenants, nationaux et internationaux, publics et privés compte tenu leur nature périssable.

Au Maroc, il existe 3 principaux établissements pharmaceutiques d'importation :

CNESTEN, RIM PHARMA et Cyclopharma.

Mots clés : médicaments radiopharmaceutiques, chaîne d'approvisionnement, cadre réglementaire, radionucléides artificiels

LISTE DES ABREVIATIONS

AQ : Assurance de la Qualité

AIEA : Agence Internationale de l'Energie Atomique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMSSNuR : Agence Marocaine de Sureté et de Sécurité Nucléaire et Radiologique

BPDG : Bonnes Pratiques de Distribution en Gros

CA : Chaîne d'Approvisionnement

CMVP : Centre Marocain de Pharmacovigilance

CNESTEN : Centre National de l'Energie, des Sciences et des Techniques Nucléaires

DMP : Direction du Médicament et de la Pharmacie

EI : Effet Indésirable

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

SCM : Supply Chain Management

^{99m}Tc : Technétium 99 métastable

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Système d'approvisionnement pharmaceutique

Figure 2 : Chaîne d'approvisionnement des générateurs de ^{99m}Tc

Figure 3 : Exemple de cyclotron à usage médical

Figure 4 : Distribution mondiale des cyclotrons

Figure 5 : Le processus d'octroi d'AMM au Maroc

Figure 6 : Schéma récapitulatif de la procédure d'autorisation des établissements

Figure 7 : Champ d'application de la pharmacovigilance

Figure 8 : Produits couverts par la pharmacovigilance

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Exemples de radionucléides produits dans un réacteur

Tableau 2 : Exemples de radio-isotopes produits dans un cyclotron

Tableau 3 : Exemple d'effets indésirables induits par des médicaments radiopharmaceutiques

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
I. Présentation de l'entreprise.....	2
II. la chaine d'approvisionnement pharmaceutique.....	3
II.1 Définitions.....	3
II.1.1 Chaine d'approvisionnement.....	3
II.1.2 Définition du « supply chain management ».....	4
II.2 Les Objectifs d'une chaine d'approvisionnement.....	4
II.3 Description de la chaine d'approvisionnement pharmaceutique.....	5
II.4 Importance d'une chaîne d'approvisionnement optimisée.....	5
III. Chaine d'approvisionnement des médicaments radiopharmaceutiques importés.....	6
III.1 Description.....	6
III.2 Les acteurs de la chaine d'approvisionnement des radiopharmaceutiques.....	7
III.2.1 Les fabricants des médicaments radiopharmaceutiques.....	7
III.2.1.1 Méthodes de production.....	7
III.2.1.1.1 Les réacteurs nucléaires.....	7
III.2.1.1.2 Les cyclotrons.....	8
III.2.1.1.3 Les générateurs.....	10
III.2.1.1.4 Production des molécules vectrices.....	11
III.2.1.2 Les contraintes liées à la production.....	11
III.2.2 Etablissement pharmaceutique d'importation.....	11
III.2.2.1 Circuit des médicaments radiopharmaceutiques.....	11
III.2.2.1.1 Réception des commandes clients.....	11
III.2.2.1.2 Analyse des commandes clients.....	12
III.2.2.1.3 Validation des bons de commande fournisseurs.....	12
III.2.2.1.4 Placement des commandes auprès des fournisseurs.....	12
III.2.2.1.5 Enregistrement des commandes.....	12
III.2.2.2 Traçabilité.....	12
III.2.3 Les utilisateurs.....	13

III.2.4 les autorités règlementaires.....	13
III.2.4.1 Cadre règlementaire : particularités des médicaments radiopharmaceutiques.	13
III.2.4.1.1 Dispositions règlementaires pharmaceutiques : le contexte marocain...	14
III.2.4.1.2 Législation relative aux radionucléides : contexte marocain.....	15
III.2.4.2 La Direction du Médicament et de la Pharmacie (DMP)	17
III.2.4.3 AMSSNuR.....	18
III.2.4.3.1 Présentation.....	18
III.2.4.3.2 Fonctions règlementaires.....	19
IV .Transport des radionucléides.....	20
V. La chaine de froid.....	21
VI. Assurance de la qualité.....	22
VI. 1 Définitions.....	22
VI. 1.1 La qualité.....	22
VI. 1.2 Assurance Qualité.....	22
VI. 2 Coût de la non qualité.....	23
VI. 3 Transport de médicament et qualité.....	23
VII. Pharmacovigilance.....	23
VII.1 Définition.....	24
VII.1.1 Pharmacovigilance.....	24
VII.1.2 Effets indésirables.....	24
VII.2 Champ d'application de la pharmacovigilance.....	25
VII.3 Importance de la pharmacovigilance dans le cycle de vie d'un médicament.....	26
VII.4 Organisation de la pharmacovigilance.....	27
VII.5 La pharmacovigilance marocaine.....	27
VII.6 La pharmacovigilance internationale.....	27
VII.7 Médicaments radiopharmaceutiques et pharmacovigilance.....	28
CONCLUSION.....	29

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

INTRODUCTION

Ces dernières années, on assiste à une importante augmentation de l'utilisation des médicaments radiopharmaceutiques (MRP) sur de nombreux marchés.

Bien qu'il s'agisse d'une industrie concentrée par rapport aux autres secteurs d'activité pharmaceutique, le secteur des MRP est un secteur en perpétuel changement qui doit s'adapter aux dernières avancées. De nouvelles normes de santé et de sécurité sont mises en place régulièrement complexifiant ainsi la logistique pharmaceutique.

Le circuit d'approvisionnement pharmaceutique est organisé selon un modèle particulier afin de garantir au maximum la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament.

Cependant, la chaîne d'approvisionnement (CA) des MRP présente des problématiques spécifiques due à leur double nature.

C'est la raison pour laquelle il est essentiel que tous les intervenants doivent répondre aux enjeux particuliers de la chaîne d'approvisionnement des MRP.

Ce travail est réalisé dans le cadre d'un stage de fin d'étude au Centre National de l'Energie, des Sciences et des Techniques Nucléaires (CNESTEN) qui a duré 3 mois. Son objectif est de décrire la chaîne d'approvisionnement des MRP importés, présenter ses particularités et les défis qu'elle a à relever.

La première partie fera une revue de la littérature consacrée à la chaîne d'approvisionnement pharmaceutique.

La deuxième partie sera consacrée à la présentation de la chaîne d'approvisionnement des MRP importé, du cadre réglementaire auquel les MRP sont soumis et des acteurs impliqués dans la chaîne d'approvisionnement.

Et pour finir, nous nous attarderons sur l'importance de l'assurance de la qualité et la pharmacovigilance dans la CA.

I. Présentation de l'entreprise :

Le Centre National de l'Energie, des Sciences et des Techniques Nucléaires (CNESTEN) a été créé en 1986 selon la loi n° 17-83 et le décret n° 2- 92 964 du 29/4/93 pris pour l'application de la loi précitée relative au CNESTEN [1].

Le CNESTEN a été habilité par le Dahir n° 1-97-166 du 27 rabii I 1418 (2 août 1997) et par le Dahir n° 1-06-151 du 30 chaoual 1427 (22 novembre 2006) portant promulgation de la loi n° 17-04 [1].

Il est implanté dans la forêt de Maâmora à 35 km de Rabat au Maroc [2].

Le CNESTEN a une triple vocation : centre de recherche, conseil et appui technique aux autorités et prestataire de service [2].

Il intervient dans les secteurs suivants : santé, eau et climat, environnement, agriculture, énergie, sûreté et sécurité, industrie.

Les principales missions et activités du CNESTEN s'articulant autour de [2] :

« La promotion de la recherche scientifique et des applications nucléaires dans les secteurs socio-économiques ;

La contribution à la préparation des bases technologiques pour un programme électronucléaire ;

L'appui technique aux autorités dans les domaines de la sûreté et la sécurité nucléaires et radiologiques, ainsi que la préparation et la réponse aux situations d'urgences ;

La gestion des déchets radioactifs au niveau national. »

Les principaux objectifs du CNESTEN sont les suivants [2] :

« Renforcer et élargir les utilisations des sciences et techniques nucléaires dans les programmes et stratégies sectoriels ;

Enrichir le capital humain national dans le domaine des sciences et technologies nucléaires ;

Renforcer le régime opérationnel de sûreté et de sécurité nucléaires et radiologiques à l'échelle nationale ;

Asseoir le positionnement du CNESTEN à l'échelle régionale en sciences et technologies nucléaires au service du rayonnement du Royaume ; »

Le CNESTEN dispose d'une plateforme scientifique et technique structurée autour des activités de production des radioéléments utilisés à des fins médicales, l'environnement : l'agriculture et l'hydrologie, l'analyse par activation neutronique pour la caractérisation des échantillons environnementaux (géologiques, minières, biologiques...), la formation en technologie des réacteurs et sûreté nucléaire, la recherche... [2]

Le CNESTEN a obtenu des reconnaissances nationales et internationales touchant ses domaines d'activité et il réussit à avoir des relations de partenariat avec des universités, l'AIEA, l'AFRA et des centres équivalents [2].

II. La chaîne d'approvisionnement pharmaceutique

Les opérations au sein de la chaîne d'approvisionnement sont susceptibles à une évolution permanente, apportant autant de possibilités d'optimisation que d'éléments de complexité.

De ce fait une CA doit répondre efficacement aux problèmes organisationnels d'une part et à l'évolution de la réglementation d'autre part pour faire face aux événements impondérables et aux nouvelles exigences ainsi générées.

La gestion de la chaîne d'approvisionnement a donc un rôle important à remplir afin de mieux répondre aux attentes du client en termes de disponibilité, de délais de livraison du produit mais aussi en termes de conformité des produits.

Comment peut-t-on définir une CA ?

Quels sont les objectifs de la chaîne d'approvisionnement pharmaceutique ?

II.1 Définitions

II.1.1 Chaîne d'approvisionnement

Les définitions de la chaîne d'approvisionnement, supply chain en anglais, sont diverses. Nous citons ici quelques-unes.

Une première définition présente la chaîne d'approvisionnement en tant que « un réseau d'organisations qui coopèrent pour optimiser le flux que possible à des cotes minimaux. L'objectif d'une chaîne d'approvisionnement est la satisfaction du client » [3].

Une autre définition de la CA citée dans la revue française de gestion : « une «supply chain » et son management consistent en un réseau de services (échange, communication, distribution) et d'entités dépendantes et indépendantes, qui procurent des matériaux, les transforment en

produits intermédiaires ou finis et les distribuent. Étant donné l'éventail des fonctions concernées, la supply chain est une structure organisationnelle et opérationnelle qui rassemble des acteurs ne pouvant pas, par nature ou par intérêt économique, remplir seuls toutes les fonctions requises » [4].

Une 3eme définition, « La chaîne d'approvisionnement biopharmaceutique comprend l'ensemble complexe des étapes nécessaires à la production d'un médicament, de l'approvisionnement et la fourniture des composants, en passant par la fabrication et la distribution, jusqu'à la livraison au consommateur. Ce cycle constitue le fil conducteur qui relie la découverte de nouvelles thérapies aux patients qui les reçoivent» [5].

Une dernière définition présente la CA comme : «Ensemble des intervenants de la chaîne logistique, allant des producteurs de matières premières jusqu'au consommateur final, en passant par tous les intermédiaires éventuels (transformateurs, grossistes, transporteurs, distributeurs...)» [6].

II.1.2 Définition du « supply chain management »

Tout comme la chaîne d'approvisionnement, plusieurs définitions existent pour le « supply chain management » (SCM). Nous en citons quelques-unes ci-dessous.

« Le SCM regroupe toutes les fonctions exercées et actions menées par l'ensemble de ces intervenants. Le SCM concerne toutes les étapes internes et externes impliquant une identification, une coordination et une rationalisation des flux (physiques, humains, monétaires et surtout d'information). Il a pour but d'optimiser l'ensemble de la chaîne d'approvisionnement » [6].

Une dernière définition de la SCM : « La gestion de la chaîne d'approvisionnement consiste à gérer la totalité du flux de production d'un bien ou d'un service, depuis les composants bruts jusqu'à la livraison du produit final au consommateur » [7].

II.2 Les objectifs d'une chaîne d'approvisionnement

L'objectif ultime d'une chaîne d'approvisionnement est de garantir l'accessibilité aux clients, « patients » dans notre cas, de produits de qualité au meilleur prix et dans les meilleurs délais. Pour cela, il faut optimiser au maximum la chaîne d'approvisionnement pour la rendre la plus performante possible d'où vient l'intérêt du SCM [8].

II.3 Description de la chaîne d'approvisionnement pharmaceutique

La chaîne d'approvisionnement pharmaceutique est un ensemble complexe d'étapes. Elle commence par la production des substances actives pharmaceutiques. La deuxième étape est la fabrication du médicament et après elle passe par la distribution, jusqu'à la livraison aux utilisateurs.

Les différentes étapes de la CA pharmaceutique sont présentées dans la figure 1.

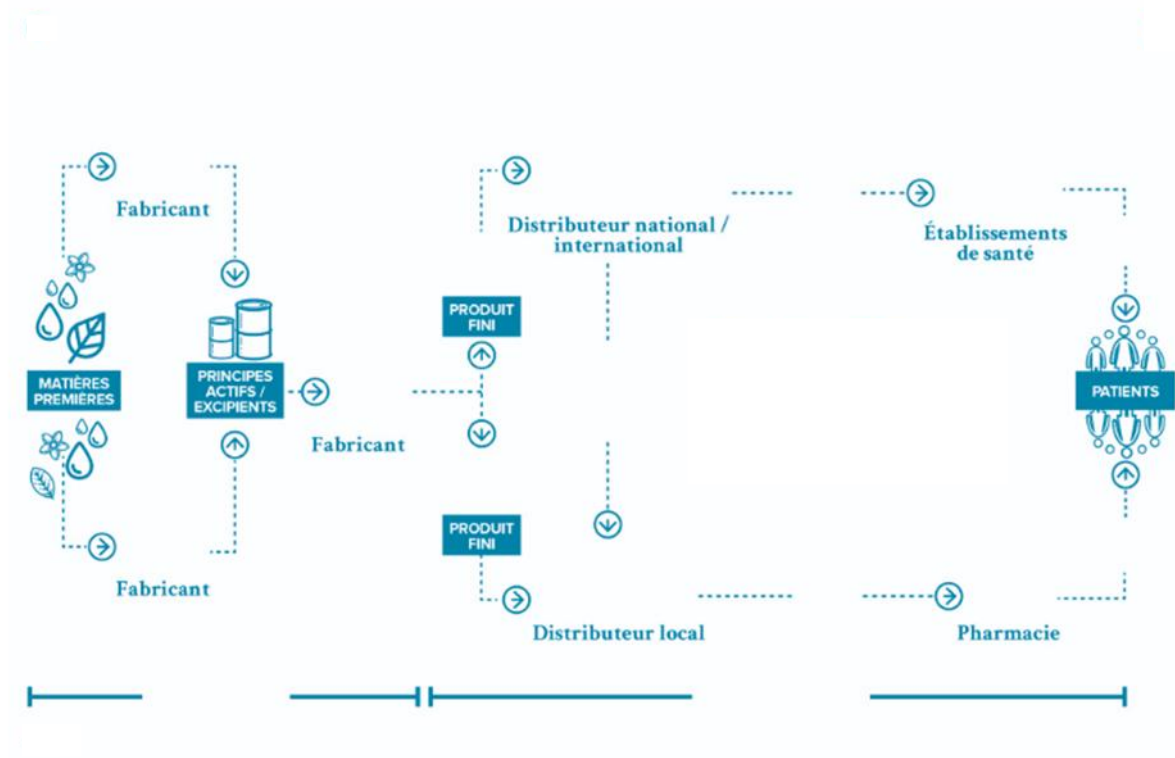


Figure 1 : Chaîne d'approvisionnement pharmaceutique [9]

II.4 Importance d'une chaîne d'approvisionnement optimisée

Un système efficace de gestion de la chaîne d'approvisionnement minimise les coûts et les gaspillages. Il permet de diminuer les temps de livraison. Si la CA est bien optimisée, on peut anticiper facilement les risques de non livraison.

III. Chaîne d’approvisionnement des médicaments radiopharmaceutiques importés

III.1 Description

La chaîne d'approvisionnement des radiopharmaceutiques comprend une série d'étapes complexes requérant la coopération et la coordination de plusieurs intervenants, nationaux et internationaux, publics et privés compte tenu leur nature périssable:

- Producteurs de la matière première radioactive : réacteur nucléaire ou un cyclotron.
- Laboratoires spécialisés dans l'extraction et la purification des radioisotopes (IRE-Belgique, NECSA- Afrique de Sud...). Le nombre de ces laboratoires est très limité.
- Laboratoires radiopharmaceutiques qui fabriquent les radiopharmaceutiques (GE, Curium, Monrol...)
- Transporteurs aériens
- Distributeurs locaux
- Autorités réglementaires
- Les Douanes et transitaires pour les radiopharmaceutiques importés
- Services de médecine nucléaire pour une administration selon les besoins de soins des patients

Un exemple de CA de radiopharmaceutiques, le générateur de ^{99m}Tc , est présenté dans la figure 2.



Figure 2 : Chaîne d’approvisionnement des générateurs de ^{99m}Tc [10]

III.2 Les acteurs de la chaîne d'approvisionnement des radiopharmaceutiques

La réussite de la CA résulte de l'efficacité de la communication entre les différents intervenants, d'autant plus que leur nombre est important.

Les principaux acteurs de la CA des radiopharmaceutiques importés sont les suivants :

- Producteurs de la matière première radioactive
- Laboratoires spécialisés dans l'extraction et purification des radioisotopes
- Laboratoires radiopharmaceutiques qui fabriquent les radiopharmaceutiques (General Electric Healthcare, Curium, Monrol...)
- Autorités réglementaires
- Services de médecine nucléaire

III.2.1 Les fabricants des médicaments radiopharmaceutiques

III.2.1.1 Méthodes de production

Contrairement aux médicaments non radioactifs produits au préalable en très grandes quantités, la production des radiopharmaceutiques se fait suite à un besoin confirmé. Compte tenu de la courte demi-vie des radiopharmaceutiques, la production correspond aux activités qui seront utilisées dans les jours suivants selon les calibrations.

Les radionucléides utilisés en médecine nucléaire sont produits :

- ◆ Soit par bombardement d'une cible stable par des particules d'énergie élevée :

Les cyclotrons

Les réacteurs nucléaires

- ◆ Soit par transformation radioactive de radionucléides parent eux-mêmes dans des générateurs

III.2.1.1.1 Les réacteurs nucléaires

Un réacteur nucléaire est une installation industrielle dans laquelle se produisent des réactions de fission nucléaire en chaîne, génératrices de neutrons. Ces réactions se déroulent dans le cœur de réacteur qui est constitué par des noyaux lourds fissiles, l'uranium 235 en général. Les neutrons générés ayant une grande vitesse, sont ralentis par un modérateur contenant des noyaux atomiques très légers. Ils sont appelés 'neutrons thermiques'. Ils sont utilisés pour

bombarder un élément stable. Les radionucléides produits présentent un excès de neutrons et sont en général émetteurs β^- [11].

Des exemples de radionucléides produits dans un réacteur sont présentés dans le tableau 1.

Radionuclide	Half life	Energy (MeV)	
		E_{β^-} (max.)	E_{γ}
^{99}Mo – ^{99m}Tc	67 h	0.87	0.740
gen.	6.0 h	–	0.140
^{131}I	8.02 d	0.61	0.28, 0.36, 0.64
^{32}P	14.3 d	1.71	–
^{51}Cr	27.8 d	–	0.323
^{153}Sm	1.95 d	0.81	0.07, 0.103
^{166}Ho	1.1 d	1.60	0.08
^{125}I	60.2 d	EC	0.028–0.035
^{46}Sc	84 d	0.36	0.89, 1.84
^{203}Hg	47 d	0.21	0.28
^{82}Br	1.48 d	0.44	0.55, 0.7, 1.32, 1.5
^{198}Au	2.7 d	0.96	0.41

Tableau 1 : exemples de radionucléides produits dans un réacteur [12]

III.2.1.1.2 Les cyclotrons

À l'échelle mondiale, les cyclotrons permettent de produire 10 à 12 % des radiopharmaceutiques mais leur demande augmente car ils sont de plus en plus utilisés pour produire des radionucléides pour la recherche [13].

Un cyclotron est un accélérateur électromagnétique de haute fréquence. Il génère un faisceau de particules accélérées, électriquement chargées. Ces particules sont utilisées pour produire les radio-isotopes. On bombarde des isotopes stables avec un faisceau de particules chargées accélérées. Il se produit une réaction nucléaire qui transforme les isotopes stables en radio-isotopes.

La figure 3 présente un exemple de cyclotron à usage médical.



Figure 3 : Exemple de cyclotron à usage médical [14]

Le tableau 2 présente des exemples de radio-isotopes produits dans un cyclotron.

Radio-nuclide	Half life	Energy	
		Decay	E (MeV)
^{18}F	110 min	β^+	0-511
^{15}O	2 min	β^+	0-511
^{13}N	10 min	β^+	0-511
^{11}C	20-4 min	β^+	0-511
^{111}In	2-8 d	EC	0-17, 0-25
^{201}Tl	73-5 h	EC	0-069-0-08
^{123}I	13-3 h	EC	0-159
^{67}Ga	78-3 h	EC	0-09, 0-19
^{68}Ga	68-3 min	β^+	0-511

Tableau 2 : exemples de radio-isotopes produits dans un cyclotron [12]

La figure 4 montre la distribution mondiale des cyclotrons.



Figure 4 : distribution mondiale des cyclotrons [15]

III.2.1.1.3 Les générateurs

Les générateurs utilisent en général le principe de filiation radioactive. Il contient un radionucléide père de demi-vie moyenne produisant par décroissance un radionucléide fils de demi-vie courte. Le radionucléide fils est récupéré par élution.

L'éluat par la suite est utilisé directement ou pour réaliser le radio marquage des molécules vectrices. L'exemple le plus courant est le générateur molybdène $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Les réactions de désintégration du molybdène 99, du $^{99\text{m}}\text{Tc}$ et du ^{99}Tc sont représentées dans la figure 5.

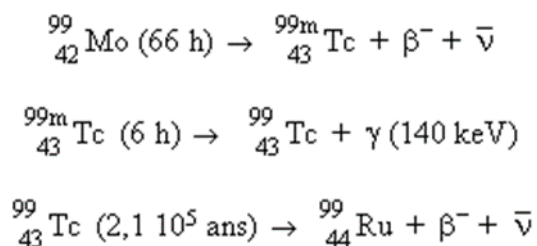


Figure 5 : Les réactions de désintégration du molybdène 99, du $^{99\text{m}}\text{Tc}$ et du ^{99}Tc [16]

III.2.1.1.4 Production des molécules vectrices

Les molécules vectrices sont des molécules non radioactives dites "froides", commercialisées sous forme lyophilisat. Elles sont produites par voie chimique ou biologique classiques [1].

III.2.1.2 Les contraintes liées à la production

Le développement d'un médicament nécessite un investissement financier et humain énorme. L'aspect radioactif des MRP impose des contraintes supplémentaires lors de la phase développement. En effet, la production des radiopharmaceutiques doit respecter les principes généraux des Bonnes Pratiques de Fabrication, ainsi que les exigences relatives aux radionucléides artificiels.

Pour les MRP administrés par voie parentérale, les exigences de la ligne directrice particulière consacrée à la fabrication des médicaments stériles s'appliquent aussi dans le but de réduire les risques de contamination microbienne, particulaire et pyrogènes.

La limitation des risques liés à la manipulation de sources de rayonnement ionisant rend obligatoire l'application rigoureuse des règles de sécurité nucléaire définissant les précautions et les moyens à appliquer en matière de locaux et d'équipements, de formation à la radioprotection, d'hygiène et de suivi médical du personnel.

Pour les trousse, les contraintes de fabrication sont celle de tout médicament injectable stérile.

III.2.2 Etablissement pharmaceutique d'importation

Au Maroc, il existe 3 principaux établissements pharmaceutiques d'importation :

CNESTEN, RIM Pharma et Cyclopharma.

III.2.2.1 Circuit des médicaments radiopharmaceutiques

III.2.2.1.1 Réception des commandes clients

La première étape du circuit des MRP importés consiste en la réception d'un bon de commande signé par le client, détaillant ses besoins, et envoyé soit par Fax, courrier ou Mail. Conformément à la réglementation, ce client doit détenir une autorisation de détention, d'utilisation et de stockage de radionucléides utilisés à des fins médicales. Les autorisations d'activités seront détaillées ultérieurement de ce travail.

Les informations figurant sur le bon de commande sont les suivantes :

Le produit, l'activité, la quantité, la date de calibration et la date de livraison.

Les commandes sont faites dans des délais prédéfinis et l'annulation par les clients doit respecter des délais prédéfinis. Ces délais diffèrent selon le produit, kit froid ou produit radioactif, et le fournisseur.

III.2.2.1.2 Analyse des commandes clients

Avant l'exécution de la commande fournisseur, le responsable des commandes vérifie la disponibilité des autorisations d'importation, la disponibilité des produits chez le fournisseur et le respect des délais pour passer les commandes

III.2.2.1.3 Validation des bons de commande fournisseurs

Les commandes fournisseur sont par la suite validées par le pharmacien responsable ou le pharmacien assistant avant de les transférer aux fournisseurs.

III.2.2.1.4 Placement des commandes auprès des fournisseurs

Les commandes reçues sont saisies selon un modèle particulier renfermant les informations nécessaires relatives au client et aux MRP commandés (la désignation, la quantité, l'activité, la date et l'heure de calibration...) pour établir les bons de commande fournisseur qui seront envoyés par messagerie électronique soit une saisie directe de la commande sur une plateforme électronique selon les fournisseurs.

Différents modèles de placement de commandes peuvent être utilisés par les fournisseurs. Certains ont des plateformes informatiques, d'autres reçoivent les commandes par e-mail.

La validation de la commande par le fournisseur consiste en un email de confirmation retourné au service commercial qui vérifie l'adéquation entre les médicaments commandés et ceux confirmés.

III.2.2.1.5 Enregistrement des commandes

Toutes les informations concernant toutes les commandes (produits commandés, quantités, activités, numéro de lots, dates de calibration/péremption, date de livraison, numéro de bon de livraison...) sont enregistrées dans le registre commercial.

III.2.2.2 Traçabilité

Tous les produits sont enregistrés dans une base de données qui participe à sécuriser la chaîne d'approvisionnement. La traçabilité est une exigence réglementaire. Elle permet d'assurer la transparence et la gestion efficace des éventuels problèmes.

III.2.3 Les utilisateurs

Au Maroc, l'utilisation des sources de rayonnement ionisant est cadrée par les dispositions de la loi 142-12.

L'utilisation des sources de rayonnements ionisants à des fins de diagnostic, thérapeutique ou de recherche dans le domaine médical, dentaire ou vétérinaire se limite à un personnel qualifié, justifiant de la formation requise et dans des locaux spécialement aménagés et équipés à cet effet;

L'utilisation des sources radioactives est limitée aux professionnels précisés par voie réglementaire. Pour les MRP, ce sont les médecins spécialistes en médecine nucléaire, les pharmaciens, les spécialistes en biophysique qui sont autorisés à utiliser les sources de rayonnement ionisant chacun dans la limite de ses compétences.

Chaque établissement n'est autorisé à utiliser qu'une liste de sources de rayonnement ionisant. Dans le cas des MRP, ce sont les structures hospitalières publiques, que privées qui sont autorisées à les détenir et à les utiliser. Ces structures doivent respecter les normes de conception, d'aménagement et de délimitation des zones ainsi que les prescriptions techniques relatives aux modalités d'élimination des déchets radioactifs.

L'utilisation médicale des sources de rayonnement ionisant exige le recours à une personne compétente en radioprotection et au radiophysicien comme partie intégrante des équipes de soins. Les qualifications et les modalités d'exercice de leurs missions sont fixées par voie réglementaire.

III.2.4 les autorités règlementaires

III.2.4.1 Cadre réglementaire : particularités des médicaments radiopharmaceutiques

Du fait de leur nature, les radiopharmaceutiques sont soumis à une double réglementation : celle des médicaments et de leurs préparations, et celle des radioéléments artificiels.

Par conséquent, un double référentiel législatif, réglementaire et normatif est appliqué pour les MRP ainsi que des contraintes spécifiques à toutes les étapes de leur circuit.

III.2.4.1.1 Dispositions réglementaires pharmaceutiques : le contexte marocain

Le Dahir n° 1-06-151 du 30 chaoual 1427 (22 novembre 2006) portant promulgation de la loi n° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie définit les médicaments radiopharmaceutiques, les générateurs, les trousse et les précurseurs.

Selon la loi 17-04 :

« Tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales sous forme de générateur, trousse ou précurseur. »

On désigne sous les noms de :

a) Générateur

« Un générateur correspond à tout système contenant un radionucléide parent déterminé servant à la production d'un radionucléide de filiation obtenu par élution ou par toute autre méthode et utilisé dans un médicament radio-pharmaceutique. »

b) Trousse

« Une trousse correspond à toute préparation qui doit être reconstituée ou combinée avec des radionucléides dans le produit radio-pharmaceutique final. »

c) Précurseur

« Un précurseur correspond à tout autre radionucléide produit pour le marquage radioactif d'une autre substance avant administration. »

Définir les MRP en tant que médicaments les soumet à toutes les dispositions règlementaires appliquées au médicament. Parmi les points les plus importants qui découlent de cette loi, on retrouve :
toutes les opérations de fabrication, d'importation, de détention et de distribution en gros des médicaments doivent être réalisées dans le respect des bonnes pratiques de fabrication (BPF) et de distribution (BPD). Ces derniers constituent un des éléments de l'assurance qualité, elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés en conformité avec les exigences de qualité requises à leur emploi et requises par l'autorisation de mise sur le marché.

Nous allons présenter ci-dessous quelques dispositions qui découlent de la loi 17-04 et qui sont appliquées aux MRP importés :

Les MRP font l'objet d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). L'AMM ne peut être délivrée que si le médicament satisfait les exigences requises pour son utilisation.

Pour les médicaments importés, la visite du site de fabrication permet de s'assurer que le médicament dont l'importation est envisagée est fabriqué conformément aux règles de bonne pratique de fabrication équivalentes à celles appliquées au Maroc.

En cas de changement dans la formulation d'une spécialité pharmaceutique et/ou des propriétés essentielles de son conditionnement, une nouvelle autorisation de mise sur le marché est délivrée.

Les établissements pharmaceutiques industriels autorisés à la fabrication, l'importation, l'exportation et la vente en gros des médicaments sont définis au 2^e alinéa de l'article 74 de la loi 17-04.

En plus de l'autorisation de mise sur le marché, l'importation des médicaments nécessite un visa sanitaire délivré par l'administration destiné à suivre les lieux de fabrication et la provenance des médicaments.

Les médicaments ne peuvent être transportés que dans des équipements appropriés afin de respecter les circuits pharmaceutiques et la chaîne de froid conformément aux règles de bonnes pratiques de fabrication et de distribution prévues à l'article 20 de la loi 17-04.

Les établissements pharmaceutiques doivent respecter les règles de bonnes pratiques de fabrication et de distribution des médicaments définies par l'administration.

III.2.4.1.2 Législation relative aux radionucléides : contexte marocain

De par leur nature radioactive, les MRP sont soumis à la législation relative à l'utilisation des sources de rayonnement ionisant.

La réglementation actuelle est inspirée de recommandations, règlements et directives des plusieurs organismes internationales (AIEA...) dans le but de protéger les individus et de l'environnement contre les dangers des rayonnements ionisants tout en permettant leur utilisation.

Pour les médicaments radiopharmaceutiques, générateurs et précurseurs, l'application de ces règles précises s'étend à l'acquisition, la détention et l'utilisation. La loi n° 142-12 a consacré un chapitre (VIII) à l'utilisation des sources de rayonnements

ionisants à des fins médicales ou dentaires, en fixant des dispositions spécifiques au secteur médical.

Nous citons ci-dessous quelques dispositions de la loi 142-12 relatives à l'utilisation des sources de rayonnement ionisant à des fins médicales.

- Projet de Décret n° 2-20-146 relatif à la protection des travailleurs, du public et de l'environnement contre les rayonnements ionisants :

Il fixe les principes généraux de protection contre les dangers de l'utilisation des rayonnements ionisants et les conditions auxquelles est soumise toute activité impliquant une exposition aux rayonnements ionisants.

- Projet d'arrêté portant sur les contrôles techniques de radioprotection et les contrôles de l'efficacité des moyens techniques de radioprotection ainsi que les modalités de réalisation de ces contrôles, précisant que l'exploitant est tenu à mettre en œuvre les contrôles techniques de radioprotection, les contrôles de l'efficacité des moyens techniques de radioprotection et l'étalonnage périodique des équipements de détection de rayonnements ionisants.
- Projet d'arrêté relatif à l'estimation de la dose efficace et la dose équivalente
- Projet de prescriptions techniques relatives au zonage radiologique
- Décret n° 2-20-131 relatif aux autorisations et aux déclarations des activités, installations et sources de rayonnements ionisants y associées relevant de la catégorie II:

Il fixe les modalités d'octroi, de modification et de renouvellement de l'autorisation des activités, installations et sources de rayonnement ionisant relevant des classes I, II, III et IV.

Il prévoit également des dispositions propres à certaines activités comme le transport des matières radioactives à l'exception de la matière nucléaire

- Décret 2-97-30 relatif à la protection contre les rayonnements : les conditions auxquelles est soumise toute activité impliquant une exposition aux rayonnements ionisants
- Projet de règlement technique relatif à la sûreté du transport des matières radioactives :

Il fixe les exigences en matière de sûreté radiologique pour :

- ✓ le transport des matières radioactives ;
- ✓ la sûreté de transport notamment les conditions techniques sur le véhicule de transport ;

- ✓ les équipements que le véhicule doit en disposer ;
- ✓ les exigences sur le conducteur en matière de formation et qualification ;
- ✓ les conditions relatives à la signalisation et la documentation y afférente.
- Décret 2-97-132 relatif à l'utilisation des rayonnements ionisants à des fins médicales ou dentaires
- Arrêté relatif aux normes de conception, d'aménagement et d'équipement des locaux abritant des sources de rayonnements ionisants utilisées à des fins médicales
- Projet de prescriptions techniques relatives à la formation des professionnels de santé à la radioprotection du patient pris en application du projet de décret relatif à l'utilisation des rayonnements ionisants à des fins médicales

III.2.4.2 La Direction du Médicament et de la Pharmacie (DMP) [17]

La Direction du Médicament et de la Pharmacie (DMP) est l'une des Directions du Ministère de la Santé et de la Protection Sociale.

La DMP est organisée en deux divisions : la division du Laboratoire National de Contrôle des Médicaments « LNCM » et la division de la pharmacie.

- La division du laboratoire national de contrôle des médicaments groupe :

- * le service de physico-chimie ;
- * le service de l'assurance-qualité ;
- * le service des essais biologiques.

- La division de la pharmacie groupe :

- * le service des visas, homologations et autorisations ;
- * le service des stupéfiants ;
- * le service du suivi du secteur ;
- * le service des activités économiques.

L'évaluation des dossiers d'enregistrement et le contrôle qualité des médicaments fait partie des principales missions assurées par la DMP.

L'AMM ne peut être délivré que si le médicament satisfait les exigences requises pour son utilisation.

La figure 5 représente le processus d'octroi d'AMM au Maroc.

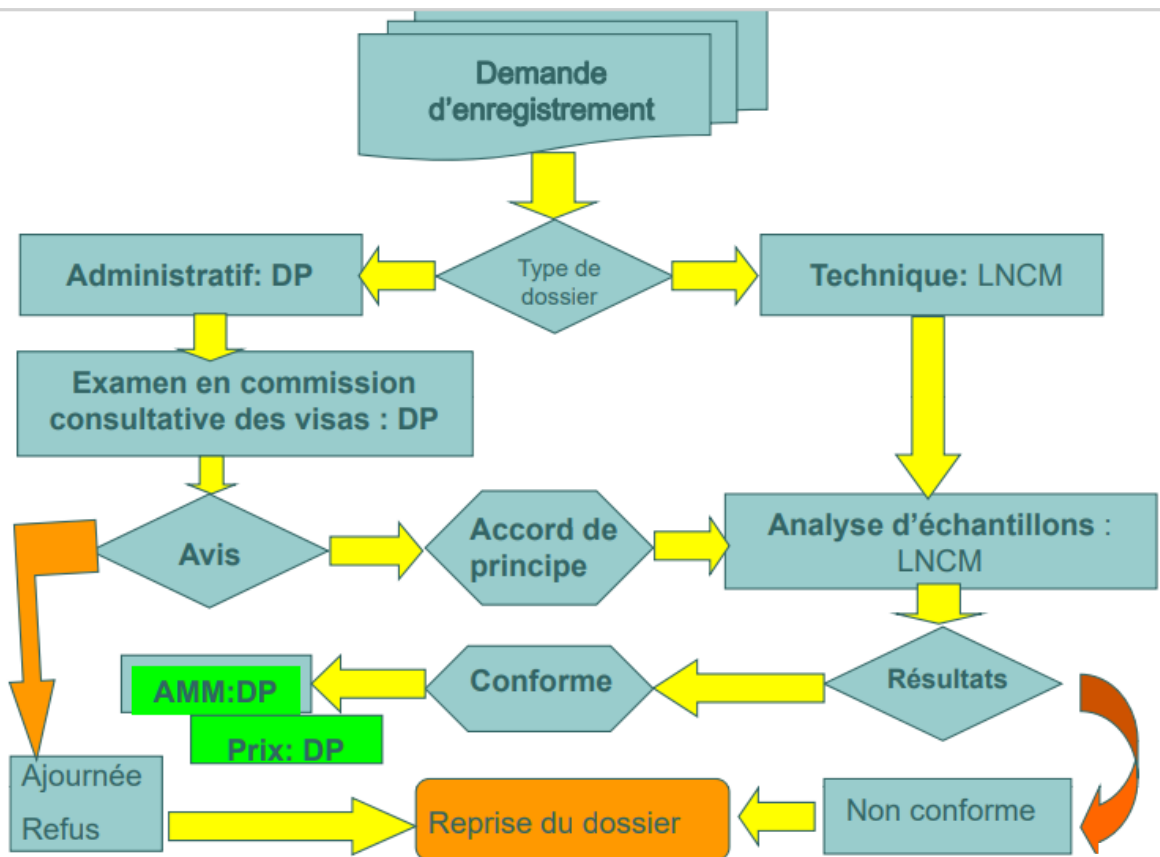


Figure 5 : Le processus d'octroi d'AMM au Maroc [17]

III.2.4.3 AMSSNuR

III.2.4.3.1 Présentation [18]

L'Agence Marocaine de Sûreté et de Sécurité Nucléaires et Radiologiques « AMSSNuR » a été créée en 2014 en vertu de la loi n°142-12. Il s'agit d'un établissement public à caractère stratégique chargé de la réglementation et du contrôle des activités mettant en jeu des sources de rayonnements ionisants.

La mission principale d'AMSSNuR est de veiller au respect de la conformité de la sûreté et de la sécurité nucléaires et radiologiques des activités et des installations mettant en jeu des sources de rayonnements ionisants aux dispositions de la loi n° 142-12 et la réglementation y afférente, ainsi qu'aux engagements du Royaume au niveau international.

III.2.4.3.2 Fonctions réglementaires [18]

Autorisation/ évaluation :

L'AMSSNuR est chargée de définir les prescriptions et les règlements techniques qui devront être respectées, par exemple lors de l'exploitation d'une installation ou durant le transport de substances radioactives. Elle est chargée également d'autoriser la mise en service des activités et des installations utilisant des sources de rayonnements ionisants, ainsi que les installations de stockage définitif relevant de la Catégorie I.

Ci-dessous un schéma récapitulatif de la procédure d'autorisation des établissements.

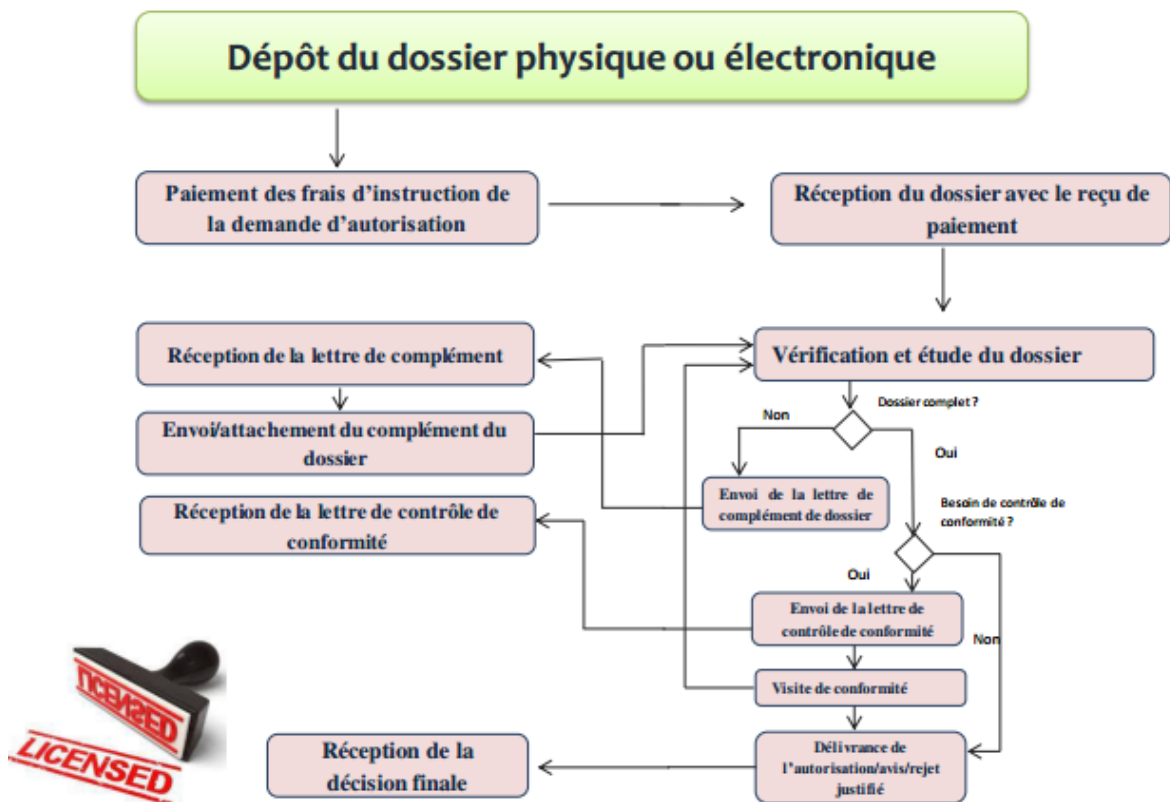


Figure 6 : Schéma récapitulatif de la procédure d'autorisation des établissements [18]

L'importation, l'acquisition, la détention, l'utilisation et la vente de substances radioactives ou sources de rayonnements ionisants entraînant le classement de l'établissement détenteur des dites substances ou sources dans l'une des classes I, II, III et IV de la catégorie II, sont subordonnées à autorisation.

Règlementer :

L'AMSSNuR donne un avis sur les projets de textes législatifs et réglementaires relatifs à la sûreté et à la sécurité nucléaires et radiologiques, établit les prescriptions et règlements techniques qui sont approuvés par l'Administration et publie des guides de bonnes pratiques à l'attention des exploitants, en tant que de besoin.

Inspecter/ contrôler :

L'AMSSNuR vérifie le respect des règles et des prescriptions auxquelles sont soumises les installations ou activités mettant en jeu des sources de rayonnements ionisants.

Sanctionner :

Des mesures de sanctions sont prévues par la loi n° 142-12 en vue de parvenir à la remise en conformité.

IV. Transport des radionucléides

Au Maroc, le transport des MRP est régi par la réglementation des radionucléides. La réglementation impose des normes pour les véhicules à utiliser ainsi que pour la formation des conducteurs. Ces règlements s'étendent aux activités spécifiques de transport, l'indice de transport attribué à chaque colis pour contrôler l'exposition aux rayonnements. Ils couvrent également la conception et la composition des emballages, la catégorisation des matières, l'établissement des documents de transport, l'étiquetage et le marquage des conteneurs.

Le transporteur doit être agréé pour le transport des matières radioactives et doit obligatoirement bénéficier d'une formation en radioprotection.

Les substances radioactives correspondent à la classe 7 des matières dangereuses. Les colis doivent être parfaitement hermétiques et comporter les indications nécessaires à l'identification d'un produit radioactif (trèfle représentant le symbole de la radioactivité) [19, 20].

Il existe un projet de règlement technique relatif à la sûreté du transport des matières radioactives. Il fixe les exigences en matière de sûreté radiologique pour le transport des matières radioactives [21] :

- la sûreté de transport notamment les conditions techniques sur le véhicule de transport ;
- les équipements qui doit en disposer ;

- les exigences sur le conducteur en matière de formation et qualification ;
- les conditions relatives à la signalisation et la documentation y afférente.

Le véhicule doit disposer de [21] :

- un système d'attache permettant d'arrimer solidement les colis ;
- des extincteurs ;
- une cale de roue ;
- 2 signaux d'avertissement autoporteurs (cônes, triangle, ou feux clignotants) ;
- une lampe de poche pour chaque membre d'équipage ;
- un radiamètre ;
- téléphone portable ;
- un vêtement fluorescent pour chaque membre d'équipage ;
- un matériel pour appliquer les consignes de sécurité ;
- un registre de dosimétrie.

V. La chaîne de froid

Les troussees froides représentent la majorité des MRP thermosensibles.

La « chaîne du froid » est un système de stockage et de transport de produits sensibles à la température à des températures recommandées, du site de fabrication jusqu'au site d'utilisation [22]. Le respect de la chaîne du froid est essentiel pour maintenir la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits pharmaceutiques sensibles à la température tout au long de la CA. Les difficultés liées au maintien de cette chaîne du froid peuvent altérer la qualité du médicament et contribuer à des taux de gaspillage élevés.

Pour maintenir la qualité des médicaments lors la chaîne d'approvisionnement, une attention particulière est portée à la surveillance de l'intégrité de la chaîne de froid depuis le fabricant jusqu'à l'utilisation.

Tous les acteurs de la chaîne d'approvisionnement pharmaceutique doivent respecter les exigences réglementaires lors de la manipulation, du stockage et de la distribution produits thermosensibles.

VI. Assurance de la qualité

L'industrie pharmaceutique est située à un haut niveau d'assurance de la qualité.

La qualité est une préoccupation qui concerne toutes les étapes de la chaîne d'approvisionnement des médicaments. En termes de distribution de médicaments, par exemple, les conséquences d'un transport défectueux par exemple peuvent être néfastes.

VI. 1 Définitions

VI. 1.1 La qualité

La qualité fait partie des domaines traités par l'Organisation Internationale pour la Normalisation (ISO) [23], Au début, l'ISO introduit la qualité dans l'ISO 8402 et la décrit comme étant : "l'ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire les besoins exprimés ou implicites" [24] [ISO, 1994].

En 2000, L'ISO 8402 est intégrée à la série des normes ISO 9000.

La qualité est décrite par l'ISO 9000 comme étant "Aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences" [25] [ISO, 2015].

En pratique, le management de la qualité repose sur certains principes [26] :

1. l'engagement initial et permanent de la direction générale.
2. La participation de tout le personnel l'entreprise
3. définition de la qualité dans la relation client-fournisseur,
4. acquisition de données pour la mesure de la qualité en termes de non-conformité et de prévention,
5. analyses et éliminations des causes de non-conformité.

VI. 1.2 Assurance Qualité

La norme ISO 9000:2005 définit l'assurance de la qualité (AQ) comme « la partie du management de la qualité visant à donner confiance en ce que les exigences pour la qualité seront satisfaites" [25].

Sur le plan pratique, l'AQ obéit aux règles suivantes :

« 1. ECRIRE CE QUE L'ON DOIT FAIRE (Procédures, Plans Qualité, Manuel Qualité) ;

2. FAIRE CE QUE L'ON A ECRIT ;
3. ECRIRE CE QUE L'ON A FAIT ;
4. GARDER LA TRACE (Traçabilité, Archivage) ;
5. VERIFIER CE QUI EST FAIT (Audit, Contrôle Qualité) ;
6. PROGRESSER (Corriger, Maintenir, Améliorer, Prévoir, Organiser) [27]».

VI. 2 Coût de la non qualité

Un médicament non conforme aux spécifications :

- représente un danger pour la santé par manque d'efficacité et/ou par exposition du patient à des substances toxiques
- constitue une perte d'investissement

Dans le domaine de la distribution pharmaceutique, la mise en place d'une démarche «Assurance Qualité» au sein des établissements pharmaceutiques est nécessaire pour optimiser leurs performances et améliorer leurs plans organisationnels.

Un système général de réglementation pharmaceutique basé sur l'existence de réglementations et de normes adéquates, et leur respect par tous les intervenants de la CA (fabricants, organismes de réglementation et de contrôle, grossistes, pharmaciens) est le fondement d'un système assurance de la qualité.

VI. 3 Transport de médicament et qualité

Les bonnes pratiques de distribution en gros (BPDG) consacrent tout un chapitre au transport des médicaments. Il traite des conditions de stockage et de transport, des conteneurs, emballage et étiquetage, et des conditions spécifiques de transport pour certains médicaments comme les médicaments thermosensibles. Dans le cas où l'établissement importateur sous-traite le transport à un tiers, il doit exiger l'application des spécifications du cahier des charges élaboré sur la base des BPDG.

VII. Pharmacovigilance

Tout médicament est susceptible d'engendrer des effets indésirables. A la suite de quelques scandales tel que celui du thalidomide dans les années 60, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a mis en place des méthodes et des moyens permettant d'identifier et de surveiller les

effets indésirables médicamenteux. Depuis des années, le domaine de la pharmacovigilance ne cesse d'évoluer. L'activité de pharmacovigilance post-commercialisation joue un rôle cruciale à l'amélioration de la santé publique et à la sécurité du patient. Dans le but de protéger le patient, les états ne cessent de mettre en place des plans d'action pour détecter, évaluer, comprendre et prévenir les effets indésirables .

VII.1 Définition

VII.1.1 Pharmacovigilance

La première définition officielle du terme «pharmacovigilance» a été adoptée par l'OMS en septembre 1971, lors d'une réunion consacrée à l'étude du rôle des centres nationaux dans la pharmacovigilance internationale, à Genève.

La définition était :

« s'agissant des réactions adverses aux médicaments, toute activité tendant à obtenir des indications systématiques sur les liens de causalité probables entre les médicaments et réactions adverses dans une population [28]».

VII.1.2 Effets indésirables

Un effet indésirable (EI) médicamenteux a été présenté en 1972 par l'OMS comme :

« une réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme, en prophylaxie, en diagnostic ou en thérapie, ou pour modifier une fonction physiologique [28-30] »

Une nouvelle définition a été reprise par l'OMS dans son Pharmacovigilance Toolkit version 2.0 :

« une réaction sensiblement nocive ou déplaisante résultant d'une intervention liée à l'utilisation d'un médicament, qui présage d'un risque pour une administration future et justifie d'une prévention ou d'un traitement spécifique, ou d'une modification de la posologie ou le retrait du produit [31]».

En 2002, la pharmacovigilance fut redéfini par l'OMS comme [29, 32] :

«La science et les activités liées à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables des médicaments ou d'autres problèmes éventuels liés aux médicaments».

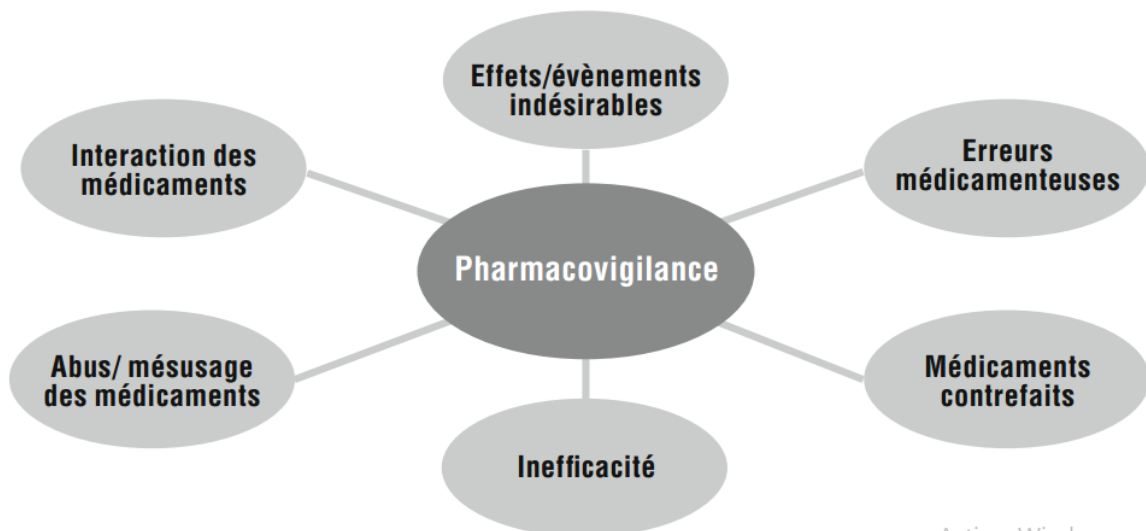
VII.2 Champ d'application de la pharmacovigilance

Le champ d'application de la pharmacovigilance a beaucoup évolué et inclue maintenant les domaines suivants [33] :

- Effets ou événements indésirables
- Erreurs médicamenteuses
- Médicaments contrefaits ou de qualité inférieure
- Inefficacité des médicaments
- Mauvaise utilisation et/ou abus des médicaments
- Interaction médicamenteuse

Le champ d'application de la pharmacovigilance est présenté dans la figure 7.

Les produits couverts par la pharmacovigilance sont indiqués dans la figure 8.



Activer Windows

Figure 7 : Champ d'application de la pharmacovigilance [33]

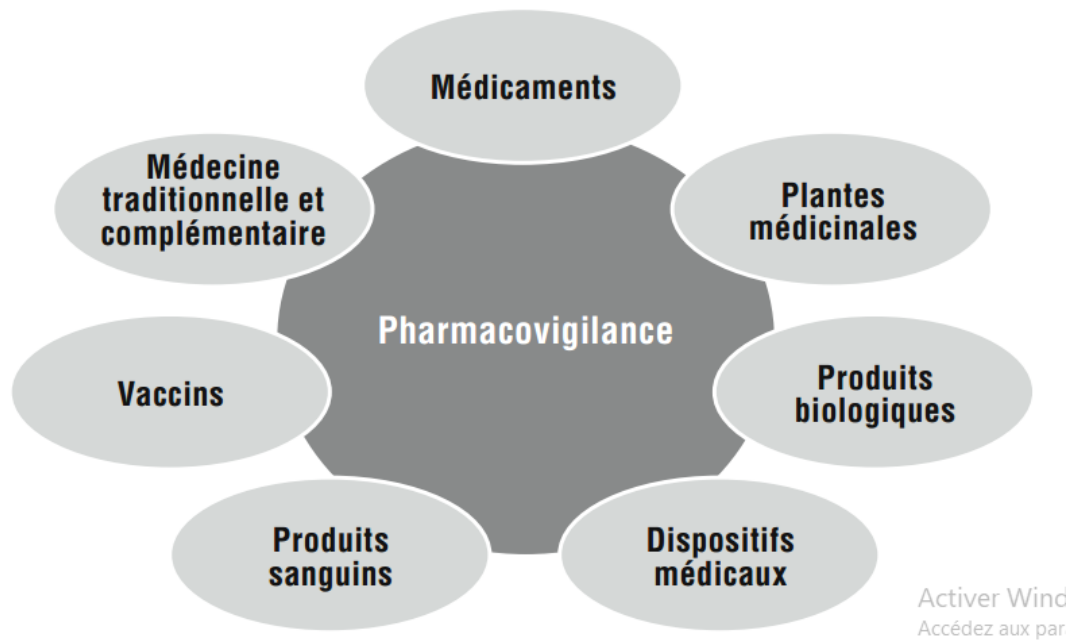


Figure 8 : Produits couverts par la pharmacovigilance [33]

VII.3 Importance de la pharmacovigilance dans le cycle de vie d'un médicament

Un médicament ne peut être utilisé à très grande échelle chez la population qu'après obtention de son autorisation de mise sur le marché (AMM). De ce fait, de nombreux effets indésirables ne sont détectés que lors de la surveillance post-commercialisation des médicaments. Des conséquences délétères des EI ont été soulignées par plusieurs études, que ce soit en termes de morbidité, de mortalité, d'hospitalisation ou encore de coûts médicaux. Aux Etats Unis d'Amérique, les EI sont à la 6ème voire la 4ème position comme cause de décès. L'étude « EI médicamenteux : Incidence et Risque » faite par l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé montre que 3,6% des hospitalisations sont dues aux EI médicamenteux. Le surcoût inhérent à la prise en charge des EI médicamenteux représentent plus de 15-20% du budget hospitalier [34].

La surveillance et l'évaluation en continue de l'impact sanitaire de l'utilisation des médicaments permet de [35] :

- améliorer la sécurité du patient ;
- évaluer continuellement le rapport bénéfice/risque ;
- détecter précocement de nouveaux EI ;
- redéfinir les fréquences des EI connus ;

identifier les facteurs de risque et les mécanismes expliquant ces effets ;

mettre à disposition des prescripteurs des informations nécessaires à l'amélioration des prescriptions médicamenteuses.

VII.4 Organisation de la pharmacovigilance

La pharmacovigilance se base sur une réglementation nationale et internationale tel que des lois, des décrets, des directives, des bonnes pratiques de pharmacovigilance publiées par voie réglementaire.

VII.5 La pharmacovigilance marocaine [36]

Au Maroc, le Centre National de Pharmacovigilance fut créé en 1989.

Deux ans après, une circulaire ministérielle (N° 2 DR/10) a été établie reconnaissant le Centre Marocain de Pharmacovigilance (CMPV) et incitant les professionnels de santé et l'industrie pharmaceutique à déclarer les EI.

En 1992, le CMPV a été le Premier Centre Africain et Arabe admis comme 34^{ème} membre du Centre International OMS de Pharmacovigilance

En 1998, le CMPV est nommé point focal pour le recueil des réactions indésirables liées aux vaccins.

En 1999, la déclaration des effets indésirables des vaccins par les Professionnels de santé est devenue obligatoire par l'établissement par une Circulaire Ministérielle.

La première édition des Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance a reçu l'approbation du Ministère de la Santé et a été publiée en 2003 avec le soutien de l'OMS.

VII.6 La pharmacovigilance internationale [37]

En 1968 après le drame du thalidomide, l'OMS a lancé le « WHO Programme for International Drug Monitoring », en français le Programme de l'OMS pour la pharmacovigilance internationale. Le but de ce programme était de s'assurer que les premiers signaux d'alerte concernant un médicament puissent être identifiés et partagés au niveau mondial afin que des mesures soient prises. Aujourd'hui les fonctions de ce programme ont été élargies. Il comprend en plus de sa fonction initiale. Actuellement, on compte 134 pays y adhérant depuis 2010. Ce programme a pour objectif de promouvoir une pharmacovigilance au niveau

international. La responsabilité de la gestion de ce programme est confiée depuis 1978 au centre UMC (Uppsala Monitoring Centre) situé en Suisse.

Ce programme compte jusqu'à l'année 2014, 118 membres officiels et 30 membres associés (Les membres associés sont en attente d'inscription, le temps que la compatibilité entre leur système national et le système de l'OMS soit établie).

VII.7 Médicaments radiopharmaceutiques et pharmacovigilance

Comme tout médicament, les médicaments radiopharmaceutiques peuvent provoquer des effets indésirables. De ce fait, ils sont également soumis aux règles de la pharmacovigilance.

Cependant, le nombre des effets indésirables observés avec les radiopharmaceutiques semble minime par rapport à celui des effets indésirables observés avec les médicaments ordinaires.

Ceci peut être expliqué par le fait que souvent ils sont dépourvus d'effet pharmacologique et ils ne sont administrés qu'à des doses extrêmement faibles. Il faut noter aussi que les effets indésirables bénins ne sont pas forcément signalés par les patients [38].

Diverses réactions ont été enregistrées au fil des années, des manifestations gastro-intestinales (nausées ou vomissements) ou au point d'injection (douleur, inflammation) selon la voie d'administration, de très rares réactions allergiques, une toxicité hématologique, des douleurs musculaires, une fièvre et un prurit. Parmi ces EI, il existe des manifestations qui apparaissent parfois longtemps après l'administration. L'inflammation des glandes salivaires est un effet secondaire fréquent de l'iode 131 lors du traitement du carcinome différencié de la thyroïde et ses symptômes peuvent durer pendant un an [39].

Le tableau 3 présente les effets indésirables de quelques MRP [40, 41].

Exemples de radiopharmaceutiques	Effets indésirables observés
OSTEOCIS®	Réaction anaphylactoïde, hypotension, nausées, rash, arthralgie
TECHNESCAN MAG 3®	réactions anaphylactiques, réactions vagales

Tableau 3 : Exemples d'effets indésirables induits par des médicaments radiopharmaceutiques [40, 41]

CONCLUSION :

Le monde des MRP est en perpétuelle évolution. Parallèlement aux avancées scientifiques, une évolution réglementaire s'est imposée au fil des années.

La chaîne d'approvisionnement est un chaînon important dans le cycle de vie de tout médicament mais la double nature particulière des MRP impose des particularités au niveau de la CA. L'importation reste le mode d'approvisionnement dominant pour certains pays vu la complexité de la technologie utilisée pour produire les radionucléides et les contraintes de sûreté et sécurité radiologique. De ce fait, une législation nationale vigilante est cruciale pour maîtriser et sécuriser le circuit d'approvisionnement. Un cadre législatif et une gestion vigilante de la chaîne d'approvisionnement permet de garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des MRP en tant que médicaments mais aussi en tant que radionucléides.

La chaîne d'approvisionnement représente un réel défi à cause de la double nature des MRP qui apporte un niveau supplémentaire de complexité logistique. La coordination entre les différentes catégories de professionnels dans l'espace et dans le temps et le strict respect de la réglementation en vigueur sont obligatoires pour la réussite de la CA.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Zaitar M. Les médicaments radiopharmaceutiques à usage diagnostique et thérapeutique [Thèse en ligne]. Rabat (Maroc) ; 2012. 243 pages.
2. Le site officiel du CNESTEN [Internet]. Maroc : [Cité le 02 juillet 2022]. Disponible sur : <https://www.cnesten.org.ma/>
3. Chauhan S S et al. Les chaines d'approvisionnement [Internet]. Édition 2003. Paris (France) : [Cité le 12 juin 2022]. 254 p. Disponible sur : <https://www.ammareal.fr/livre/2147641-c-310-600-les-chaines-d-approvisionnement-9782746206175.html>
5. Properzi F et al. Chaîne d'approvisionnement de médicaments intelligente [Internet]. Royaume Uni : [Cité le 02 juin 2022]. Disponible sur : <https://www2.deloitte.com/ch/fr/pages/life-sciences-and-healthcare/articles/intelligent-drug-supply-chain.html>
6. Supply chain [internet]. France : [cité le 02 juillet 2022]. Disponible sur : <https://www.e-marketing.fr/Definitions-Glossaire/Supply-chain-238906.htm>
7. supply-chain-management [Internet]. [Cité le 11 juin 2022]. Disponible sur : <https://www.ibm.com/fr-fr/topics/supply-chainmanagement>
8. Thuillier M. La gestion de la chaîne d'approvisionnement et sa valeur ajoutée pour les entreprises [Internet]. France : 2021 sep [cité le 15 juin 2021]. Disponible sur : <https://www.appvizer.fr/magazine/operations/chaine-logistique/chaine-approvisionnement>
9. Schiavetti B. Médicaments de qualité en Afrique : de l'importance d'une bonne connaissance de la chaîne d'approvisionnement et de la synergie entre régulateurs et industrie [Internet]. France : 2018 avril [cité le 15 juin 2022]. Disponible sur : [Médicaments de qualité en Afrique : de l'importance d'une bonne connaissance de la chaîne d'approvisionnement et de la synergie entre régulateurs et industrie – Secteur privé & Développement \(secteur-privé-developpement.fr\)](https://www.secteur-privé-developpement.fr/Médicaments-de-qualité-en-Afrique-de-l'importance-d'une-bonne-connaissance-de-la-chaîne-d'approvisionnement-et-de-la-synergie-entre-régulateurs-et-industrie-Secteur-privé-&Développement)

10. Ponsard B, (2010), "Mo-99 supply issues : report and lessons learned". 14th International Topical Meeting on the Research Reactor Fuel Management (RRFM2010), Marrakech, Morocco, 21–25 March, published by the European Nuclear Society, ENSRRFM 2010 Transactions.

11. Agence pour l'énergie nucléaire. L'énergie nucléaire aujourd'hui [Internet]. Paris (France) : [cité le 15 juin 2022]. 119 p. Disponible sur :

<https://www.oecd-neo.org/upload/docs/application/pdf/2019-12/3596-energie-nucleaire-aujourd'hui.pdf>

12. Shivarudrappa V et al. High purity materials as targets for radioisotope production : Needs and challenges - Scientific Figure on ResearchGate. Bulletin of Materials Science [Internet]. 2005 juillet [cité le 14 juin 2022] ; 28 :325-330. Disponible sur : https://www.researchgate.net/figure/Commonly-used-reactor-produced-radionuclides-and-their-applications_tbl1_225322521

13. Peeva P. Que sont les cyclotrons ? Où sont-ils situés ? [Internet]. Vienne (Autriche) : 2021 mars [mise à jour le 03 mars 2021 ; cité le 15 juin 2022]. Disponible sur : <https://www.iaea.org/fr/newscenter/news/que-sont-les-cyclotrons-ou-sont-ils-situes>

14. Kucharczak F. Quantification en tomographie par émission de positons au moyen d'un algorithme itératif par intervalles. Contributions au diagnostic des démences neurodégénératives [Thèse en ligne]. Montpellier (France) ; 2019.

15. Cyclotrons used for Radionuclide Production. Vienne (Autriche) : AIEA. 1983- [cité le 18 juin 2022]. Disponible sur :

<https://nucleus.iaea.org/sites/accelerators/Pages/Cyclotron.aspx>

16. Transmutations et radioactivité artificielle [Internet]. [Cité le 29 juin 2022]. Disponible sur :

http://www.uqac.ca/chimie_ens/Physique_atom/Chap_hm/CHAP_16.html

17. Le site officiel de la DMP [Internet]. Maroc : [Cité le 02 juillet 2022]. Disponible sur : <https://dmp.sante.gov.ma/>

18. Le site officiel de l'AMSSNuR [Internet]. Maroc : [Cité le 02 juillet 2022]. Disponible sur : <https://amssnur.org.ma/>

19. Loi n° 142-12 du 22 août 2014 relative à la sûreté et à la sécurité nucléaires et radiologiques et à la création de l'Agence marocaine de sûreté et de sécurité nucléaires et radiologiques.
20. Décret n° 2-97-30 du 25 jourmada II 1418 (28 octobre 1997) pris pour l'application de la loi n° 005-71 du 21 chaabane 1391 (12 octobre 1971) relative à la protection contre les rayonnements ionisants
21. Projet de règlement technique relatif à la sûreté du transport des matières radioactives
22. EPI logistics : cold chain, Éthiopie, Organisation Mondiale de la Santé Région Africaine ; 2020. Disponible sur : https://www.who.int/countries/eth/areas/immunization/epi_logistics/en/index1.html).
23. « A propos de l'ISO », ISO. [Internet]. [Cité le 22 juin 2022]. Disponible sur : <http://www.iso.org/iso/fr/home/about.htm>.
24. « ISO 8402:1994 - Management de la qualité et assurance de la qualité --Vocabulaire », ISO. [Internet]. [Cité le : 22 juin 2022]. Disponible sur : http://www.iso.org/iso/fr/catalogue_detail.htm?csnumber=20115.
25. « ISO 9000:2015 - Systèmes de management de la qualité -- Principes essentiels et vocabulaire », ISO. [Internet]. [Cité le : 22 juin 2016] Disponible sur : http://www.iso.org/iso/fr/catalogue_detail?csnumber=45481.
26. Secrétariat central de l'ISO. Principe du management de la qualité. ISO 9000:2005, ISO 9004:2009. [Internet]. Disponible sur : http://www.iso.org/iso/fr/qmp_2012.pdf
27. Traoré Y. Etude du système d'assurance qualité pharmaceutique au Burkina Faso : cas d'un grossiste répartiteur prive de médicaments de la ville d'Ouagadougou [en ligne]. Université de Ouagadougou ; 2006. Disponible sur : <http://www.beep.ird.fr/collect/uouaga/index/assoc/M13050.dir/M13050.pdf>
28. Organisation Mondiale de la Santé. Pharmacovigilance internationale : rôle des centres nationaux [Internet]. Genève ; 1972. Report No.: 498. Disponible sur : http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_498_fre.pdf
29. Uppsala Monitoring Centre. Glossary of Terms used in Pharmacovigilance. 2011.
30. Organización Panamericana de la Salud. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia

para las Américas [Internet]. Organización Panamericana de la Salud ; 2010. Disponible sur :

<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18625es/s18625es.pdf>

31. Edward IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. Lancet. 2000;356 (9237):1255-9.

32. World Health Organisation. The Importance of Pharmacovigilance. 2002.

33. Organisation mondiale de la Santé. (2019). Indicateurs de l’OMS pour la pharmacovigilance : un manuel pratique pour l’évaluation des systèmes de pharmacovigilance. Organisation mondiale de la Santé. Disponible sur :

<https://apps.who.int/iris/handle/10665/311240>

34. El Bouazzi O. Les Effets Indésirables : Définition, Classification, Diagnostique Et Facteurs. European Scientific Journal [Internet]. 2020 [cité le 22 juin 2022] ;16(18):255-272. Disponible sur :

<https://eujournal.org/index.php/esj/article/view/13079>

35. Ministère de la Santé Publique Secrétariat General Agence du Médicament de Madagascar Madagascar. Guide manuel de pharmacovigilance [Internet]. Madagascar ; 2017 [cité le 25 Juin 2022]. Disponible sur :

<http://www.agmed.mg/PDF/PHV/Guide%20manuel%20de%20Pharmacovigilance%20sign%C3%A9%20MSANP.pdf>

36. Benkirane R et al. Le centre marocain de pharmacovigilance disponible sur : <https://pharmacie.ma/>

37. Nicolas Thurin. Mise en place des bases d’un système de pharmacovigilance dans un pays à ressources limitées : exemple de la République Dominicaine. Sciences pharmaceutiques. 2014. ffdumas-01109840

38. I. Quelven, J. Monteil, J-A-M. Tafani. Les médicaments radiopharmaceutiques. Actualités pharmaceutiques hospitalières, 1 ; Mars 2005, pages 45-56.

39. Gorgoni G. Radiopharmaceutiques, Notes explicatives sur les radiopharmaceutiques. [cité le 01 juillet 2022]. Disponible sur :

<https://nutraceutical.fr/radiopharmaceutiques/>

40. Résumé des caractéristiques du produit : Osteocis, Trousse pour la préparation de la solution injectable d'oxidronate de technétium (^{99m}Tc), Mis à jour le : 02/07/2008.

41. Résumé des caractéristiques du produit : TECHNESCAN MAG 3, poudre pour solution injectable, Mis à jour le : 08/07/2009.