

UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2012

THESE N°: 82

LA REGLEMENTATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES :
ETAT DES LIEUX

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : 12 Décembre 2012

PAR

Mr. Elliot Nii Lantei LAMPTEY
Né le 11 Juillet 1984 à Accra(Ghana)

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Radioactivité naturelle et artificielle – Radiopharmaceutique – Radioprotection –
Réglementation – Autorisation de mise sur le marché.

JURY

Mme. M. ÇAOUI Professeur de Biophysique	PRESIDENT
Mr. Y. CHERRAH Professeur de Pharmacologie	RAPPORTEUR
Mr. A. BOUKLOUZE Professeur des Applications pharmaceutiques	} JUGES
Mr. A. LAATIRIS Professeur de Pharmacie Galénique	
Mr. B. ZOUBIR Spécialiste en Radio-pharmacie	Membre Associé



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Mars, Avril et Septembre 1980

1. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam	Neurochirurgie
-----------------------------	----------------

Mai et Octobre 1981

2. Pr. HAMANI Ahmed*	Cardiologie
3. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
4. Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

5. Pr. ABROUQ Ali*	Oto-Rhino-Laryngologie
6. Pr. BENOMAR M'hammed	Chirurgie-Cardio-Vasculaire
7. Pr. BENSOUHA Mohamed	Anatomie
8. Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
9. Pr. LAHBABI Naïma ép. AMRANI	Physiologie

Novembre 1983

10. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*	Pneumo-phtisiologie
11. Pr. BELLAKHDAR Fouad	Neurochirurgie
12. Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie

Décembre 1984

- | | | |
|-----|----------------------------------|-------------------------|
| 13. | Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 14. | Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 15. | Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 16. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 17. | Pr. NAJI M'Barek * | Immuno-Hématologie |
| 18. | Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |

Novembre et Décembre 1985

- | | | |
|-----|---------------------------------------|---|
| 19. | Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 20. | Pr. BENSaid Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 21. | Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 22. | Pr. IHRAI Hssain * | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 23. | Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-phtisiologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

- | | | |
|-----|--------------------------------------|------------------------------|
| 24. | Pr. AJANA Ali | Radiologie |
| 25. | Pr. AMMAR Fanid | Pathologie Chirurgicale |
| 26. | Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 27. | Pr. EL FASSY Fihri Mohamed Taoufiq | Pneumo-phtisiologie |
| 28. | Pr. EL HAITEM Naïma | Cardiologie |
| 29. | Pr. EL MANSOURI Abdellah* | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 30. | Pr. EL YAACoubi Moradh | Traumatologie Orthopédie |
| 31. | Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 32. | Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| 33. | Pr. YAHYAOUI Mohamed | Neurologie |

Décembre 1988

- | | | |
|-----|---------------------------------|--------------------------|
| 34. | Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 35. | Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 36. | Pr. FAIK Mohamed | Urologie |
| 37. | Pr. HERMAS Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| 38. | Pr. TOLOUNE Farida* | Médecine Interne |

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- | | | |
|-----|--------------------------------|--------------------------|
| 39. | Pr. ADNAOUI Mohamed | Médecine Interne |
| 40. | Pr. AOUNI Mohamed | Médecine Interne |
| 41. | Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali | Cardiologie |
| 42. | Pr. CHAD Bouziane | Pathologie Chirurgicale |
| 43. | Pr. CHKOFF Rachid | Pathologie Chirurgicale |
| 44. | Pr. HACHIM Mohammed* | Médecine-Interne |
| 45. | Pr. KHARBACH Aïcha | Gynécologie -Obstétrique |
| 46. | Pr. MANSOURI Fatima | Anatomie-Pathologique |
| 47. | Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda | Neurologie |
| 48. | Pr. SEDRATI Omar* | Dermatologie |

49. Pr. TAZI Saoud Anas

Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

- 50. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
- 51. Pr. AZZOUZI Abderrahim
- 52. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
- 53. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
- 54. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
- 55. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
- 56. Pr. BENSOUDA Yahia
- 57. Pr. BERRAHO Amina
- 58. Pr. BEZZAD Rachid
- 59. Pr. CHABRAOUI Layachi
- 60. Pr. CHANA El Houssaine*
- 61. Pr. CHERRAH Yahia
- 62. Pr. CHOKAIRI Omar
- 63. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
- 64. Pr. KHATTAB Mohamed
- 65. Pr. OUAALINE Mohammed*
- 66. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
- 67. Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

- 68. Pr. AHALLAT Mohamed
- 69. Pr. BENOUDA Amina
- 70. Pr. BENSOUDA Adil
- 71. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
- 72. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
- 73. Pr. CHRAIBI Chafiq
- 74. Pr. DAOUDI Rajae
- 75. Pr. DEHAYNI Mohamed*
- 76. Pr. EL HADDOURY Mohamed
- 77. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
- 78. Pr. FELLAT Rokaya
- 79. Pr. GHAFIR Driss*
- 80. Pr. JIDDANE Mohamed
- 81. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
- 82. Pr. TAGHY Ahmed
- 83. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

- 84. Pr. AGNAOU Lahcen
- 85. Pr. AL BAROUDI Saad
- 86. Pr. BENCHERIFA Fatiha

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie

87. Pr. BENJAAFAR Nouredine
88. Pr. BENJELLOUN Samir
89. Pr. BEN RAIS Nozha
90. Pr. CAOUI Malika
91. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
92. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
93. Pr. EL AOUDAD Rajae
94. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
95. Pr. EL HASSANI My Rachid
96. Pr. EL IDRISSI LAMGHARI Abdennaceur
97. Pr. ERROUGANI Abdelkader
98. Pr. ESSAKALI Malika
99. Pr. ETTAYEBI Fouad
100. Pr. HADRI Larbi*
101. Pr. HASSAM Badredine
102. Pr. IFRINE Lahssan
103. Pr. JELTHI Ahmed
104. Pr. MAHFOUD Mustapha
105. Pr. MOUDENE Ahmed*
106. Pr. OULBACHA Said
107. Pr. RHRAB Brahim
108. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
109. Pr. SLAOUI Anas

Radiothérapie
 Chirurgie Générale
 Biophysique
 Biophysique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Gynécologie Obstétrique
 Immunologie
 Traumato-Orthopédie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie –Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

110. Pr. ABBAR Mohamed*
111. Pr. ABDELHAK M'barek
112. Pr. BELAIDI Halima
113. Pr. BRAHMI Rida Slimane
114. Pr. BENTAHILA Abdelali
115. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
116. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
117. Pr. CHAMI Ilham
118. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
119. Pr. EL ABBADI Najia
120. Pr. HANINE Ahmed*
121. Pr. JALIL Abdelouahed
122. Pr. LAKHDAR Amina
123. Pr. MOUANE Nezha

Urologie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Neurologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Gynécologie – Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Neurochirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Mars 1995

124. Pr. ABOUQUAL Redouane
125. Pr. AMRAOUI Mohamed
126. Pr. BAIDADA Abdelaziz

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique

127. Pr. BARGACH Samir
128. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*
129. Pr. BENAZZOUZ Mustapha
130. Pr. CHAARI Jilali*
131. Pr. DIMOU M'barek*
132. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
133. Pr. EL MESNAOUI Abbes
134. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
135. Pr. FERHATI Driss
136. Pr. HASSOUNI Fadil
137. Pr. HDA Abdelhamid*
138. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
139. Pr. IBRAHIMY Wafaa
140. Pr. MANSOURI Aziz
141. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
142. Pr. SEFIANI Abdelaziz
143. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Gynécologie Obstétrique
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

144. Pr. AMIL Touriya*
145. Pr. BELKACEM Rachid
146. Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
147. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
148. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
149. Pr. GAOUZI Ahmed
150. Pr. MAHFOUDI M'barek*
151. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
152. Pr. MOHAMMADI Mohamed
153. Pr. MOULINE Soumaya
154. Pr. OUADGHIRI Mohamed
155. Pr. OUZEDDOUN Naima
156. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Parasitologie
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

157. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
158. Pr. BEN AMAR Abdesselem
159. Pr. BEN SLIMANE Lounis
160. Pr. BIROUK Nazha
161. Pr. CHAOUIR Souad*
162. Pr. DERRAZ Said
163. Pr. ERREIMI Naima
164. Pr. FELLAT Nadia
165. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
166. Pr. HAIMEUR Charki*

Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation

167. Pr. KADDOURI Nouredine
168. Pr. KANOUNI NAWAL
169. Pr. KOUTANI Abdellatif
170. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
171. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
172. Pr. NAZI M'barek*
173. Pr. OUAHABI Hamid*
174. Pr. TAOUFIQ Jallal
175. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Chirurgie Pédiatrique
 Physiologie
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Neurologie
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

176. Pr. AFIFI RAJAA
177. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
178. Pr. ALOUANE Mohammed*
179. Pr. BENOMAR ALI
180. Pr. BOUGTAB Abdesslam
181. Pr. ER RIHANI Hassan
182. Pr. EZZAITOUNI Fatima
183. Pr. KABBAJ Najat
184. Pr. LAZRAK Khalid (M)

Gastro-Entérologie
 Pneumo-phtisiologie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Neurologie
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Néphrologie
 Radiologie
 Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

185. Pr. BENKIRANE Majid*
186. Pr. KHATOURI ALI*
187. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
 Cardiologie
 Anatomie Pathologique

Janvier 2000

188. Pr. ABID Ahmed*
189. Pr. AIT OUMAR Hassan
190. Pr. BENCHERIF My Zahid
191. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
192. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
193. Pr. CHAOUI Zineb
194. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
195. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
196. Pr. EL FTOUH Mustapha
197. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
198. Pr. EL OTMANY Azzedine
199. Pr. GHANNAM Rachid
200. Pr. HAMMANI Lahcen
201. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
202. Pr. ISMAILI Hassane*
203. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
204. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*

Pneumophtisiologie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation

205. Pr. TACHINANTE Rajae
206. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

207. Pr. AIDI Saadia
208. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
209. Pr. AJANA Fatima Zohra
210. Pr. BENAMR Said
211. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
212. Pr. CHERTI Mohammed
213. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
214. Pr. EL HASSANI Amine
215. Pr. EL IDGHIRI Hassan
216. Pr. EL KHADER Khalid
217. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
218. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
219. Pr. HSSAIDA Rachid*
220. Pr. LACHKAR Azzouz
221. Pr. LAHLOU Abdou
222. Pr. MAFTAH Mohamed*
223. Pr. MAHASSINI Najat
224. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
225. Pr. NASSIH Mohamed*
226. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2001

227. Pr. ABABOU Adil
228. Pr. BALKHI Hicham*
229. Pr. BELMEKKI Mohammed
230. Pr. BENABDELJILIL Maria
231. Pr. BENAMAR Loubna
232. Pr. BENAMOR Jouda
233. Pr. BENELBARHDADI Imane
234. Pr. BENNANI Rajae
235. Pr. BENOUACHANE Thami
236. Pr. BENYOUSSEF Khalil
237. Pr. BERRADA Rachid
238. Pr. BEZZA Ahmed*
239. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
240. Pr. BOUHOUCHE Rachida
241. Pr. BOUMDIN El Hassane*
242. Pr. CHAT Latifa
243. Pr. CHELLAOUI Mounia
244. Pr. DAALI Mustapha*

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie
Cardiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale

245. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
246. Pr. EL HIJRI Ahmed
247. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
248. Pr. EL MADHI Tarik
249. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
250. Pr. EL OUNANI Mohamed
251. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
252. Pr. ETTAIR Said
253. Pr. GAZZAZ Miloudi*
254. Pr. GOURINDA Hassan
255. Pr. HRORA Abdelmalek
256. Pr. KABBAJ Saad
257. Pr. KABIRI EL Hassane*
258. Pr. LAMRANI Moulay Omar
259. Pr. LEKEHAL Brahim
260. Pr. MAHASSIN Fattouma*
261. Pr. MEDARHRI Jalil
262. Pr. MIKDAME Mohammed*
263. Pr. MOHSINE Raouf
264. Pr. NOUINI Yassine
265. Pr. SABBAH Farid
266. Pr. SEFIANI Yasser
267. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

268. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
269. Pr. AMEUR Ahmed *
270. Pr. AMRI Rachida
271. Pr. AOURARH Aziz*
272. Pr. BAMOU Youssef *
273. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
274. Pr. BENZEKRI Laila
275. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
276. Pr. BERNOUSSI Zakiya
277. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
278. Pr. CHOHO Abdelkrim *
279. Pr. CHKIRATE Bouchra
280. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
281. Pr. EL BARNOUSSI Leila
282. Pr. EL HAOURI Mohamed *
283. Pr. EL MANSARI Omar*
284. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
285. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
286. Pr. HADDOUR Leila

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie

287. Pr. HAJJI Zakia
288. Pr. IKEN Ali
289. Pr. ISMAEL Farid
290. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
291. Pr. KRIOUILE Yamina
292. Pr. LAGHMARI Mina
293. Pr. MABROUK Hfid*
294. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
295. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
296. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
297. Pr. OUJILAL Abdelilah
298. Pr. RACHID Khalid *
299. Pr. RAISS Mohamed
300. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
301. Pr. RHOU Hakima
302. Pr. SIAH Samir *
303. Pr. THIMOU Amal
304. Pr. ZENTAR Aziz*

Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

305. Pr. ABDELLAH El Hassan
306. Pr. AMRANI Mariam
307. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
308. Pr. BENKIRANE Ahmed*
309. Pr. BENRAMDANE Larbi*
310. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
311. Pr. BOULAADAS Malik
312. Pr. BOURAZZA Ahmed*
313. Pr. CHAGAR Belkacem*
314. Pr. CHERRADI Nadia
315. Pr. EL FENNI Jamal*
316. Pr. EL HANCHI ZAKI
317. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
318. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
319. Pr. HACHI Hafid
320. Pr. JABOUIRIK Fatima
321. Pr. KARMANE Abdelouahed
322. Pr. KHABOUZE Samira
323. Pr. KHARMAZ Mohamed
324. Pr. LEZREK Mohammed*
325. Pr. MOUGHIL Said
326. Pr. NAOUMI Asmae*

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie

327. Pr. SASSENOU ISMAIL*
 328. Pr. TARIB Abdelilah*
 329. Pr. TIJAMI Fouad
 330. Pr. ZARZUR Jamila

Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

331. Pr. ABBASSI Abdellah
 332. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 333. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 334. Pr. ALLALI Fadoua
 335. Pr. AMAZOUZI Abdellah
 336. Pr. AZIZ Noureddine*
 337. Pr. BAHIRI Rachid
 338. Pr. BARKAT Amina
 339. Pr. BENHALIMA Hanane
 340. Pr. BENHARBIT Mohamed
 341. Pr. BENYASS Aatif
 342. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 343. Pr. BOUKLATA Salwa
 344. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 345. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 346. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
 347. Pr. HAJJI Leila
 348. Pr. HESSISSEN Leila
 349. Pr. JIDAL Mohamed*
 350. Pr. KARIM Abdelouahed
 351. Pr. KENDOUCI Mohamed*
 352. Pr. LAAROUSSI Mohamed
 353. Pr. LYAGOUBI Mohammed
 354. Pr. NIAMANE Radouane*
 355. Pr. RAGALA Abdelhak
 356. Pr. SBIHI Souad
 357. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
 358. Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

400. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 401. Pr. AKJOUJ Said*
 402. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
 403. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 404. Pr. BENCHEIKH Razika
 405. Pr. BIYI Abdelhamid*
 406. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Rhumatologie
 Radiologie
 Dermatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire

432. Pr. CHEIKHAOUI Younes
 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 434. Pr. DOGHMI Nawal
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa
 436. Pr. FELLAT Ibtissam
 437. Pr. FAROUDY Mamoun
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 431. Pr. SEFIANI Sana
 432. Pr. SOUALHI Mouna
 434. Pr. TELLAL Saida*
 435. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

436. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 437. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 438. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 439. Pr. BAITE Abdelouahed *
 440. Pr. TOUATI Zakia
 441. Pr. OUZZIF Ez zohra *
 442. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 443. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad *
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq *
 450. Pr. GHARIB Nouredine

Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique

451. Pr. TABERKANET Mustafa *
 452. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhoussain *
 459. Pr. MRANI Saad *
 460. Pr. GANA Rachid
 461. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou *
 489. Pr. AOUI Sarra
 490. Pr. TLIGUI Houssain
 491. Pr. MOUTAJ Redouane *
 470. Pr. ACHACHI Leila
 471. Pr. MARC Karima
 494. Pr. BENZIANE Hamid *
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual *
 496. Pr. EL OMARI Fatima
 497. Pr. MAHI Mohamed *
 498. Pr. RADOUANE Bouchaib *
 499. Pr. KEBDANI Tayeb
 478. Pr. SIFAT Hassan *
 479. Pr. HADADI Khalid *
 480. Pr. ABIDI Khalid
 481. Pr. MADANI Naoufel
 482. Pr. TANANE Mansour *
 483. Pr. AMHAJJI Larbi *

Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 ORL
 Parasitologie
 Parasitologie
 Parasitologie
 Pneumo phtisiologie
 Pneumo phtisiologie
 Pharmacie clinique
 Pharmacie galénique
 Psychiatrie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Réanimation médicale
 Réanimation médicale
 Traumatologie orthopédie
 Traumatologie orthopédie

Décembre 2008

484. Pr TAHIRI My El Hassan*
 485. Pr ZOUBIR Mohamed*

Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation

Mars 2009

486 Pr. BJIJOU Younes
 487 Pr. AZENDOUR Hicham *
 488 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. LAMSAOURI Jamal *

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie
 Cardiologie
 Chimie Thérapeutique

Pr. MARMADÉ Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
500 Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali *	Médecine interne
Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
Pr. ZOUHAIR Saïd*	Microbiologie
Pr. L'KASSIMI Hachemi*	Microbiologie
Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
Pr. KADI Saïd *	Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. KANOUNI Lamya	Radiothérapie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aërotique

Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. ZOUAIDIA Fouad
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. CHADLI Mariama*

Chirurgie plastique et réparatrice
 Chirurgie pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie générale
 ORL
 Ophtalmologie
 Hématologie
 Anatomie pathologique
 Anatomie pathologique
 Physiologie
 Biochimie chimie
 Microbiologie

** Enseignants Militaires*

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
15. Pr. HMAMOUCI Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE M^{ed}
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
 Biochimie
 Pharmacologie
 Histologie-Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Applications Pharmaceutiques
 Génétique Humaine
 Microbiologie
 Biochimie
 Physiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie
 Zootechnie
 Pharmacologie
 Chimie Organique
 Biotechnologie
 Biochimie
 Biologie
 Biochimie
 Chimie Organique
 Pharmacognosie
 Pharmacologie
 Chimie Organique



Je dédie cette thèse à ...

DIEU père Tout puissant

Seigneur tu as toujours été à mes côtés tout au long de ma vie. Je te rends grâce encore pour tous tes bienfaits. Je te dois toute mon intelligence et tout ce que je suis aujourd'hui. Donne-moi de toujours croire en ta puissance et de toujours garder la foi en toi peu importe la difficulté. Que ton nom soit encore élevé et ta miséricorde soit sans fin. Gloire et louange à toi Dieu d'amour.

Amen !

A Sa Majesté le Roi MOHAMMED VI

Chef Suprême et chef d'Etat Major Général des Force Armées Royales.

Que le Dieu lui-même le préserve.

A monsieur le Médecin Colonel Major

HDA Abdelhamid

Directeur de l'ERSSM et de l'ERMIM

*En témoignage de mon grand respect et de ma profonde
considération.*

*A son excellence monsieur C.N.A. Kotey,
Ambassadeur de la république du Ghana au Royaume du Maroc,
son épouse, et l'ensemble de l'équipe de l'ambassade du Ghana au
Maroc.*

*Je vous remercie pour votre soutien, vos conseils et
encouragements dans ce pays.*

A Ma famille, mon épouse (Onyekachi) et ma fille (Amarachi Lamptey)

Vous êtes la meilleure chose qui me soit arrivée ici au Maroc.

Je vous remercie pour les sacrifices et vos encouragements.

Je ne saurais pas comment vous dire merci pour votre soutien et pour votre amour.

Emmanuella, quand je te regard, j'ai envie de travailler, ton sourire et ton humeur m'ont beaucoup motivés.

Que l'éternel vous bénisse.

*A la famille AUSF, La famille de Rabat International Church
(surtout à notre pasteur, Jack Wald, et sa femme Annie Wald), à mes
promos de l'ERSSM.*

Je vous dis Merci pour tout.



REMERCIEMENTS

Au Président du jury de Thèse

*Madame, Professeur **CAOUI** Malika*

Professeur de Biophysique

Grande a été notre joie et profonde notre gratitude lorsque vous avez accepté de présider le jury de notre thèse en mettant votre confiance en notre travail.

Nous vous présentons tout notre respect devant vos compétences professionnelles, vos qualités humaines et votre disponibilité.

Veuillez agréer, professeur, l'expression de notre vive reconnaissance, notre profond respect et notre respectueuse considération.

A notre Maitre et Rapporteur de Thèse

Monsieur, professeur CHERRAH Yahia

Professeur de pharmacologie

Je vous serais toujours reconnaissant de m'avoir encadré.

Je tiens également à vous exprimer ma profonde gratitude pour votre accueil, malgré vos obligations professionnelles, et pour tous les efforts que vous avez déployés afin que ce travail puisse aboutir.

Je suis conscient de la grandeur de vos responsabilités et rien ne pourrais exprimer la gratitude qui est en moi pour le temps et les conseils que vous ma accordez.

Je vous remercie, notre maitre.

A notre Maitre et Juge de Thèse
Monsieur, professeur A. ABOUKLOUZE
Professeur d'applications pharmaceutiques

Nous sommes honorés de vous avoir dans notre jury de thèse.

C'est avec simplicité que vous avez accepté de siéger parmi les membres de jury. Nous vous sommes infiniment reconnaissants.

Votre présence est pour nous, l'occasion de nous exprimer notre admiration de votre grande compétence professionnelle.

Nous vous prions d'accepter l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance, je vous remercie.

A notre Maitre et Juge de Thèse

Monsieur, Le Pharmacien Lt. Colonel LAATIRIS

Professeur de pharmacie galénique

Nous sommes très heureux de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail. Vous avez accepté avec gentillesse de juger notre travail. Vous m'avez toujours réservé un bon accueil et je n'oublierais jamais vos encouragements depuis ma première année. Vous avez été pour moi un modèle à suivre de par votre sérieux, votre disponibilité et votre modestie.

Votre présence est pour nous, l'occasion de nous exprimer notre admiration de votre grande compétence professionnelle et de votre généreuse sympathie.

Veillez recevoir l'expression de ma reconnaissance, ma gratitude et mon profond respect.

Je vous remercie.

A mon Maitre et Juge de Thèse

Monsieur, Docteur ZOUBIR Brahim

Spécialiste en radiopharmacie (membre associé)

Je vous serais toujours reconnaissant de m'avoir invité au CNESTEN à Kenitra. Pour tous ce qui vous m'avez expliqué sur le terrain concernant ces médicaments, tous les appareils qui vous m'avez montrés, je vous remercie.

Vous avez suivi ce travail pas à pas jusqu'à son aboutissement, vous avez été un soutien pour moi par vos conseils judicieux, vos remarques et votre patience.

Soyez assuré de ma gratitude infinie pour m'avoir fait bénéficier de votre rigueur scientifique et de votre expérience dans ce domaine de radiopharmacie.

Puisse ce travail vous honorer et faire votre fierté.

Que notre Seigneur Dieu Tout Puissant vous bénisse et veille sur vous et votre famille!

Veillez trouver à travers cette invitation la manifestation de notre plus haute estime, de nos sentiments les plus respectueux et de notre reconnaissance.

*A mon maitre Madame,
Docteur SANAA Makrame
Professeur de pharmacologie*

Ma pensée va à vous.

Je tiens à vous remercier de m'avoir proposé ce thème et m'avoir tenu tout au long de ce trajet.

Votre gentillesse, votre sympathie et votre patience m'ont marquée.

Vous ne tardiez pas à partager vos connaissances théoriques et pratiques avec moi et répondre fidèlement à mes interrogations.

Vous avez mis à ma disposition les logistiques nécessaires et adéquates permettant l'aboutissement de ce travail.

Veillez recevoir, cher maitre, l'expression de ma profonde considération.

Que notre Seigneur Dieu Tout Puissant vous bénisse et veille sur vous et votre famille!



Liste des illustrations



LISTE DES FIGURES

Figure 1 : les transformations subis par le radon.....	7
Figure 2 : Diagramme N-Z des nucléides stables et radioactifs.....	14
Figure 3 : Relations entre la dose absorbée, dose équivalente et dose efficace	20
Figure 4 : schéma de parcours des différents rayonnements en fonction de leur nature....	21
Figure 5 : schéma illustrant la relation entre les différentes sources d'expositions de la radioactivité naturelle	28
Figure 6 : Représentation schématique de la réaction de fission	34
Figure 7 : Représentation schématique de la réaction en chaîne	34
Figure 8 : Accélérateur linéique pluricellulaire	36
Figure 9 : Schéma de résumé les différentes étapes permettant d'obtenir un médicament radio-pharmaceutique à partir d'un radionucléide	37
Figure 10 : Origine des réglementations nationales	42
Figure 11 : Schéma de procédures et les éléments requis pour l'obtention de l'AMM....	97
Figure 12 : les composants de CTD.....	100
Figure 13 : circuit de médicament au sein de L.N.C.M.....	101
Figure 14 : Schéma de la transposition des directives européennes en droit français	104

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Exemples de différentes substances naturelles avec leur radioactivité respectives	8
Tableau 2 : Travailleurs professionnellement exposés, en 2 catégories, A et B et des limites pour les personnes du public	47
Tableau 3 : Fixent les limites d'exposition à ne pas dépasser annuellement	106
Tableau 4 : Mode de gestions de déchets radioactifs en France	124

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	: Acide DésoxyriboseNucléique
AFSSAPS	: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AIEA	: Agence Internationale d'Energie Atomique
AMM	: Autorisation de Mise sur le marché
ANDRA	: Agence Nationale pour la Gestion des Déchets Radioactifs
ANSM	: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AQ	: Assurance qualité
ASN	: Autorité de Sûreté Nucléaire
ATU	: Autorisation d'Utilisation Temporaire
BPF	: Bonnes pratiques de fabrication
C.H.S.C.T	: Comité d'Hygiène, de sécurité et des Conditions de Travail
CIPR	: Centre internationale de Radioprotection.
C.I.R.E.A	: Commission Interministérielle des Radioéléments Artificiels ()
CNOP	: Conseil National de l'Ordre de Pharmaciens
CNPR	: Centre National de Radioprotection
CSP	: Code de santé publique
CTD	: Common technical document
D.M.P	: Direction de Médicament et de la Pharmacie au Maroc
EURATOM	: Communauté Européenne sur l'Energie Atomique
EB	: Examens Bactériologiques
¹⁸ FDG	: 18 Flourodésoxyglucose
ICH	: International conference on harmonization
L.N.C.M	: Laboratoire Nationale de Contrôle de Médicament
OPRI	: Office de Protection contre les Rayonnement Ionisants
PC	: physicochimique
RIT	: Radio-Immunothérapie
SCPRI	: Service Central de Protection contre Rayonnements Ionisants.
TEP	: Tomographie par émission de positons
UNSCEAR	: United Nations Scientific committee on the Effets of Atomic Radiations



Table des matières



I-INTRODUCTION	2
II- PREMIÈRE PARTIE : RAPPELS ET GÉNÉRALITÉS	6
II-1- Historique de la découverte de la radioactivité.....	6
II-1-1- La radioactivité naturelle	6
II-1-2- Historique de radioactivité artificielle	9
II-2- La radioactivité	11
II-2-1- Définition de La radioactivité.....	11
II-2-2- Constitution de l'atome.....	11
II-2-3- Différents types de désintégration radioactive et rayonnements correspondants émis	12
II-2-4- Unités d'énergie et grandeurs physiques des rayonnements.....	15
II-2-4-1- Unité d'énergie	15
II-2-4-2- Unités d'activité	15
II-2-5- Grandeurs physiques des cinétiques des transformations radioactives.....	16
II-2-5-1- Constante radioactive	16
II-2-5-2- Décroissance radioactive	16
II-2-5-3- Période physique	16
II-2-5-4- Activité	17
II-2-6- Grandeurs physiques quantifiant l'absorption.....	18
II- 2-6-1- Facteur de pondération radiologique	18
II-2-6-2- Facteur de pondération tissulaire	18
II-2-6-3- Dose équivalente	18
II-2-6-4- Dose équivalente engagée	19
II-2-6-5- Dose efficace	19
II-2-6-6- Dose efficace engagée :.....	19
II-3- Interactions des rayonnements avec la matière.....	21
II-4- Les effets sur l'organisme d'exposition à la radioactivité	24
II-5- La protection contre les rayonnements Ionisants.....	26
II-5-1- Les Modalités de l'Exposition Humaine	26
II-5-2- Les différents modes de protection	27

III- DEUXIEME PARTIE : APPLICATIONS MÉDICALES DES

RADIOÉLÉMENTS.....	30
III-1- Définitions	30
III-1-1- Médicament (la loi 17-04 Article premier)	30
III-1-2- Définition de médicament radiopharmaceutique	30
III-2- La Production de radionucléides	33
III-2-1- Réacteur Nucléaire	33
III-2- 2- Accélérateurs de particules	35
III-3- Classification des médicaments radio-pharmaceutiques	38
III-3-1- Selon l' indication	38
III-3-1-1- Diagnostique	38
III-3-1-2- Thérapeutique	39
III-3-2- Selon le mécanisme d' action.....	40

IV-TROISIEME PARTIE : ASPECTS REGLEMENTAIRES DES MEDICAMENTS

RADIOPHARMACEUTIQUES 41

IV-1- CONTEXTE RÉGLEMENTAIRE MAROCAIN	42
IV-1-1- Réglementation relative à l' utilisation des sources de Rayonnements ionisants (Dispositif réglementaire concernant la radioprotection).	43
IV-1-1-1- Travailleurs	43
IV-1-1-1-1- Catégories des travailleurs	44
IV-1-1-1-2- Conditions de radioexposition	45
IV-1-1-1-3- Principe fondamentaux de la surveillance de la santé des travailleurs	52
IV-1-1-2- Personnes publiques.....	56
IV-1-1-3- Acquisition et gestion	57
IV-1-1-4- Transport.....	61
IV-1-1-5- Gestion de déchets.....	61
IV-1-2- Dispositions réglementaires pharmaceutiques (loi 17-04 principaux éléments).....	65
IV-1-2-1- Etablissements et Sociétés pharmaceutiques.....	65
IV-1-2-1-1- Définition.....	65
IV-1-2-1-2- Création des établissements pharmaceutiques.....	66

IV-1-2-1-3- Production	73
IV-1-2-1-4- Monopole.....	78
IV-1- 2-2- Spécifications de Locaux et laboratoires	80
IV-1-2-2-1- Introduction.....	80
IV-1-2-2-2- Sécurité et sûreté de l'établissement.....	82
IV-1-2-2-3- Organisation des locaux (les pré-requis de chaque local)	84
IV-1-2-3- Qualification du personnel.....	88
IV-1-2-3-1- Généralité	88
IV-1-2-3-2- Formation et habilitation du Personnel	89
IV-1-2-3-3- Différents types de formations.....	89
IV- 1- 3- Autorisation de mise sur le marché : contexte marocain	93
IV- 1- 3- 1- Exigence réglementaire d'AMM	93
IV-1-3-1-1- Disposition de la loi 17-04	93
IV-1-3-1-2- Conditions d'octroi de l'AMM	94
IV-1-3-1-3- Cas particulier de médicaments génériques	94
IV-1-3-2. Constitution dossier AMM et procédure enregistrement.....	97
IV-1-3-2-1- Obtention de dossier d'AMM à déposer	97
IV-1-3-2-2- Composition de dossier conforme à CTD	98
IV-1-3-2-3- Circuit de dossier au sein de L.N.C.M	101
IV-2- CONTEXTE RÉGLEMENTAIRE FRANÇAIS	103
IV-2-1- La radioprotection en France	103
IV-2-1-1- Introduction	103
IV-2-1-2- Code de travail sous rayonnement ionisant (Décret 2003-296)	105
IV-2-1-3- Code de Santé Publique	114
IV-2-1-3-1- Principes généraux de radioprotection	114
IV-2-1-3-2- Radioprotection des personnes exposées aux rayonnements ionisants à des fins médicales et personnes participant volontairement à des programmes de recherche biomédicale.	116
IV-2-1-4- Code de l'environnement.....	121
IV-2-1- 4-1- Introduction.....	121
IV-2-1-4-2- La gestion des matières et des déchets radioactifs : enjeux et principes essentiels	122

IV-2-1-5- Approvisionnement et gestion.....	128
IV-2-1- 5-1- Introduction.....	128
IV-2-1-5-2- Exigence réglementaire	128
IV-2-2- Disposition sur Réglementation Pharmaceutiques	130
IV-2-2-1- Etablissements et Sociétés pharmaceutiques.....	130
IV-2-2-1-1- Création des établissements	130
IV-2-2-1-2- Production	133
IV-2-2-1-3- Monopole.....	134
IV-2-2-2- Locaux.....	137
IV-2-2-2-1- Organisation générale des locaux	137
IV-2-2-3- Personnel.....	140
IV-2-3- L'AMM en France.....	143
IV-2-3-1- L'exigence réglementaire concernant l'AMM du CSP	143
IV-2-3-2- Constitution de dossiers d'AMM et enregistrement.....	145
IV-2-3-2-1- Cas général	145
IV-2-3-2-2- Cas de radiopharmaceutiques.....	146
IV-2-3-3- L'AMM d'une spécialité générique.....	147
IV-3- CONTEXTE REGLEMENTAIRE DE CERTAINS PAYS EN AFRIQUE.....	150
IV-3-1-Contexte réglementaire de l'Algérie (La radioprotection).....	150
IV-3-1-1- Champ d'application.....	150
IV-3-1-2- Condition de détention et d'utilisation des sources de rayonnements ionisants	152
IV-3-1-3- Exposition professionnelles.....	158
IV-3-2- Contexte réglementaire de certains pays en Afrique de l'ouest notamment le Benin et le Sénégal.	168
IV-3-2-1- Quelques statistiques sur la capacité du secteur pharmaceutique de ces pays	169
IV-3-2-2- Origine du problème	170
V- CONCLUSION	174
RESUME	
REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE	



I - Introduction



I-INTRODUCTION

La notion de médicament radiopharmaceutique a été associée dans un premier temps à la découverte de la radioactivité artificielle lorsqu'au début des années 30 du siècle dernier, des traceurs radioactifs furent utilisés pour la première fois aux états unis pour traiter certaines maladies.

Quelques années plus tard, la discipline médicale qui organise l'application des techniques nucléaires en médecine fut structurée au tour d'une nouvelle spécialité médicale appelée la médecine nucléaire.

En Europe, vers les années 60, les centres de recherche du Commissariat à l'Energie Atomique en France, commençaient à fournir des radionucléides pour des fins médicales mais sans une base réglementaire proprement dite.

La Belgique a été, en 1963, le premier pays européen à fixer des obligations pour la production, l'importation, la détention et l'utilisation des radio-isotopes sous forme non scellée.

Vers les années 1970, plusieurs pays européens (France, Royaume Uni, Danemark, Belgique) ont commencé à réglementer la production, la préparation et l'usage de ces produits, et ont mis en place des procédures d'enregistrement.

A cette époque, les radiopharmaceutiques n'étaient pas encore considérés officiellement comme des médicaments. C'est en mai 1989 que la direction du conseil de 'Union Européenne n° 89/343 a fait entrer les radiopharmaceutiques dans le domaine du médicament en prévoyant des dispositions complémentaires pour les produits radiopharmaceutiques.

La définition de « médicament radiopharmaceutique » est apparue dans la législation française après promulgation de la loi du 8 décembre 1992. [1]

Au Maroc, en Novembre 2006, le Dahir n° 1-06-151 du 30 chaoual 1427, portant promulgation de la loi n° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie, a donné une définition au médicament radiopharmaceutique. Le Maroc dispose d'une installation nucléaire

(le Centre National de l'Energie, des Sciences et des Techniques Nucléaires) dont la mission prévue par cette même loi, inclut la production des radiopharmaceutiques. [2]

Aussi, de nouvelles techniques d'imagerie médicales innovantes utilisant le Fluor ^{18}F ont été introduites au Maroc dès 2010 après la mise en service de deux sites de production du ^{18}F FDG.

Toutefois, les radiopharmaceutiques demeurent soumis à une double réglementation :

- La première, relative à l'aspect pharmaceutique du produit telle que prévue par la loi et commune à l'ensemble des médicaments.
- La seconde, relative aux aspects radioactifs et aux obligations de protection des individus contre les effets nuisibles des rayonnements ionisants.

Pour ces raisons, les organismes internationaux et les gouvernements de différents pays ont mis en place des réglementations spécifiques auxquelles doivent répondre tous les processus liés à : la production, la préparation, la détention, la commercialisation et l'utilisation des médicaments radiopharmaceutiques.

Ces règlements visent à protéger en permanence le manipulateur, le patient, le publique, et l'environnement.

Notre travail se propose de faire le point sur les différents aspects réglementaires des radiopharmaceutiques et ensuite évaluer l'évolution de ces réglementations complexes au Maroc, en les comparant à certains pays Africains et européens comme la France.

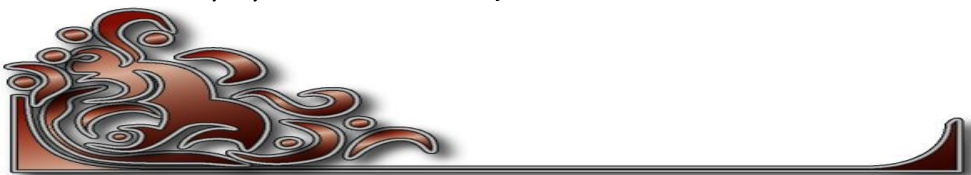
Pour atteindre ce but, nous avons mené une étude théorique bibliographique sur les médicaments radiopharmaceutiques en général et leur réglementation en particulier des médicaments radiopharmaceutiques, ensuite, lors de nos visites effectuées sur le terrain au sein du Centre d'Etudes Nucléaires de la MAAMORA du CNESTEN, nous avons pu voir concrètement sur place, comment sont transposées ces règles et ces réglementations dans une unité de production de radiopharmaceutiques.

Ainsi, Ce travail est organisé en trois parties :

- ❖ Première partie qui consiste à rappeler les généralités sur la radioactivité ;
- ❖ Deuxième partie qui traite essentiellement : les applications médicales des radioéléments ;
- ❖ Troisième partie: qui aborde principalement les aspects réglementaire des médicaments radiopharmaceutiques. en comparant l'évolution de réglementation pharmaceutique et radiopharmaceutique du Maroc avec celle de la France et certain pays Africains.



II- Première partie : rappels et généralités



II- PREMIÈRE PARTIE : RAPPELS ET GÉNÉRALITÉS

II-1- Historique de la découverte de la radioactivité

II-1-1- La radioactivité naturelle

Liée à la naissance de notre univers, la radioactivité est un phénomène physique naturel qui peut avoir une origine cosmique (les étoiles, le Soleil) et terrestre (sol, eau, roche...). Nous sommes bombardés en permanence par des particules du rayonnement cosmique et terrestre dont certaines nous traversent à chaque seconde. Depuis, la radioactivité n'a cessé de décroître puisque de nombreux atomes radioactifs se sont transformés en éléments stables.

On décèle sa présence dans le granite qui produit un gaz radioactif naturel, le radon, dans les matériaux de construction, dans l'eau, dans l'air et les aliments, et même dans notre corps (Potassium 40 et carbone 14). L'exposition à la radioactivité naturelle n'est pas la même partout, elle augmente notamment en fonction de l'altitude, varie en fonction de la nature des roches et des habitudes alimentaires.

La principale source de radioactivité naturelle est un gaz rare, le radon issu de la chaîne de désintégrations de l'uranium. Le radon, inerte du point de vue chimique, présenterait peu de dangers si ses produits de désintégration, également radioactifs, ne contaminaient pas les poumons. [3]

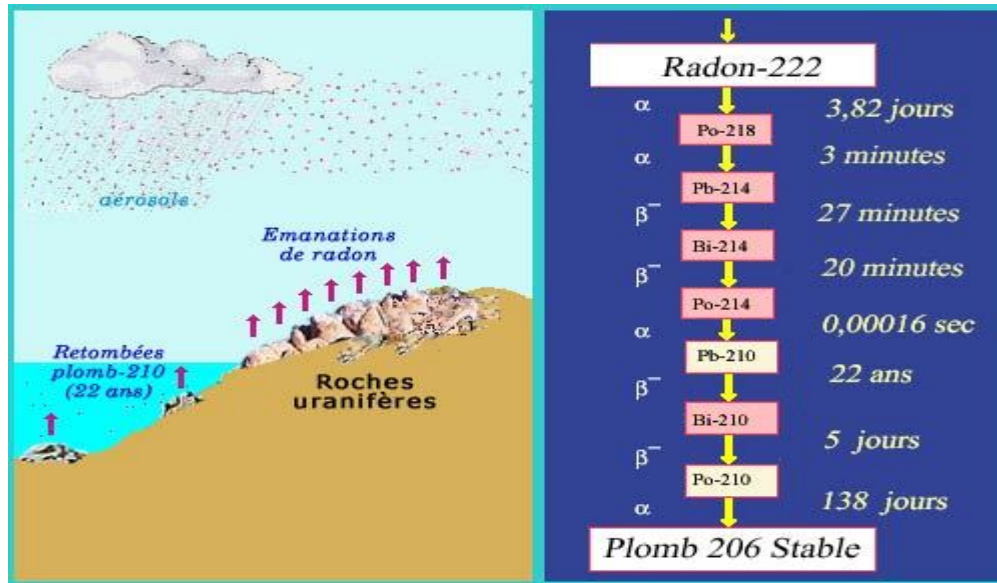


Figure 1 : les transformations subis par le radon [4]

Les différentes sources de radioactivité naturelle :

i) *Les rayons cosmiques* : liés en partie aux ions très énergétiques en provenance des galaxies, mais aussi aux rayonnements provenant du soleil constitués essentiellement de protons. L'interaction des rayons cosmiques avec le champ magnétique terrestre forme la magnétosphère qui constitue avec l'atmosphère, de bons protecteurs puisque seulement 0,05 % du rayonnement cosmique arrive au niveau de la mer. On comprend ainsi que l'importance du rayonnement cosmique augmente avec l'altitude (il double tous les 1500 m). Ceci sera plus important pour les personnes navigantes.

ii) *La radioactivité du sol* : (ou rayonnement tellurique) émis par de nombreux éléments radioactifs présents dans l'écorce terrestre, comme l'uranium et le thorium. Il varie selon la nature du sol. Il est ainsi 5 à 20 fois plus élevé dans les massifs granitiques que sur des terrains sédimentaires. Des roches comme le granit, symbole d'inaltérabilité et de pérennité, contiennent des traces d'uranium légèrement radioactif. S'asseoir sur un bloc de granit ou passer à proximité c'est s'exposer aux rayons gamma émis par l'uranium et ses descendants.

iii) *La radioactivité des eaux* : dépend plus du caractère chimique que de la géologie des terrains qu'elles drainent. Les eaux minérales sont plus radioactives que les eaux de surface, alors que certaines eaux souterraines sont riches en gaz radon dissous.

iv) *La radioactivité du corps humain* : de l'ordre de 120 Bq/kg (8400 Bq pour une personne de 70 kg) est due à l'ingestion d'aliments contenant des éléments radioactifs. Après ingestion, ces radionucléides viennent se fixer dans les tissus et les os. Ainsi, l'organisme humain compte en moyenne 4500 Bq en potassium 40 et 3700 Bq en carbone 14. L'effet des radiations sur le corps est mesuré par le sievert et le gray. [5]

iv) *La radioactivité de l'air* : est essentiellement due au radon 222, lui-même issu de l'uranium 238. Cette composante la plus importante de l'exposition naturelle est très variable. Elle dépend de la richesse du sol en uranium 238, de la porosité du sol, des matériaux de construction et de la ventilation de l'habitat qui concentre par confinement la diffusion du gaz radon. Ce gaz, ainsi que les produits qui en dérivent, se fixe dans les voies respiratoires.

v) *La radioactivité dans certains aliments* :

Tableau 1 : Exemples de différentes substances naturelles avec leur radioactivité respectives [6]

Substance	Quantité
Maison en granite	4 milliards de becquerels
Homme	130 Bq/Kg (soit environ 10 000 Bq pour un adulte)
Eau de pluie	0,5 Bq/Kg
Eau de mer	13 Bq/Kg
Béton	500 Bq/Kg
Artichaut	300 Bq/Kg
Pomme de terre	150 Bq/kg
Lait	80 Bq/ Kg

II-1-2- Historique de radioactivité artificielle

La radioactivité est également produite de manière artificielle. En effet :

❖ le dimanche 1er mars 1896, Henri Becquerel développa des plaques photographiques sur lesquelles il avait auparavant mis une couche de cristaux de sel d'uranium et de potassium. A sa grande surprise, l'émulsion était noircie à l'emplacement des cristaux, résultant donc de l'exposition de la plaque photographique aux radiations émises spontanément par les cristaux (Nous savons maintenant que ces rayonnements étaient des particules Bêta).

Plus tard, les expériences de H. Becquerel ont démontré que ces radiations émises par les cristaux ne passaient pas seulement au travers du papier noir, mais aussi des languettes d'aluminium et de cuivre. Après deux années de recherches intensives Pierre et Marie Curie découvrent des éléments à l'origine de la radioactivité de cet uranium : polonium et radium en 1898.

La connaissance d'une nouvelle et inattendue propriété atomique de la matière constituait la découverte de la radioactivité! H. Becquerel a, d'ailleurs, partagé en 1903 le prix Nobel de physique avec Pierre et Marie Curie. Ce prix leur a été décerné en reconnaissance des services extraordinaires qu'ils ont rendus par la découverte de la radioactivité spontanée.

- ❖ 1903: Graham Bell suggère de placer des sources radioactives sur les tumeurs.
- ❖ 1913: Georg von Hevesy utilise des isotopes radioactifs comme traceurs. Il les injecte dans le corps humain pour ensuite observer les processus métaboliques grâce aux rayonnements.
- ❖ 1934: Frédéric et Irène Joliot-Curie mettent au point les premiers radio-isotopes artificiels. C'est une étape importante pour la médecine nucléaire. 3 ans plus tard, on produit déjà l'Iode-131, le Cobalt-60 et le Technétium-99. Ces 3 radio-isotopes artificiels sont, encore aujourd'hui, les plus utilisés.

- ❖ 1936 : Utilisation, aux USA, du ^{32}P comme agent thérapeutique de la leucémie (université de Californie à BERKELEY).
- ❖ Dès 1942 : des médecins réalisent les premiers traitements d'hyperthyroïdie à l'Iode-131. Grâce à ses caractéristiques physiques, le radio-iode-131 devient rapidement le principal radio-isotope. Son utilisation ouvre la voie à des recherches sur d'autres radio-isotopes. Elles donnent progressivement naissance à une spécialité nouvelle, la médecine nucléaire.

Un nouveau développement significatif intervient au début des années '50. Les chercheurs mettent au point les premiers détecteurs qui permettent de transformer en images les traces radioactives laissées par un radio-isotope injecté dans le corps (traceur) pour examiner un organe. Le scanner, mis au point par Cassen en 1950, permet d'effectuer une mesure point par point du traceur dans un organe.

- ❖ Dès 1957, la gamma-caméra permettra d'en obtenir une image d'ensemble. En 1962, la scintigraphie ou image en 2 dimensions fait son apparition. [7]

La médecine nucléaire a bénéficié depuis lors de l'évolution technologique générale. Le recours à la numérisation est toujours plus grand. Les nouvelles techniques associent les radio-isotopes à d'autres molécules, telles que des médicaments, des anticorps ou des hormones. Cette combinaison forme un médicament appelé radiopharmaceutique.

À petites doses, ces radiopharmaceutiques peuvent être utilisés pour identifier la présence et la localisation de cellules cancéreuses ainsi que leurs fonctionnements bien avant qu'elles ne soient visibles avec les méthodes d'imagerie traditionnelles.

II-2- La radioactivité [8]

II-2-1- Définition de La radioactivité

La radioactivité est la propriété qu'ont certains atomes instables d'émettre spontanément au cours du temps un rayonnement afin de retourner à un état de stabilité.

Ce rayonnement peut être corpusculaire.

II-2-2- Constitution de l'atome

L'atome est constitué d'un noyau autour duquel gravitent des électrons, le noyau ou nucléide étant lui-même formé par un assemblage de nucléons (neutrons et protons).

Notation :

X : Symbole chimique de l'élément

A : Nombre de masse = Nombre protons + neutrons

N : Nombre de neutrons

Z : Numéro atomique = Nombre protons

On appelle isotopes d'un même élément, tous les atomes qui contiennent un même nombre de protons (Z), mais un nombre de neutrons différent.

II-2-3- Différents types de désintégration radioactive et rayonnements correspondants émis [9]

Parmi les éléments répertoriés dans la classification de Mendeleïev, 90 sont naturels et 22 artificiels, pour l'ensemble desquels on connaît actuellement plus de 1500 isotopes.

Certains de ces isotopes sont instables, en raison d'un noyau trop lourd ou d'une disproportion entre le nombre de neutrons et le nombre de protons. Leur noyau se désintègre alors en subissant une transmutation et en émettant un rayonnement.

La radioactivité est la désintégration spontanée des noyaux de tels éléments appelés éléments radioactifs ou radioéléments ou radionucléides.

Il existe différents types de désintégrations radioactives :

a) Désintégration β^- : La désintégration intervient en présence d'un excès de neutrons par rapport aux protons. Il y a alors transformation d'un neutron (n) en proton (p) avec émission d'un électron négatif (e^- ou particule ou rayonnement β^-) et d'un anti neutrino (ne, particule neutre, de masse voisine de 0).

L'électron émis, doté d'une énergie cinétique importante, poursuit sa trajectoire au-delà de l'atome.

b) Désintégration β^+ : La désintégration β^+ intervient en présence d'un excès de protons par rapport aux neutrons. Il y a alors transformation d'un proton en neutron avec émission d'un électron positif ou positon (e^+ ou particule ou rayonnement β^+) et d'un neutrino (ne, particule neutre, de masse voisine de zéro).

Le positon émis s'annihile ensuite rapidement avec un électron négatif pour donner naissance à deux photons d'annihilation émis dans deux directions opposées.

c) Capture électronique : Elle intervient aussi lorsqu'il y a excès de protons par rapport aux neutrons. Le noyau capte un de ses électrons périphériques qui se combine avec un proton pour donner un neutron et un neutrino.

La vacance créée sur une couche électronique entraîne un réarrangement du cortège électronique avec émission de rayons X ou d'électrons Auger.

d) Désintégration α : Elle intervient lorsque les noyaux sont trop lourds et contiennent trop de nucléons. Le noyau éjecte alors une particule α , formée de 2 neutrons et 2 protons.

e) Fission spontanée : Quelques noyaux très lourds ($Z > 92$) se scindent spontanément en deux noyaux plus légers, toujours radioactifs.

f) Désexcitation électromagnétique : Dans certains cas, après désintégration, le noyau se trouve dans un état excité et revient inéluctablement à l'état fondamental par désexcitation électromagnétique :

- Par émission de photons gamma (γ) : plusieurs transitions γ successives peuvent être nécessaires au noyau pour revenir à son état fondamental,
- Par conversion interne : l'énergie de désexcitation est transférée à un électron périphérique qui est éjecté,
- Par création de paires : l'énergie de désexcitation se matérialise en une paire e^+/e^- qui sont émis.

Lorsque cette désexcitation magnétique n'intervient pas immédiatement après désintégration, la durée de vie du noyau excité est relativement longue et l'on parle d'état métastable.

Ex : ^{99m}Tc .

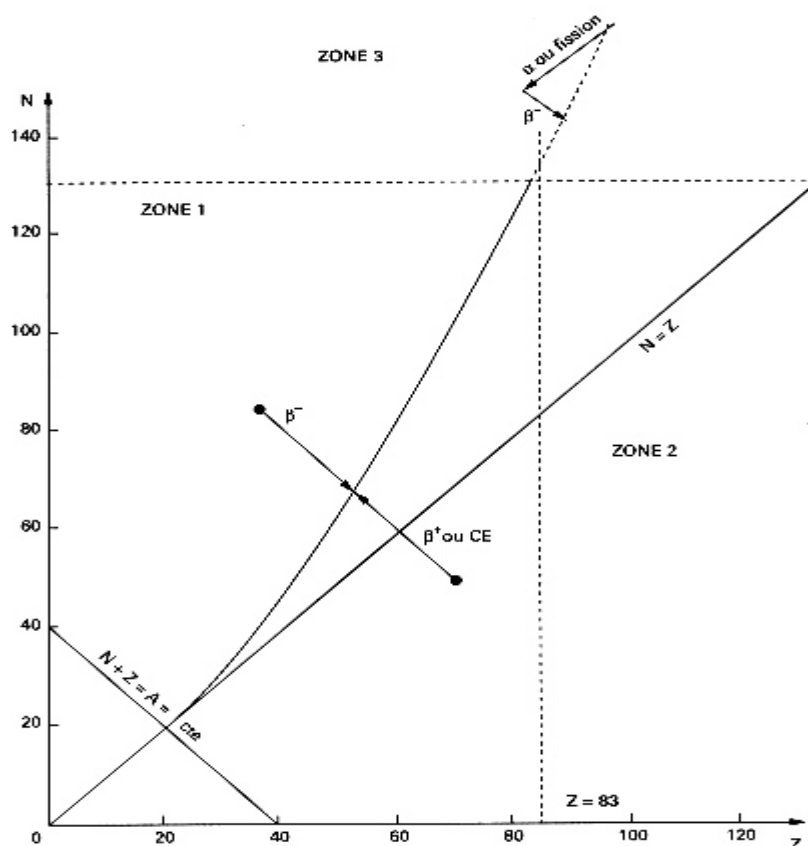
Ligne de stabilité beta

Figure 2 : Diagramme N-Z des nucléides stables et radioactifs [10]

Le nombre de noyaux stables et de noyaux radioactifs naturellement présents sur la terre est d'environ 325 : par exemple, il existe 10 isotopes naturels de l'étain et 1 seul de l'iode.

Le nombre total d'isotopes (naturels et artificiels) est porté à environ 2000 à partir des réactions nucléaires effectuées en laboratoire (exemple : le technétium n'a que des isotopes radioactifs).

Si l'on reporte sur un graphique le nombre de neutrons (N) en fonction du nombre de protons (Z) déterminant tous les noyaux possible, on obtient le diagramme des nucléides stables et radioactifs. La courbe qui s'écarte de la médiane ($N = Z$) correspond aux noyaux stables.

On remarque donc que ceux-ci sont peu nombreux par rapport à l'ensemble des noyaux possibles. Cette courbe est appelée "ligne de stabilité bêta".

La ligne de stabilité ne se poursuit pas au delà du bismuth $^{207}_{83}\text{Bi}$, puisqu' au delà de ce noyau on ne trouve aucun nucléide stable. On se rend compte que tout noyau en dehors de cette ligne de stabilité va tendre à devenir stable par un mode ou un autre de transformation ou encore mode de radioactivité ou encore mode de désintégration.

Toute désintégration radioactive donne naissance à un élément chimique différent.

II-2-4- Unités d'énergie et grandeurs physiques des rayonnements

II-2-4-1- Unité d'énergie :

L'unité d'énergie du Système International pour les particules émises est l'électronvolt (eV) correspondant à $1,6 \cdot 10^{-19}$ Joules.

Sont utilisés des multiples de cette unité :

$$- 1 \text{ kV} = 10^3 \text{ eV}$$

$$- 1 \text{ MeV} = 10^6 \text{ eV}$$

II-2-4-2- Unités d'activité

L'unité d'activité du Système International est le Becquerel (Bq) et correspond à une désintégration par seconde.

Le Curie (Ci) est une ancienne unité, mais est encore largement utilisée (activité de 1 g de radium) (annexe 1: Correspondances des grandeurs d'activité et de radioprotection).

$$1 \text{ Ci} = 3,7 \cdot 10^{10} \text{ Bq.}$$

L'activité spécifique s'exprime en Bq.kg-1 ou Bq.mol-1.

L'activité volumique s'exprime en Bq.L-1. [11]

II-2-5- Grandeurs physiques des cinétiques des transformations radioactives

II-2-5-1- Constante radioactive :

La radioactivité est un phénomène statistique, chaque noyau radioactif se désintégrant de façon aléatoire.

La constante radioactive λ , caractéristique du radioisotope, est définie comme la probabilité pour qu'un noyau radioactif se désintègre par unité de temps.

Ainsi, dans une source constituée d'un nombre N de noyaux à l'instant t, le nombre dN de noyaux se désintégrant durant l'intervalle de temps dt est :

$$dN = -\lambda \cdot N \cdot dt$$

II-2-5-2- Décroissance radioactive :

Le nombre d'atomes radioactifs décroît donc de manière exponentielle en fonction du temps, selon la relation suivante :

$$N_t = N_0 \cdot e^{-\lambda t}$$

N_t : Nombre d'atomes à l'instant t

N_0 : Nombre d'atomes à l'instant initial t_0

II-2-5-3- Période physique :

C'est le temps au bout duquel la moitié des noyaux initialement présents se sont désintégrés.

La période T_p est caractéristique de l'élément.

$$T_p = \ln 2 / \lambda$$

Elle peut être aussi déterminée graphiquement.

Au bout de 1 période, la radioactivité initiale est divisée par 2, au bout de 10 périodes par 1000 environ, et au bout de n périodes par 2^n .

Ce paramètre détermine à quel moment et à quelle distance un radionucléide peut être produit.

II-2-5-4- Activité :

L'activité ou radioactivité d'une source correspond au nombre de désintégrations par unité de temps.

Elle diminue au cours du temps.

L'activité d'une source radioactive au temps t se définit ainsi :

$$A_t = A_0 \cdot e^{-\lambda Dt}$$

A_t : Activité de la source à l'instant t

A_0 : Activité de la source à l'instant t_0

λ : Constante radioactive

Dt : temps écoulé entre t et t_0

Sont également définies :

- l'activité spécifique d'un échantillon par le rapport activité de l'échantillon / quantité de l'échantillon.

- l'activité volumique d'un échantillon par le rapport activité de l'échantillon / volume de l'échantillon. [12]

II-2-6- Grandeurs physiques quantifiant l'absorption. [13] [14]

II- 2-6-1- Facteur de pondération radiologique :

Facteur par lequel la dose absorbée est multipliée afin de tenir compte du risque sanitaire relatif des différents types de rayonnements. Les valeurs du facteur de pondération radiologique utilisées pour évaluer la dose sont fixées pour les différents types de rayonnements par arrêté du ministre de la santé publique.

II-2-6-2- Facteur de pondération tissulaire :

Facteur par lequel la dose équivalente à un organe ou tissu est multipliée afin de tenir compte des différences dans la sensibilité des divers tissus ou organes à l'induction d'effets stochastiques des rayonnements. Les valeurs du facteur de pondération tissulaire que l'on emploie aux fins de la radioprotection sont fixées par arrêté du ministre de la santé publique.

II-2-6-3- Dose équivalente :

Produit de la dose absorbée à un organe ou tissu par le facteur de pondération radiologique WR correspondant:

$HT.R = WR .DT.R$ où DT.R est la dose absorbée moyenne à l'organe ou au tissu T et WR le facteur de pondération radiologique pour le rayonnement R.

Lorsque le champ se compose de rayonnements ayant différentes valeurs de WR, la dose équivalente est donnée par la formule :

$$HT.R = R. DT.R$$

L'unité de dose équivalente est le joule par kilogramme (J/Kg), appelé sievert.

On rappelle les valeurs de la dose équivalente, dans l'unité hors système, le rem: $1\text{ Sv} = 1\text{ J. kg}^{-1} = 100\text{ rems}$.

II-2-6-4- Dose équivalente engagée :

La dose équivalente engagée à l'issue d'un temps t suivant l'incorporation de substances radioactives est définie par la relation : $t_0 + t$

$HT(t) = S \int_{t_0}^t HT(t) dt$ où t_0 est le moment de l'incorporation et $HT(t)$ le débit de dose

Equivalente à l'instant t dans un organe ou tissu T . Lorsque t n'est pas spécifié, on adoptera une période de 50 ans pour les adultes et de 70 ans pour les incorporations par des enfants

II-2-6-5- Dose efficace :

Somme des produits des doses équivalentes aux tissus par leurs facteurs de pondération tissulaires respectifs S

$E = \sum T \cdot WT \cdot HT$ où HT est la dose équivalente au tissu T et WT le facteur de pondération tissulaire pour le tissu T .

L'unité de dose efficace est le joule par kilogramme (J/Kg), appelé sievert (Sv)

II-2-6-6- Dose efficace engagée :

La dose efficace engagée à l'issue d'un temps t suivant l'incorporation de substances radioactives est définie par la relation :

$t_0 + t \quad E(t) = S \int_{t_0}^t E(t) dt$ où t_0 est le moment de l'incorporation et $E(t)$ le débit de dose efficace à l'instant t . Lorsque t n'est pas spécifié, on adoptera une période de 50 ans pour les adultes et de 70 ans pour les incorporations par des enfants.

Schéma montrant les facteurs liant la dose au risque

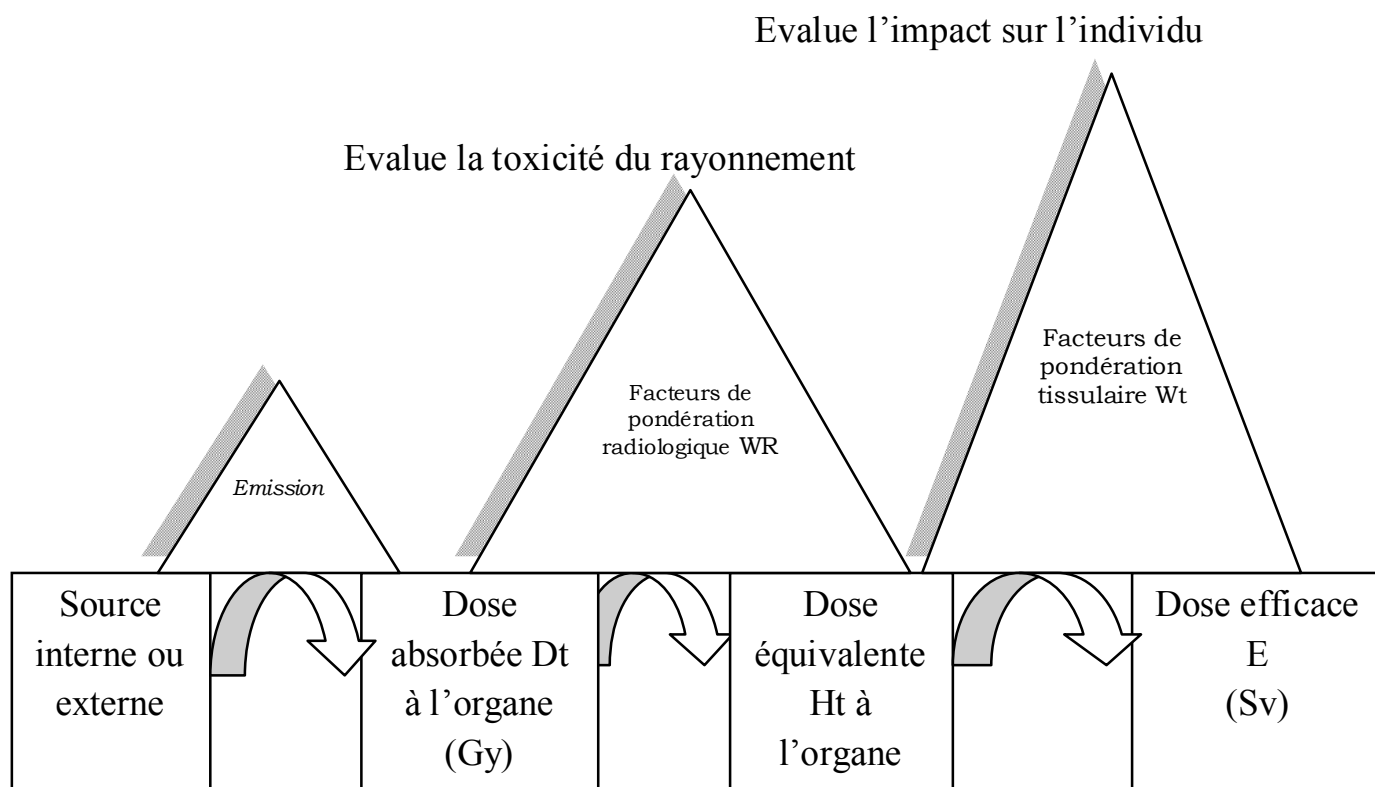
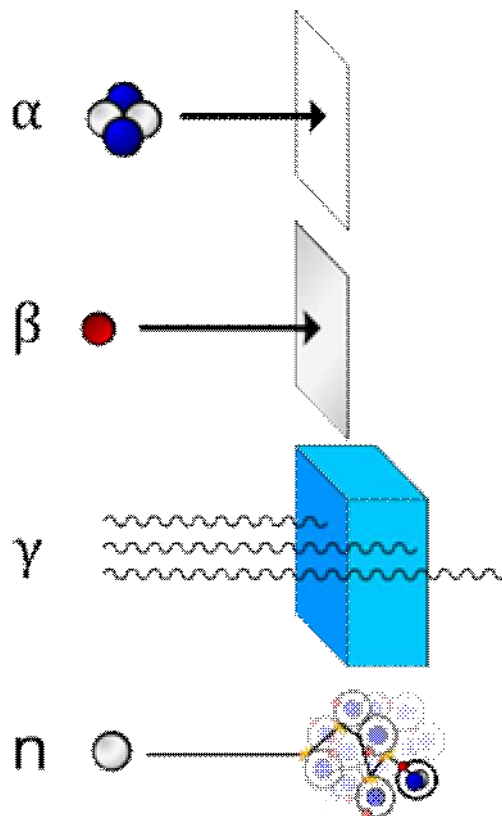


Figure 3 : Relations entre la dose absorbée, dose équivalente et dose efficace. [15]

II-3- Interactions des rayonnements avec la matière [10]

L'étude de l'interaction des rayonnements avec la matière est à la base de l'étude de la radioprotection car c'est ce qui nous aide à déterminer le type de protection à adopter contre un champ des rayonnements ionisants particuliers.



Le rayonnement α est arrêté par une feuille de papier.

Le rayonnement β est arrêté par une feuille d'aluminium.

Le rayonnement γ est arrêté par de grandes épaisseurs de matériau.

Figure 4 : schema de parcours des différents rayonnements en fonction de leur nature [14]

C'est quoi l'effet d'un champ de rayonnement dans lequel son énergie libérée est transférée, diffusée ou absorbée sur la matière ?

Les interactions en fonction des différents types des rayonnements : [17]

i) *rayonnement α* : En traversant la matière, cette particule interagit principalement avec le cortège électronique des atomes du matériau traversé, ce qui les excite ou les ionise. Ce mécanisme se produit sur une très courte distance car la section efficace d'interaction est élevée: le pouvoir de pénétration des rayonnements alpha est faible (une simple feuille de papier ou 4 à 5 cm d'air les arrêtent totalement) et par conséquent le dépôt d'énergie par unité de longueur traversée sera élevé. Cette énergie dissipée dans la matière traversée se traduira par des excitations et des ionisations et donne lieu à des rayonnements secondaires.

ii) *rayonnement β^-* : un noyau atomique instable émet une particule légère et chargée négativement (un électron) qu'une feuille d'aluminium peut arrêter. Cependant ce rayonnement interagit avec la matière en provoquant des excitations et des ionisations par diffusion. Le parcours des électrons dans la matière est plus important que celui des particules alpha (de l'ordre de quelques mètres maximum dans l'air). La perte d'énergie du rayonnement bêta par unité de longueur traversée sera moindre que celle du rayonnement alpha. Il en sera donc de même du nombre d'excitation et d'ionisation produite par unité de longueur. Dans certains cas (électron de forte énergie et matériau traversé de masse atomique élevée) l'émission d'un rayonnement de freinage électromagnétique est possible.

iii) *rayonnement β^+* : un noyau atomique instable émet une particule légère et chargée positivement (un positron) qui interagit immédiatement avec un électron du milieu provoquant son annihilation et la production de deux rayons gamma de 511 keV chacun.

iv) *rayonnement γ* : un noyau atomique qui ne souffre pas d'un déséquilibre baryonique, mais qui se trouve dans un état d'énergie instable, émet un photon très énergétique, donc très pénétrant, pour atteindre un état d'énergie stable ; il faut environ 1 à 5 centimètres de plomb pour l'absorber. Il n'y a guère de différence entre les rayons X durs et le rayonnement γ — seul leur origine les différencie. En général, l'émission de rayons γ suit une désintégration α ou β , car elle correspond à un réarrangement des nucléons, et notamment à

une réorganisation de la charge électrique à l'intérieur du nouveau noyau. En traversant la matière, il provoque trois types d'interactions :

- l'effet photo-électrique ;
- la création de paires ;
- l'effet Compton.

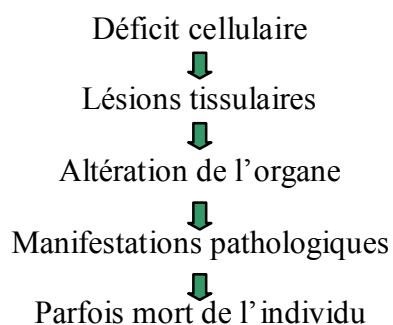
II-4- Les effets sur l'organisme d'exposition à la radioactivité

[10]

Les radiations auxquelles ont été exposés les êtres vivants provoquent des effets variés et pour certains irréversibles. En effet, toute radiation ionisante interagit sur tout tissu vivant, mais la gravité des effets dépend du type de radiations, de la dose absorbée, du taux d'absorption et de la radiosensibilité des tissus concernés. Les effets biologiques (i.e. sur toute vie) varient selon l'intensité et la nature du rayonnement et selon la durée d'exposition. Ils sont classés en :

- cas avec réparation de dommage donc pas d'effet sur l'organisme.
- effets "déterministes à seuil dépendant. Ils entraînent des effets biologiques pouvant provoquer, dans les quelques heures à quelques jours qui suivent l'exposition. 2 situations résultantes :
 - soit la mort de toute vie ou ;
 - Ou soit la cellule devient mutée. Dans ce cas soit il peut y avoir survie mais division impossible ou le système immunitaire procède à son élimination.
- effets stochastiques, 3 types :
 - effets différés dits "stochastiques somatique" qui entraînent des mutations de l'ADN. Ces effets peuvent se manifester tardivement (plus de 10 ans après l'exposition) et concerne l'individu lui-même ;
 - effets génétiques également "stochastiques" qui concernent la descendance des sujets irradiés ;
 - effets Tératogènes portant atteinte à l'embryon ou au fœtus. [15]

Evolution des effets d'irradiation sur l'homme :



La Commission Internationale de Protection Radiologique (CIPR) s'accorde à dire que toute dose de rayonnement comporte un risque cancérigène et génétique.

II-5- La protection contre les rayonnements ionisants

II-5-1- Les Modalités de l'Exposition Humaine [10] [14]

L'exposition de l'Homme aux rayonnements ionisants peut être soit:

- Exposition externe : l'organisme est exposé aux rayonnements émis par une source extérieure à celui-ci.
- Exposition interne : l'organisme est exposé aux rayonnements émis par une source intérieure à celui-ci, une exposition interne implique donc l'incorporation d'un ou de plusieurs radionucléides dans l'organisme à travers les voies de pénétration.
- L'exposition totale est la somme de l'exposition interne et externe.

L'exposition peut-être aussi :

Globale : intéresse le corps entier (interne ou externe).

Partielle : intéresse une partie de l'organisme (interne ou externe).

II-5-2- Les différents modes de protection [10]

On distingue les modes préventives individuelle ou collective :

➤ *Cas de L'exposition externe:*

La Protection individuelle et collective repose sur trois principes :

- temps d'exposition,
- distance de la source obéit à la loi de l'inverse carré de la distance,
- utilisation d'écrans appropriés interposés entre la source et l'individu.

➤ *Cas de L'exposition interne :*

- *La protection collective repose sur :*

- L'aménagement et l'équipement des locaux
- Les méthodes de travail
- Les consignes de sécurité

- La protection individuelle repose sur la propreté, l'hygiène et la discipline. Alors la protection vestimentaire personnes.

➤ *Exposition exceptionnelle concertée* : exposition entre si non le dépassement temporaire de l'une des limites réglementaires fixées que l'on autorise à titre exceptionnel dans certaines situations inhabituelles lorsque d'autres techniques ne comportant pas une telle exposition ne peuvent être utilisées.

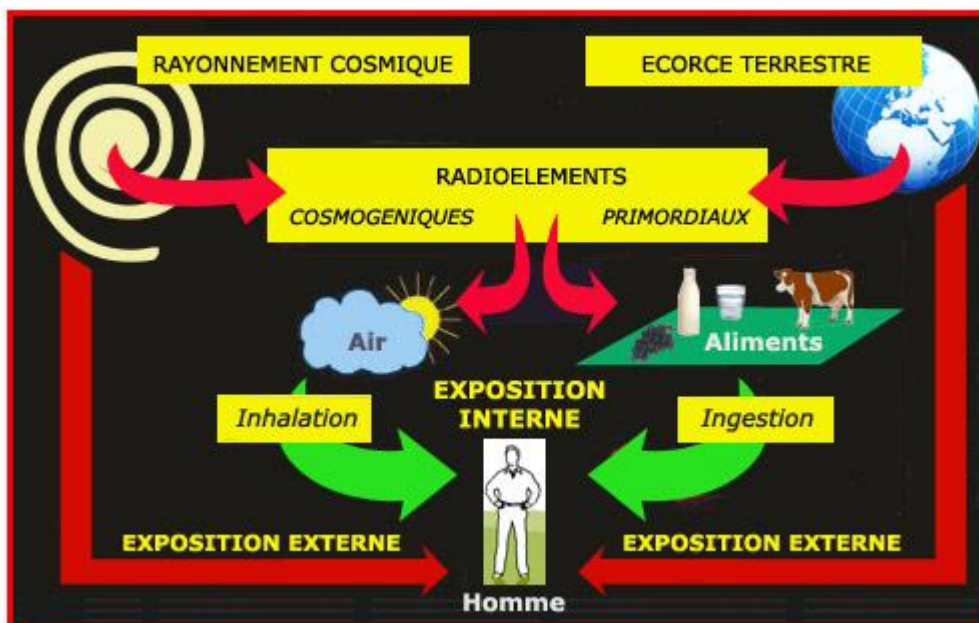


Figure 5: schéma illustrant la relation entre les différentes sources d'expositions de la radioactivité naturelle. [17]

*I I- Deuxième partie.
applications médicales des
radioéléments (les
Radiopharmaceutiques)*

III- DEUXIEME PARTIE : APPLICATIONS MÉDICALES DES RADIOÉLÉMENTS

III-1- Définitions

III-1-1- Médicament (la loi 17-04 Article premier) [2] :

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

III-1-2- Définition de médicament radiopharmaceutique

➤ *Selon la loi 17-04 du code du médicament et de la pharmacie Marocain :*

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.

Les médicaments radiopharmaceutiques utilisés à des fins diagnostiques ou thérapeutiques au sein des services de Médecine Nucléaire sont :

- .soit des spécialités pharmaceutiques contenant des radioéléments artificiels,
- .soit des préparations radiopharmaceutiques (magistrales ou hospitalières) réalisées extemporanément à partir de trousse, générateur...

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.

➤ Définition selon la pharmacopée Européenne :

Les radiopharmaceutiques comme des préparations contenant un ou plusieurs radionucléides, les radionucléides étant des nucléides radioactifs. Ils se transforment spontanément en d'autres nucléides.

Chaque radionucléide est caractérisé par :

- Une période variable exprimé en unité de temps.
- La nature et l'énergie de son ou ses rayonnements exprimés en électronvolts (ev), (Mev), (Kev).

➤ Selon l'article L. 511-1 du Code de la Santé Publique Français :

L'article L. 511-1 du Code de la Santé Publique (CSP) définit les radiopharmaceutiques comme regroupant quatre entités : **[19]**

a) Médicament radiopharmaceutique :

Un médicament radiopharmaceutique correspond à tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales.

Les médicaments radiopharmaceutiques utilisés à des fins diagnostiques ou thérapeutiques au sein des services de Médecine Nucléaire sont :

- . Soit des spécialités pharmaceutiques contenant des radioéléments artificiels,
- . Soit des préparations radiopharmaceutiques (magistrales ou hospitalières) réalisées extemporanément à partir de trousse, générateur...

Concernant la définition de générateur, trousse et précurseurs, on retrouve les mêmes définitions comme celles inscrites dans la loi Marocaine.

III-2- La Production de radionucléides

Il y a 4 voies essentielles de production de radionucléides :

- A partir des produits de fission au sein des réacteurs nucléaire
- Par irradiation et activation neutronique au sein des réacteurs nucléaires
- Par irradiation par des particules chargées au sein des cyclotrons (linéaires ou circulaires)
- Par élution des générateurs [20]

III-2-1- Réacteur Nucléaire [21]

Composants d'un réacteur :

Un réacteur nucléaire est un dispositif dans lequel une réaction en chaîne est initiée, modérée et contrôlée par l'homme.

Un réacteur nucléaire comprend toujours au moins un cœur où se déroule la réaction de fission nucléaire, des réflecteurs et des moyens de contrôle de la réaction, une cuve métallique, et enfin une enceinte de confinement.

Lorsqu'une matière fissile comme l'uranium-235 ou le plutonium-239 absorbe un neutron, il peut subir une fission nucléaire. Les noyaux lourds se divisent en deux ou plusieurs noyaux légers (les produits de fission), libérant l'énergie cinétique, les rayons gamma et neutrons libres.

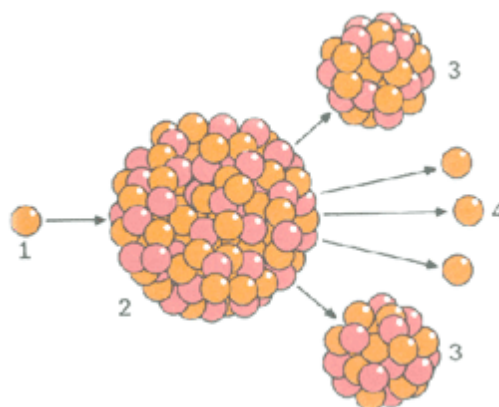


Figure 6 : Représentation schématique de la réaction de fission [22]

Fission : sous l'impact d'un neutron (1), le noyau d'uranium (2) se scinde en deux fragments (3) et libère deux ou trois neutrons (4)

Une partie de ces neutrons peuvent plus tard être absorbés par d'autres atomes fissiles et déclencher d'autres événements fission, puis libérer d'avantage les neutrons et ainsi de suite. C'est ce qu'on appelle une réaction nucléaire en chaîne.

Cette réaction nucléaire en chaîne peut être contrôlée à l'aide de systèmes appropriés et arrêter la réaction de fission si des conditions dangereuses sont détectées.

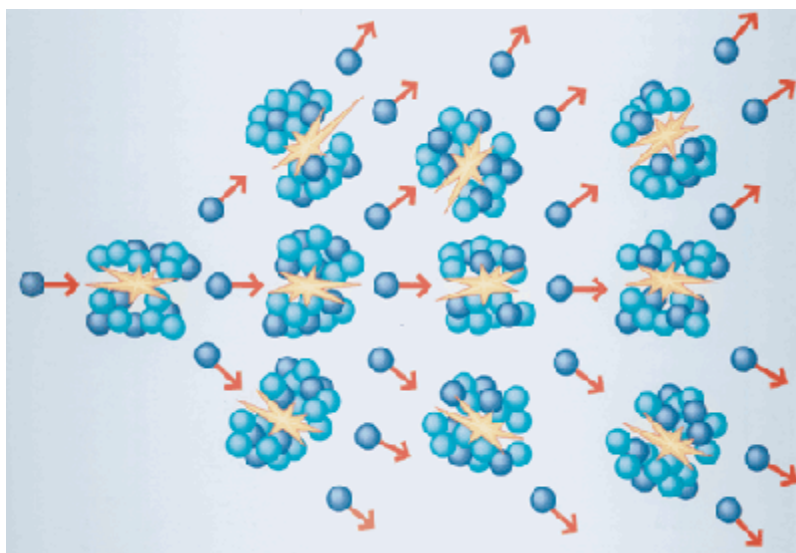


Figure 7 : Représentation schématique de la réaction en chaîne [22]

Les nouveaux noyaux issus de la division sont appelés produits de fission. Ils présentent généralement un excès de neutrons, et tendent à être radioactifs avec une radioactivité β^- ou α .

III-2- 2- Accélérateurs de particules [21]

Un accélérateur de particules est un instrument qui utilise des champs électriques ou magnétiques pour amener des particules chargées électriquement tels que des ions, des protons ou électrons, jusqu'à une vitesse proche de celle de la lumière dans le vide. En d'autres termes, il communique de l'énergie aux particules. En s'entrechoquant ou en percutant une cible fixe, les particules accélérées génèrent d'autres particules et des rayonnements qui renseignent les physiciens sur les propriétés et la structure la plus intime de la matière. Ces instruments sont également utilisés dans les secteurs industriels et médicaux, pour le traitement par radiothérapie des cellules cancéreuses, notamment.

On en distingue deux grandes catégories : les accélérateurs linéaires et les accélérateurs circulaires.

i) Les accélérateurs rectilignes ou linéaires :

Ce sont des accélérateurs électrostatiques dans lesquels une haute tension statique est appliquée entre 2 électrodes produisant ainsi un champ électrique statique qui assimile les accélérateurs linéaires à radiofréquences couramment appelés LINAC (éléments disposés en ligne droite) donc la trajectoire des particules est toujours rectiligne, mais le champ électrique est de haute fréquence.



Figure 8: Accélérateur linéique pluricellulaire [22]

ii) Les accélérateurs circulaires :

Parmi les « circulaires » on distingue d'abord ceux qui emploient un champ magnétique fixe, (et un aimant massif) et où, par suite, les **trajectoires sont des spirales** : ce sont le cyclotron crée par (E. Lawrence, 1929) et le synchrocyclotron (conçu à Berkeley en 1946).

Au contraire, dans les synchrotrons (E. Mc Millan et V. Veksler), le champ magnétique varie pendant l'accélération, de telle sorte que celle-ci a lieu sur un cercle invariable. Les synchrotrons sont donc, pour des raisons économiques, les accélérateurs permettant d'avoir des orbites de très grand rayon.

On distingue ainsi deux types d'accélérateurs circulaires : Le cyclotron et le synchrotron.

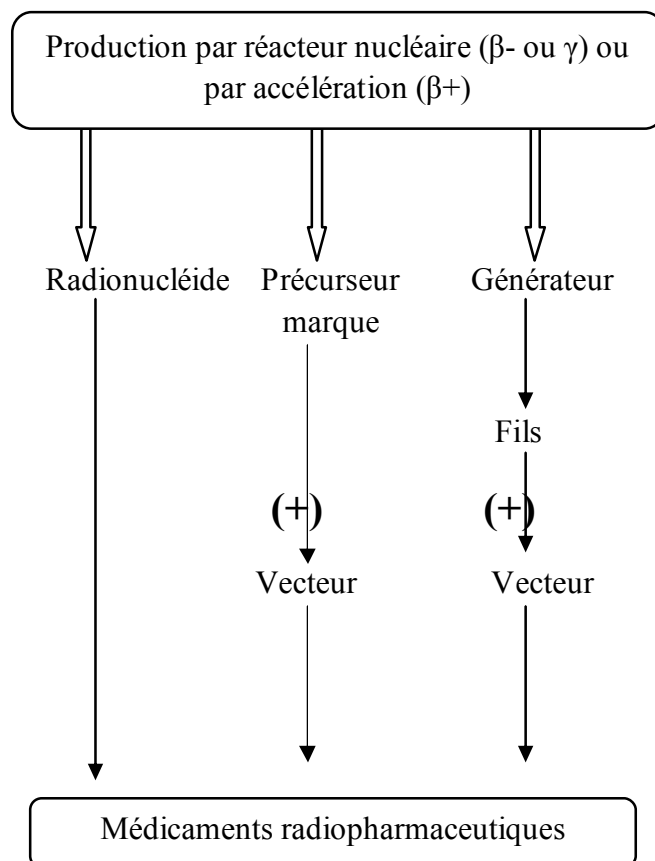


Figure 9 : Schéma de résumé les différentes étapes permettant d’obtenir un médicament radio-pharmaceutique à partir d’un radionucléide.

III-3- Classification des médicaments radio-pharmaceutiques

III-3-1- Selon l'indication

III-3-1-1- Diagnostique [23] [24]

La majorité des médicaments radiopharmaceutiques est utilisée pour la réalisation de scintigraphies, permettant des explorations morphologiques et fonctionnelles de tout organe ou tissu (en oncologie, cardiologie, endocrinologie, pneumologie, neurologie, néphrologie, etc.).

Plusieurs radionucléides sont utilisés pour cette application, essentiellement des émetteurs gamma, avec le technétium^{99m} comme chef de file, puisque il est à la base de plus de 85% des applications diagnostiques.

Ces dernières années, la radiopharmacie, parallèlement aux avancées de la médecine nucléaire, connaît de grandes évolutions techniques et scientifiques. L'émergence de la tomographie par émission de positons (TEP) et la radio-immunothérapie (RIT) en sont de bons exemples.

La TEP connaît un essor important surtout en cancérologie, par le développement de molécules marquées au fluor 18.

À ce jour, seuls deux médicaments disposent d'une AMM :

- Le **[18F] fluorodésoxyglucose (18FDG)**, le plus utilisé, est le premier à avoir obtenu une AMM en France, en 1998, au Maroc une AMM est disponible depuis 2010. La TEP au 18FDG est un examen essentiel en oncologie pour le diagnostic et le suivi de certains cancers, pour la recherche de récurrences et métastases ainsi que pour l'évaluation de la réponse à un traitement spécifique. Elle présente également une utilité clinique en neurologie et cardiologie. [25]

- La **[18F]fluoroDOPA**, qui vient récemment d'obtenir une AMM (novembre 2006), est indiquée en neurologie pour le diagnostic différentiel de la maladie de Parkinson au sein des syndromes extrapyramidaux ; et en oncologie pour rechercher les organes ou tissus présentant une augmentation du transport intracellulaire et de la décarboxylation de l'acide aminé dihydroxyphénylalanine, notamment dans le diagnostic, la stadification et la détection des récidives ou de la maladie résiduelle de certaines tumeurs (tumeurs endocrines digestives, cancer médullaire de la thyroïde, tumeurs cérébrales primitives...).

L'implantation croissante de cyclotrons de production et l'émergence des automates de synthèse ouvrent de nouvelles perspectives pour le développement de médicaments radiopharmaceutiques émetteurs de positon.

III-3-1-2- Thérapeutique [26] [27]

i) La radiothérapie interne :

Consiste à administrer un médicament radiopharmaceutique, qui après sa distribution, il va se fixer dans le tissu ou l'organe qu'il doit sélectivement irradier. L'efficacité du traitement dépend de la concentration sélective du médicament radiopharmaceutique, de la dose totale absorbée et de la sensibilité de la lésion aux radiations.

- Les pathologies thyroïdiennes comme l'hyperthyroïdie, les cancers différenciés sont traités par administration d'Iode 131. Ce médicament s'intègre dans le métabolisme hormonal de l'iode, d'où l'utilisation du terme de radiothérapie métabolique.

- Le traitement palliatif des douleurs dues aux métastases osseuses ostéoblastiques (cancer du sein, prostate) fixant les biphosphonates marqués au ^{99m}Tc à la scintigraphie osseuse (lexidronam marqué au samarium 153), ou secondaire au cancer de la prostate (Strontium 89).

- L'hépatocarcinome avec le lipiodol - ¹³¹I (esters éthyliques des acides gras iodés ¹³¹I de l'huile d'oeillette).

- Les tumeurs neuroendocrines telles que phéochromocytomes malins, neuroblastomes de l'enfant, tumeurs carcinoïdes avec l'iobenguane-131I (MIBG-131I).
- Les affections hématologiques telles que la polyglobulie de Vaquez avec l'administration de Phosphore 32,
- Les synoviorthèses qui consistent à administrer en intra-articulaire des colloïdes marqués avec un radionucléide : (Erbium 169, Rhénium 186, Yttrium 90). [28]

ii) La radio-immunothérapie :

Utilise un médicament radiopharmaceutique constitué d'un anticorps monoclonal sur lequel est fixé un radionucléide à visée thérapeutique.

Les radionucléides les plus utilisés sont des émetteurs bêta moins (Iode 131, Samarium 153, Strontium 89, Yttrium 90).

Sur les anticorps, on greffe des atomes radioactifs, émetteurs de particules β^- et/ou de rayons γ , qui vont agir directement sur la cellule cancéreuse ciblée (et celles qui se trouvent à proximité) alors une **radiothérapie ciblée, localisée au niveau des cellules cancéreuses**. Cette technologie existe maintenant depuis une vingtaine d'année, et sert par exemple :

- à traiter des leucémies, à l'aide de l'yttrium 90 (Zevalin).

III-3-2- Selon le mécanisme d'action

Les médicaments radiopharmaceutiques peuvent être classés en fonction de leur mode de localisation :

- passive (diffusion, dilution isotopique, blocage dans les capillaires, séquestration cellulaire ou phagocytose) ou
 - active (voie métabolique, captation métabolique, ligand de récepteur, anticorps).
- [27]

*IV - Troisième partie :
aspects réglementaires
des médicaments
radiopharmaceutiques*

IV-1- CONTEXTE RÉGLEMENTAIRE MAROCAIN

La réglementation relative à l'utilisation des sources de Rayonnement ionisant (radioprotection) est un ensemble des moyens destinés à protéger les individus contre les dangers des rayonnements ionisants tout en permettant leur utilisation.

La radioprotection a pour principaux objectifs la mise en place de moyens de *contrôle* et de surveillance des risques, de moyens de *prévention* de façon à limiter l'exposition, mais également de moyens d'*action* en cas d'incident ou d'accident.

Les réglementations existant dans plusieurs pays proviennent de recommandations, règlements et directives des plusieurs organismes internationales, comme montré par le figure ci-dessous.

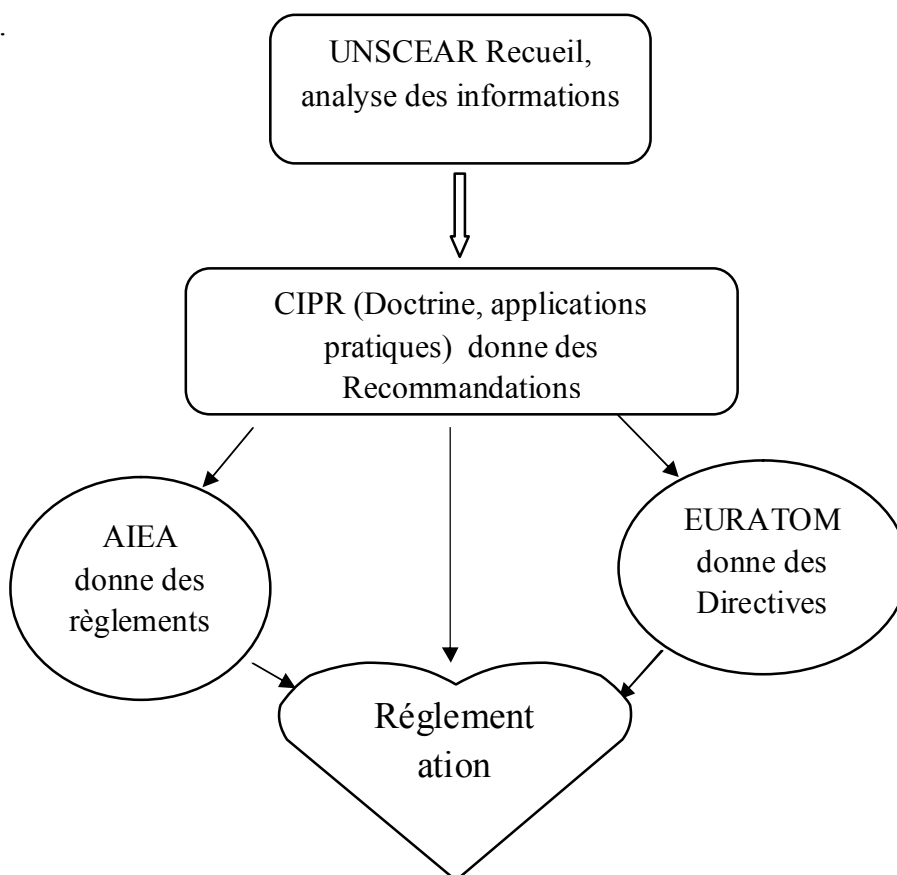


Figure 10: Origine des réglementations nationales [10]

Les radiopharmaceutiques sont doublement soumis aux contraintes réglementaires, l'une concerne leur nature radioactive et demeurent par conséquent soumis à la réglementation relative à la protection contre les rayonnements ionisants, la seconde étant liée à leurs nature médicamenteuse et restent donc soumis aux dispositions réglementaires de la loi 17-04.

IV-1-1- Réglementation relative à l'utilisation des sources de Rayonnements ionisants (Dispositif réglementaire concernant la radioprotection).

Comme rappelé dans la figure N°10, ci-dessus, l'ensemble des réglementations nationales des pays s'inspirent de la réglementation internationale.

La radioprotection s'adresse aussi bien aux travailleurs qu'au public (patients et à leur entourage) ainsi qu'à l'environnement.

IV-1-1-1- Travailleurs

Les expositions professionnelles individuelles et collectives doivent être maintenues aussi basses qu'il est raisonnablement possible. L'ensemble des matériels, des procédés et l'organisation du travail doivent être conçus dans ce but et doivent être révisés périodiquement selon une fréquence qui est en fonction du niveau d'exposition aux différents postes de travail.

Toutes ces limites sont fixées par voies réglementaires, selon le décret n° 2-97-30.

Champ d'application de décret n° 2-97-30 pour les travailleurs [14]

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

IV-1-1-1-1- Catégories des travailleurs:

Article 2 : Les établissements exerçant l'une ou plusieurs des activités visées à l'article premier de la loi n° 005-71 [29] susvisée sont répartis en deux catégories définies ci-après :

a) Catégorie 1

Les établissements utilisant les installations nucléaires suivantes :

- Les accélérateurs de particules dont l'énergie est supérieure ou égale à 300 millions électronvolts ;
- Les irradiateurs au cobalt 60 dont l'activité de la source est supérieure ou égale à 100000 curies (3700 téraBecquerels) ;
- Les assemblages critiques et les réacteurs nucléaires, à l'exception de ceux utilisés à des fins de transport ;
- Toute installation du cycle du combustible nucléaire, c'est-à-dire les établissements destinés à la préparation, au traitement, à la fabrication ou à la transformation de substances radioactives, à la fabrication ou retraitement du combustible nucléaire, au stockage, au conditionnement ou au traitement des déchets radioactifs.

Font partie de l'installation nucléaire tous les terrains, bâtiments et équipements reliés ou associés aux dits irradiateurs accélérateurs, assemblages, réacteurs ou installations et situés à l'intérieur du site de l'installation nucléaire.

b) Catégorie II :

Classe 1 :

- Les établissements utilisant les accélérateurs de particules (à l'exclusion des microscopes électroniques et des générateurs de rayons X) dont l'énergie est inférieure à 300 millions électronvolts ;

Classe II :

- Les établissements s'occupant de la collecte, du traitement, du conditionnement, d'emballage, de transport et du stockage des déchets radioactifs naturels ou artificiels à l'exception de ceux visés au troisième alinéa de la catégorie 1 du présent article ;

IV-1-1-1-2- Conditions de radioexposition

Article 6 : Pour les besoins de la radioprotection, on définit deux circonstances distinctes d'exposition aux rayonnements ionisants :

- Circonstances dans lesquelles la radioexposition est prévue et peut être limitée par le contrôle de la source elle-même, par l'application du système de limitation des doses défini par la suite du présent titre, et par toute autre mesure de radioprotection. De telles circonstances constituent des **conditions normales** de radioexposition auxquelles s'appliquent les dispositions du présent décret.
- Circonstances dans lesquelles la radioexposition échappe à tout contrôle et ne peut être limitée que par des mesures correctives. De telles circonstances constituent des **conditions anormales** de radioexposition.

A- Circonstances dans lesquelles la radioexposition est prévue et peut être limitée

a) Application de principes généraux de radioprotection

Article 7 :

Les doses d'exposition dues à des sources ou à des pratiques impliquant l'exposition aux rayonnements ionisants doivent faire l'objet d'un système de limitation qui doit inclure les principes de justification et d'optimisation définis aux articles 8, 9 et 10 ci-dessous.

Article 8 :

Le **principe de justification** n'exige qu'aucune pratique impliquant une exposition à des rayonnements ionisants ne puisse être autorisée si son application ne produit pas un avantage net positif.

Article 9 :

Le **principe d'optimisation** implique que l'irradiation des personnes et le nombre des personnes exposées aux rayonnements ionisants doivent être aussi réduits que possible.

Article 10 :

Dans tous les cas, les **doses d'exposition reçues doivent être inférieures aux limites visées** au titre III du présent décret.

b) Définition des limites de doses équivalentes annuelles (titre III)

Article 11 :

Sous réserve des dispositions du titre VII du présent décret les limites de doses équivalentes définies ci-après ne s'appliquent pas aux doses dues à des radioexpositions médicales ou au rayonnement naturel.

Article 12 :

Il est défini trois catégories de limites de radioexposition :

- a) Les limites de doses primaires ;
- b) Les limites secondaires ;
- c) Les limites dérivées.

Les limites secondaires et dérivées sont fixées par arrêté du ministre de la santé publique.

Lorsque les limites de dose primaires sont exprimées en dose efficace, elles s'appliquent à la somme des doses efficaces résultant des radioexpositions externes pendant une année et aux doses efficaces engagées pour la durée de vie résultant de l'absorption de radionucléides pendant l'année en question.

Dans le cas des travailleurs, la durée retenue pour cette évaluation est de 50 ans.

Tableau 2 : Limites annuelles de dose des travailleurs professionnellement exposés, en 2 catégories, A et B et des limites pour les personnes du public.

	Catégorie A Risque de recevoir $E/\text{an} > 6\text{mSv}$	Catégorie B Risque de ne pas dépasser E/an de 6mSv	Public
$E = E_{\text{ext}} + E_{\text{int}}$ (msv)	20	6	1
H peau (1 cm^2) (msv)	500	150	50
H mains et extrémités (msv)	500	150	50
H cristallin (msv)	150	45	15

c) Les limites pour les différentes catégories de travailleurs exposés

i) Travailleurs exposés

Article 13 :

Aucun travailleur de moins de 18 ans révolus ne doit pas être affecté à un poste de travail qui l'expose aux rayonnements ionisants.

Article 14 :

L'exposition professionnelle de tout travailleur ne doit pas dépasser les limites ci-après :

- a) dose efficace de 20mSv par an en moyenne sur cinq années consécutives ;
- b) dose efficace de 50mSv en une seule année ;
- c) dose équivalente au cristallin de 150mSv en un an ;
- d) dose équivalente aux extrémités (mains, pieds) ou la peau de 500mSv en un an.

Article 15 :

Dans le cas des femmes en âge de procréer, toute radioexposition doit être répartie aussi uniformément que possible dans le temps. Toute femme qui allaite ne peut être affectée ou maintenue à un poste de travail comportant un risque d'incorporation de radionucléides.

Toute femme reconnue enceinte ne peut travailler dans les conditions de travail A définies à l'article 31 ci-dessous. L'exposition de la femme enceinte dans le cadre de son emploi doit être la plus faible qu'il est raisonnablement possible d'obtenir.

Article 16 :

Le respect des limites annuelles de doses efficaces et de ses équivalentes fixées à l'article 14 ci-dessus peut être vérifié par référence, aux limites annuelles d'incorporation de radionucléides et aux limites dérivées qui sont fixées par arrêté du ministre de la santé publique.

ii) Les étudiants et apprentis

Article 17 :

Dans le cas des étudiants qui suivent un enseignement spécialisé ayant trait aux rayonnements ionisants et à leurs applications, les limites de doses doivent être égales aux limites prévues pour l'exposition professionnelle.

Peuvent être exposés dans les conditions de travail B définies à l'article 31 ci-dessous.

Seuls ceux âgés de plus de 18 ans peuvent être exposés dans des conditions de travail définies audit article.

Article 18 :

La protection des étudiants et apprentis visés à l'article 17 doit être assurée de la même façon que pour les travailleurs subissant une radioexposition professionnelle.

En outre, une surveillance radiologique conformément aux normes de la radioprotection et une surveillance médicale individuelle doivent être établie dans tous les cas.

B- Radioexposition exceptionnelle concertée

Article 19 :

La radioexposition exceptionnelle concertée est soumise aux restrictions suivantes :

- a) Seuls les travailleurs ayant donné leur accord et appartenant à la catégorie A définie à l'article 31 ci-dessous peuvent être soumis à une radioexposition exceptionnelle concertée.
- b) Toute radioexposition exceptionnelle concertée doit faire l'objet d'une autorisation à caractère exceptionnel, dans des conditions normales de travail, et seulement lorsqu'une telle exposition ne peut être évitée par le recours à d'autres alternatives.

Les modalités de l'autorisation pour une exposition exceptionnelle concertée seront fixées par le chef de l'établissement en liaison avec le médecin de travail.

Ces modalités doivent être approuvées par le ministre de la santé publique,

c) Les doses résultantes d'une radioexposition exceptionnelle concertée ne doivent pas dépasser:

- en une seule fois, le double de l'une des limites annuelles fixées à l'article 14 ci-dessus
- pendant la durée de vie, cinq fois les limites annuelles fixées à l'article 14 précité,

d) Les travailleurs impliqués doivent être informés au préalable des risques et des précautions à prendre pour maintenir la radioexposition au niveau le plus bas possible au cours de l'opération envisagée ;

e) Les radioexpositions exceptionnelles concertées ne peuvent concerner :

- les femmes en âge de procréer;
- les travailleurs présentant une inaptitude médicale pour l'opération envisagée ;
- les travailleurs ayant subi auparavant des expositions anormales entraînant des doses dépassant cinq fois l'une des limites annuelles fixées à l'article 14 précité ;
- les travailleurs ayant subi, dans les douze mois qui précèdent, une exposition ayant entraînée une exposition supérieure à l'une des limites annuelles visées l'article 14 ci-dessus ;

f) Tout, travailleur soumis à une radioexposition exceptionnelle concertée doit être informé, par le médecin de travail de son établissement, des doses qu'il a reçues.

Article 20 :

La participation à une radioexposition exceptionnelle concertée sera considérée comme correspondant aux conditions de travail A définies à l'article 31 ci-dessous. Les résultants d'une radioexposition exceptionnelle concertée doivent être enregistrés avec celles résultant des radioexpositions annuelles.

C- Circonstances dans lesquelles la radioexposition échappe à tout contrôle et ne peut être limitée (radioexposition accidentelle ou due aux situations d'urgence)

Article 24 :

Le ministre de la santé publique, les ministres chargés de l'intérieur, de l'énergie et de l'emploi, établissent par arrêté conjoint, **un plan d'intervention** pour toute activité pouvant conduire à une radioexposition accidentelle des travailleurs ou des personnes du public ou à une situation d'urgence radiologique. Ce plan sera mis à jour périodiquement et mis à l'épreuve de temps à autre pour en vérifier l'efficacité.

Article 25 :

Toute dose ou incorporation de radionucléides résultant d'une situation anormale ou accidentelle doit :

- être enregistrée et clairement distinguée de la radioexposition normale ;
- faire l'objet d'une enquête spéciale dont les résultats seront portés par le ministère de la santé publique à la connaissance de l'exploitant de l'établissement concerné.

Si cette dose ou cette incorporation dépasse le double des limites annuelles prévues à l'article 14 ci-dessus pour les travailleurs exposés, ces derniers doivent faire l'objet d'un examen médical approprié.

IV-1-1-1-3- Principe fondamentaux de la surveillance de la santé des travailleurs

A) Mesures d'ordre administratif

Article 26 :

Il appartient à l'exploitant de l'établissement d'assurer la protection contre les rayonnements ionisants des personnes travaillant à l'intérieur de l'établissement.

Il lui appartient également de prendre toutes mesures pour que les personnes du public se trouvant à l'extérieur de l'établissement ne reçoivent pas, du fait des activités de l'établissement en fonctionnement normal, des doses supérieures à celles qui sont visées à l'article 21 ci-dessus.

L'exploitant ou la personne désignée par lui à cet effet, doit justifier d'une qualification dans ce domaine.

Article 27:

L'exploitant doit disposer du matériel et du personnel compétent nécessaires à la radioprotection.

Il est tenu également, en fonction de l'importance du risque, d'assurer la formation en radioprotection du personnel et de prendre toute mesure de nature à restreindre la radioexposition, conformément aux normes de limitation de doses prévues par le présent décret et par ses arrêtés d'application, ainsi que la surveillance physique et médicale et la mise en place d'un système d'enregistrement des résultats.

Article 28 :

Tout travailleur susceptible d'être exposé aux rayonnements ionisants doit recevoir une formation adaptée à la nature du risque. La nature et la fréquence de la formation pour les différents types d'opérations doivent être approuvées par le ministre de la santé publique.

Article 29 :

L'exploitant est tenu d'établir un règlement intérieur de radioprotection applicable dans son établissement. Ce règlement comprend les niveaux de référence, les limites de doses autorisées telles qu'elles sont fixées dans le présent décret et les arrêtés pris pour son application.

B) Mesures d'ordres techniques

Article 30 :

La surveillance de la santé des travailleurs exposés aux rayonnements ionisants repose sur les principes suivants :

- a) Classification des lieux de travail en différentes zones ;
- b) Classification des travailleurs en différentes catégories.
- c) Mise en œuvre des dispositions et mesures de contrôle, afférentes à différentes zones de travail et en fonction des différentes catégories de travailleurs.

Article 31 :

Aux fins de radioprotection, les conditions de travail sont définies comme suit pour la classification des travailleurs :

- a) Les conditions de travail A, dans lesquelles les radioexpositions annuelles, dans des conditions normales de travail, pourraient dépasser les trois dixièmes des limites de doses fixées à l'article 14 ci-dessus. Les travailleurs habituellement affectés à des conditions de travail A sont classés travailleurs exposés A.

Ces travailleurs doivent faire l'objet d'une surveillance médicale spéciale et d'une évaluation individuelle des doses reçues. Cette évaluation doit reposer, sur le contrôle individuel de l'exposition externe et de la contamination interne, mais peut également être effectuée à partir de mesures indirectes, telles que la surveillance collective ;

- b) Les conditions de travail B, dans lesquelles, dans les conditions normales de travail, les radioexpositions annuelles ont peu de chance de dépasser les trois dixièmes des limites de doses fixées à l'article 14 ci-dessus.

Les travailleurs habituellement affectés à des conditions de travail B sont classés travailleurs exposés B.

C) Mesures d'ordres médicaux

Article 34 :

L'exploitant est tenu d'assurer la surveillance médicale des travailleurs exposés. Cette surveillance est basée sur les principes généraux applicables au médecin du travail et doit tenir compte des conditions passées ou existantes d'exposition à d'autres substances chimiques toxiques ou à d'autres conditions physiques impliquant un risque potentiel.

Article 35 :

Aucun travailleur ne peut être exposé aux rayonnements ionisants sans l'avis d'un médecin qualifié en médecine du travail attestant que le travailleur ne présente d'incapacité à une telle exposition.

Article 36 :

La surveillance médicale a pour but :

- a) de contrôler la santé des travailleurs
- b) d'aider à assurer dès le début, et à maintenir par la suite la compatibilité entre l'état de santé du travailleur et son travail ;
- c) de fournir les informations de base utiles en cas de radioexposition accidentelle ou de maladie professionnelle.

Article 37 :

L'exploitant est tenu de s'assurer que les examens médicaux prévus par le médecin du travail sont effectivement effectués à l'embauche, périodiquement et à la fin de l'embauche.

Article 38 :

Les travailleurs exposés aux conditions de travail A visées à l'article 31 ci-dessus doivent faire l'objet d'une surveillance médicale spéciale dont les modalités seront fixées par arrêté conjoint du ministre de la santé publique et l'autorité gouvernementale chargée de l'emploi.

L'arrêté visé à l'alinéa ci-dessus fixe également la nature des examens devant être effectués tous les six mois pour travailleurs de la catégorie A et annuellement pour ceux la catégorie B.

D) Enregistrements de résultats

Article 39 :

Le ministre de la santé publique prend toutes les dispositions nécessaires pour consigner et garder en archives, par centre national de radioprotection relevant du ministère de santé publique, pendant une durée d'au moins 20 ans après la cessation du travail :

- a) Les documents relatifs aux conditions d'exposition aux rayonnements ionisants ;
- b) Les résultats des mesures de la surveillance collective dans la mesure où ils ont servi à l'établissement des doses individuelles ;
- c) Les fiches d'exposition personnelle contenant les documents relatifs à l'évaluation individuelle de la dose ;
- d) Le cas échéant, les rapports relatifs aux circonstances et aux mesures d'intervention concernant une éventuelle radioexposition accidentelle ou une situation d'urgence radiologique.

Article 40 :

Lorsqu'un travailleur est susceptible d'être exposé aux rayonnements ionisants dans différents établissements, un système d'enregistrement des doses doit être mis en place afin de permettre de connaître les doses consécutives au travail effectué dans chaque établissement.

Tout exploitant est tenu d'utiliser et d'appliquer le système national d'enregistrement des doses défini par le ministre de la santé publique.

Les modalités d'utilisation de dosimètres individuels sont fixées par arrêté du ministre de la santé publique.

Article 41 :

La surveillance médicale doit faire l'objet d'un système d'enregistrement des résultats appropriés. Le travailleur doit être informé des conclusions de son examen médical et de son état de radioexposition.

IV-1-1-2- Personnes publiques

Selon ce même décret

Article 21 :

L'exposition des personnes du public imputable à des pratiques ne doit pas dépasser les limites qui s'appliquent aux doses moyennes estimées au groupe critique.

Ces limites sont :

- a) dose efficace de 1mSv en un an ;
- b) dans des circonstances particulières, dose efficace allant jusqu'à 5mSv en une seule année à condition que la dose moyenne sur 5 années consécutives ne dépasse pas 1mSv par an;
- c) dose équivalente au cristallin de, 15mSv en un an ;
- d) dose équivalente à la peau de 50mSv en un an.

Article 23 :

- a) Pour le calcul des doses résultant de l'incorporation de radionucléides, il sera tenu compte des paramètres biologiques et métaboliques des personnes du public, ainsi que des habitudes alimentaires, de la distribution démographique et de l'utilisation du sol qui caractérisent le groupe critique ;
- b) Lorsque le groupe critique ne comprend que des adultes, les limites annuelles d'incorporation doivent respecter les limites visées à l'article 21 ;
- c) Lorsque le groupe critique comprend des enfants, les limites annuelles d'incorporation sont fixées à un centième des valeurs visées à l'article 14 ci-dessus pour les travailleurs exposés.

Article 46 :

L'irradiation médicale est soumise à ces 2 principes de justification et d'optimisation énoncés aux articles 7, 8 et 9 ci-dessus.

Les limites de doses visées au titre 111 ne s'appliquent pas aux patients. Toutefois, le ministre de la santé publique, peut établir des limites de doses pour les cas d'utilisation de sources de rayonnements ionisants ou des substances radioactives à des fins de recherche médicale lorsque l'individu exposé ne tire pas un bénéfice direct de l'irradiation.

IV-1-1-3- Acquisition et gestion

A) Importation et détention (décret n°2-97-30) [14]

Article 48 :

L'importation, l'exportation, l'acquisition, la fabrication, la transformation, 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 deux catégories prévues à l'article 2, sont subordonnées à autorisation, à l'exception des établissements de 3^{ème} classe de la 2^{ème} catégorie.

Lorsque des substances radioactives ou sources de rayonnements ionisants en transit sur le territoire national y sont débarquées ou transbordées, elles doivent faire l'objet d'une déclaration préalable au ministère de la santé publique précisant la nature et la quantité des substances radioactives transportées par voie terrestre, aérienne, maritime ou fluviale. Elles sont entreposées et manipulées selon les directives dudit département et ne sont déplacées qu'avec son autorisation.

Article 60 :

L'importation, l'exportation, l'acquisition, la détention, l'utilisation, la transformation, la vente, le transport, le stockage, la cession et l'élimination de substances radioactives ou sources de rayonnements ionisants par un établissement de 3^{ème} classe de la deuxième catégorie doivent être déclarées au ministre de la santé publique.

Cette déclaration précise, notamment, la nature et l'implantation géographique de l'établissement, les locaux disponibles, les caractéristiques des substances radioactives ou sources de rayonnements ionisants et leur comptabilité, les caractéristiques de l'appareillage utilisé ainsi que la spécialisation du personnel qui l'utilise. Elle sera accompagnée de tous les documents s'y rapportant.

Une attestation est délivrée au déclarant par le ministre de la santé publique ou la personne déléguée par lui à cet effet.

Selon le décret n° 2-97-132 [30]

Article 5 :

L'importation des radio-isotopes sous leur forme scellée et non scellée destinés à être utilisés à des fins médicales ou dentaires est soumise à l'autorisation préalable du ministre chargé de la santé publique et n'est accordée que si le pétitionnaire s'engage à prendre toutes les mesures prescrites en matière de conditionnement, d'emballage, de transport, de stockage, d'utilisation des radio-isotopes importés et d'élimination des déchets radioactifs.

Selon le Décret n° 2-97-30 [14]

Article 61 :

Toute modification des conditions de détention ou d'utilisation de substances radioactives ou sources de rayonnements ionisants doit faire l'objet d'une nouvelle déclaration conformément aux dispositions de l'article 60 ci-dessus.

En cas de cessation définitive de détention ou d'utilisation desdites substances ou sources, une déclaration doit également être faite dans les mêmes formes.

Selon la loi 17-04 [2]

Article 69 :

Les cliniques et établissements assimilés définis à l'article 21 de la loi 10-94 relatives à l'exercice de la médecine peuvent disposer d'une réserve de médicaments pour satisfaire leurs **besoins internes spécifiques**.

La réserve de médicaments doit être placée sous la **responsabilité d'un pharmacien autorisé** à exercer sa profession conformément aux dispositions de l'article 93 ci-dessous.

Article 70 :

Le pharmacien **conventionné** avec une clinique ou un établissement assimilé conformément aux dispositions de l'article 69 ci-dessus, est considéré comme **responsable** de l'ensemble des **actes pharmaceutiques** qui y sont effectués. Il doit se conformer dans l'exercice de sa profession aux dispositions du présent code et des textes pris pour son application, ainsi qu'à la législation relative aux substances vénéneuses.

Il peut, et en cas de besoin se faire assister par un ou plusieurs préparateurs en pharmacie conformément aux dispositions de l'article 109 du présent code.

Article 72 :

Les cliniques et établissements assimilés doivent s'approvisionner directement auprès des établissements pharmaceutiques désignés à l'article 74 ci-après.

Ces établissements doivent céder les médicaments livrés aux cliniques et établissements assimilés au prix hôpital défini par voie réglementaire. Ces derniers doivent facturer les médicaments dispensés aux patients qui y sont hospitalisés dans les limites du prix précité.

B) Utilisation

Selon le Décret n° 2-97-132 [30]

Article 10 :

A compter de la publication du présent décret au Bulletin officiel, est interdit à tout médecin non spécialiste en radiothérapie l'utilisation de sources de rayonnements ionisants à des fins thérapeutiques.

Article 11 :

Seuls les médecins spécialisés en radio-isotopes ou médecine nucléaire peuvent administrer à des patients des radioéléments à des fins thérapeutiques ou de diagnostic.

Article 12 :

Tout centre de médecine nucléaire ou de radiothérapie doit disposer d'un radio-physicien chargé de suivre les problèmes de physique médicale et de radioprotection au sein de ce service.

Article 16 :

Les médecins ou chirurgiens-dentistes utilisant sources de rayonnements ionisants, quelle qu'en soit la fin médicale ou dentaire ainsi que le personnel qui les assiste porter, durant leur activité professionnelle, un appareil permettant de mesurer les doses émises de rayonnements ionisants dénommé « dosimètre » délivré et contrôlé par le ministère chargé de la santé publique.

Le défaut du port du dosimètre ou le refus d'en laisser le contrôle par les agents du ministère chargé de la santé publique dûment habilité à cet effet fait l'objet d'un procès-verbal transmis au ministre chargé de la santé publique.

Au vu du dit procès-verbal, le ministre chargé de la santé publique adresse une mise en demeure à l'intéressé l'invitant à se conformer aux prescriptions du présent décret.

En cas de non respect de ces injonctions ou de récidive, le ministre chargé de la santé publique transmet le procès-verbal à la diction compétente et ce en application des dispositions de l'article 4 de la loi précitée n° 005-71 du 21 chaabane 1391 octobre 1971).

IV-1-1-4- Transport

Règlement de transport [31]

En absence d'une législation nationale sur le transport de la matière radioactive, le règlement de transport élaboré par l'AIEA n'a pas en lui-même force de loi mais ces prescriptions sont adoptées pour transporter les déchets radioactifs puisque ce règlement est à la base de la plus part des législations partout dans le monde.

Le rôle de Centre National de Radioprotection :

- Le contrôle de la conformité avec le règlement de transport se fait par le CNRP ;
- Le transport se fait dans un véhicule homologué par le CNRP avec le matériel nécessaire pour assurer la sûreté des colis de déchets radioactifs lors du transport ;
- Le transport ne peut avoir lieu qu'à l'obtention d'une autorisation de transport officielle délivrée par le CNRP.

IV-1-1-5- Gestion de déchets

A) Procédés de stockage et d'évacuation des effluents et des déchets radioactifs :

Selon le Décret n° 2-97-132 [30]

Article 13 :

Les effluents radioactifs gazeux et liquides ne peuvent, en aucun cas, être évacués sans un contrôle préalable dont les résultats sont inscrits sur un registre contrôlé par le Centre national de radioprotection. Ce registre, constamment tenu à jour, doit être présenté à toute

réquisition des autorités de santé. Une feuille trimestrielle extraite de ce registre doit, après signature du titulaire de l'autorisation, être envoyée au centre national de radioprotection.

Article 14 :

Les effluents gazeux ne doivent, en aucun cas, dépasser l'activité volumique de 4 becquerels (108 picocuries) par mètre cube. Ils doivent être rejetés par une cheminée d'évacuation unique de section et de hauteur suffisantes, disposée de façon à éviter tout recyclage et équipée d'un dispositif permettant l'enregistrement de l'activité. Ces enregistrements sont à conserver pendant au moins 5 ans dans les archives.

Article 15 :

Les effluents liquides sont dirigés par des canalisations spécialisées dans deux cuves de stockage présentant les garanties d'étanchéité nécessaire et dont la capacité totale permet au moins le stockage des effluents en une année. L'évacuation des cuves de stockage des effluents liquides ne peut intervenir que si l'activité volumique est inférieure à 7 becquerels (189 picocuries) par litre, et par une canalisation étanche et accessible aboutissant directement à un cours d'eau ou un émissaire de débit minimal de 5 mètres cubes par seconde, ou grâce à un dispositif présentant des garanties équivalentes.

Article 16 :

L'installation doit disposer, pour le stockage des déchets radioactifs en attente d'enlèvement, d'une aire de stockage extérieure d'au moins 20 mètres carrés, couverte, clôturée et réglementairement balisée, comportant:

- Une zone affectée aux déchets radioactifs mis en fûts appropriés.
- Une zone aux déchets radioactifs liquides conservés en récipients appropriés.

Cette aire doit comporter un drainage de sécurité vers les cuves de stockage dans les conditions définies ci-dessus.

B) De l'autorisation de rejets des effluents radioactifs liquides ou gazeux :

Selon le Décret n° 2-97-30 [14]

Article 43 :

Est soumis à une autorisation préalable tout rejet de substances radioactives dans l'environnement à des niveaux supérieurs aux limites d'exemption qui seront fixées par arrêté conjoint du ministre de la santé publique et des autorités gouvernementales chargées de l'énergie, de l'agriculture, de l'équipement et de l'environnement.

Cette autorisation est délivrée par arrêté conjoint du ministre de la santé publique et des ministres chargés de l'énergie, de l'agriculture, de l'équipement et de l'environnement.

En matière de rejet des substances radioactives dans l'environnement, l'exploitant de l'établissement concerné est tenu d'effectuer des études pour identifier le groupe critique et les voies critiques d'exposition.

Article 44 :

Tout rejet de substances radioactives dans l'environnement, doit faire l'objet d'une surveillance au point d'émission par l'exploitant de l'établissement concerné.

Une surveillance radiologique de l'environnement, adaptée à la nature des opérations, doit être effectuée par le dit exploitant. Les mesures du niveau de la radioactivité ambiante doivent être enregistrées et maintenues à jour sous sa responsabilité. Les résultats enregistrés doivent être communiqués au centre national de radioprotection précité.

Article 45 :

Les documents relatifs aux mesures d'irradiation externe et de contamination interne ainsi que les résultats de l'évaluation des doses reçues par des personnes du public et de la surveillance de l'environnement doivent être transmis au centre national de radioprotection précité.

Selon le Décret n° 2-97-132 [30]

Article 9 : la demande d'autorisation des rejets des effluents radioactifs liquides ou gazeux doit être adressée au ministre chargé de l'énergie, accompagnée d'un document donnant des renseignements sur les systèmes prévus pour le traitement des effluents radioactifs liquides et gazeux afin de maintenir la quantité et la concentration des rejets radioactifs dans les limites prescrites.

Cette demande doit être appuyée d'une étude détaillée comportant tous les renseignements possibles concernant la nature; l'importance et les modalités de ces rejets liés au fonctionnement normal de l'installation envisagée.

Selon le Code de l'environnement [32]

Art.45.- Est interdite la circulation sans autorisation de l'administration de toutes les substances nocives et dangereuses.

Leur utilisation est soumise au contrôle et au suivi de l'administration du fait de leur toxicité, de leur radioactivité ou de leur concentration présentant une menace pour les écosystèmes biologiques lorsqu'elles sont rejetées dans le milieu naturel.

Art.46.- Des dispositions législatives et réglementaires fixent notamment :

- la liste des substances nocives et dangereuses dont le rejet dans le milieu naturel est interdit ou soumis à autorisation préalable ou à déclaration de l'administration ;
- la liste des substances nocives et dangereuses dont le transport sur le territoire national ou à travers ses frontières est interdit ou soumis à autorisation préalable ou à déclaration de l'administration ;
- les conditions, les modes de conditionnement et de stockage, l'itinéraire et les dates de transport de ces substances.

IV-1-2- Dispositions réglementaires pharmaceutiques (loi 17-04 principaux éléments)

IV-1-2-1- Etablissements et Sociétés pharmaceutiques

IV-1-2-1-1- Définition

Selon la loi 17-04 [2], de part leur nature, les radiopharmaceutiques qui sont des médicaments sont concernés par les dispositions réglementaires appliquées à tous les médicaments.

Article 19 : La fabrication, l'importation, l'exportation et la vente en gros des médicaments, ne peuvent être effectuées que par les établissements pharmaceutiques industriels définis au 2^e alinéa de l'article 74 de la présente loi.

Les grossistes répartiteurs peuvent exporter des médicaments, après accord de l'établissement pharmaceutique industriel titulaire de l'AMM.

Selon l'article 74 :

Les établissements pharmaceutiques comprennent les établissements pharmaceutiques industriels et les établissements pharmaceutiques grossistes répartiteurs.

L'établissement pharmaceutique industriel se définit selon cet article comme tout établissement disposant d'un site de fabrication et effectuant les opérations de fabrication, d'importation, d'exportation et de vente en gros des médicaments et, le cas échéant, la distribution en gros.

L'établissement pharmaceutique grossiste répartiteur est tout établissement exerçant les activités liées à l'achat, à la détention et à la distribution en gros des médicaments aux officines de pharmacie et aux réserves de médicaments dans les cliniques.

IV-1-2-1-2- Création des établissements pharmaceutiques

A) Aspect Pharmaceutique

Selon la loi 17-04

Article 75 :

Tout projet de création d'un établissement pharmaceutique est subordonné à l'octroi d'une autorisation préalable accordée par l'administration après avis du conseil national de l'ordre des pharmaciens.

A cet effet, le ou les membres fondateurs de l'établissement pharmaceutique doivent présenter à l'administration, aux fins d'approbation préalable du projet, un dossier précisant le lieu d'implantation et les modalités d'exploitation de l'établissement, l'identité et les qualités du pharmacien responsable et éventuellement des pharmaciens délégués et des pharmaciens assistants.

L'autorisation préalable du projet de création d'un établissement pharmaceutique est accordée en considération de la qualité des installations et des équipements, ainsi que des qualifications de son personnel conformément aux normes techniques édictées par l'administration après avis du conseil national de l'Ordre des pharmaciens.

Les modalités de constitution et de dépôt du dossier de demande de création d'un établissement pharmaceutique ainsi que les délais de délivrance de l'autorisation prévue à l'alinéa précédent sont définis par voie réglementaire.

Article 76 :

L'entrée en fonctionnement de l'établissement pharmaceutique concerné est subordonnée à l'obtention de l'autorisation définitive d'ouverture.

L'autorisation définitive d'ouverture de l'établissement pharmaceutique est délivrée par l'administration au vu :

- de l'autorisation d'approbation préalable ;

- du procès-verbal de la visite de conformité ;
- du contrat d'engagement du pharmacien responsable.

La visite de conformité est effectuée par les inspecteurs de la pharmacie. Elle a pour objet de s'assurer de la conformité de l'établissement réalisé au projet présenté et accepté par l'administration ou éventuellement modifié à sa demande.

L'autorisation définitive d'ouverture de l'établissement est délivrée au pharmacien propriétaire de celui-ci ou, en cas de société, au représentant légal. Elle est limitée à l'activité objet de l'autorisation d'approbation préalable.

Articles 75 et 76 définissent les conditions de création d'un établissement pharmaceutique en deux temps à savoir une autorisation préalable du projet accordée par l'administration après avis du CNOP (sur dossier) et autorisation définitive d'ouverture après inspection pharmaceutique.

Les modalités de constitution et de dépôt du dossier de demande de création d'un établissement pharmaceutique ainsi que les délais de délivrance de l'autorisation prévue à l'alinéa précédent sont définis par Le Décret n° 2-07-1064 du 5 regeb 1429 (9 juillet 2008) relatif à l'exercice de la pharmacie, à la création et à l'ouverture des officines et des établissements pharmaceutiques.

Article 77 :

Lorsqu'un établissement pharmaceutique industriel comprend deux ou plusieurs sites de fabrication et/ou de stockage, l'autorisation indique le lieu d'implantation de chaque site.

Article 78 :

Si l'établissement ne fonctionne pas dans l'année qui suit la notification de l'autorisation définitive, cette dernière devient caduque.

(Articles 77 et 78 précisent que chaque lieu d'implantation des sites de fabrication et/ou de stockage doit être mentionné sur l'autorisation, et que l'établissement doit être opérationnel dans l'année qui suit l'obtention de la notification de l'autorisation définitive. Dépassé ce délai, l'autorisation devient caduque).

Article 79 :

Tout projet d'extension ou projet de modification des locaux ou des sites figurant dans l'autorisation définitive visée à l'article 76 ci-dessus doit être déclaré à l'administration.

L'administration s'assure, au moyen d'inspections, du respect des dispositions de la présente loi notamment des normes techniques visées au 3ème alinéa de l'article 75 ci-dessus. Elle notifie son approbation dans un délai de soixante jours francs à compter de la date de réception de la déclaration.

Toutefois, s'il est constaté que les modifications proposées ne sont pas conformes aux dispositions précitées, l'administration s'oppose à leur réalisation par lettre motivée, notifiée au titulaire de l'autorisation définitive. Le silence de l'administration après l'expiration du délai précité vaut approbation.

Tout transfert des locaux de fabrication et/ou de stockage en dehors du ou des site(s) figurant dans l'autorisation définitive visée à l'article 76 ci-dessus et toute création de nouveau(x) site(s) doivent faire l'objet d'une autorisation délivrée conformément aux dispositions des articles 75 et 76 ci-dessus.

Article 79 est sans équivoque quand il s'agit de tout projet d'extension ou de modification des locaux, voire les situations de tout transfert de ces locaux de fabrication et/ou de stockage, leur déclaration est obligatoire à l'administration qui s'assurera de leurs conformités dans le respect des dispositions de la loi à savoir les normes techniques via une inspection pharmaceutique.

L'administration est habilitée s'elle constate des infractions quant au respect des normes à s'opposer à la réalisation des modifications des locaux. Et il est précisé que le silence de l'administration après l'expiration du délai précité vaut approbation.

Article 85:

Conseil d'administration:

L'établissement pharmaceutique industriel peut appartenir à une personne physique ou à une société dans les conditions suivantes:

1. Si l'établissement appartient à une personne physique, le propriétaire doit être pharmacien dûment autorisé en qualité de pharmacien responsable;
2. Si l'établissement appartient à une société, celle-ci doit être de droit marocain et comporter, en tant que pharmacien responsable et selon la forme qu'elle revêt, soit un des directeurs généraux, ou soit un des gérants.

Les directeurs techniques et les directeurs commerciaux exerçant dans les établissements pharmaceutiques industriels doivent être des pharmaciens dûment autorisés. La définition de leurs fonctions techniques est fixée par l'administration après avis du conseil national de l'Ordre des pharmaciens.

Article 86 : Lorsqu'un établissement pharmaceutique industriel comprend deux ou plusieurs sites de fabrication et/ou de stockage, chacun d'eux est placé sous la direction technique d'un pharmacien délégué à l'exception du site où siège le pharmacien responsable. Le pharmacien délégué est responsable de l'application, dans le site, des dispositions légales solidairement avec le pharmacien responsable de l'établissement.

Article 89 : Les établissements pharmaceutiques industriels peuvent déléguer des opérations de fabrication, de contrôle, de conditionnement, de stockage, de vente et/ou de distribution à un autre établissement pharmaceutique industriel ou à un établissement pharmaceutique grossiste répartiteur, chacun selon ses compétences sur la base d'un cahier de charge sous forme de contrat dont les clauses techniques doivent être visées par le Conseil national de l'Ordre des pharmaciens qui s'assure du respect des dispositions de la présente loi et des textes pris pour son application.

Un établissement pharmaceutique grossiste répartiteur ne peut se spécialiser dans la distribution d'une seule ou plusieurs spécialités pharmaceutiques propres à un seul établissement pharmaceutique.

Les parties concernées doivent en aviser l'administration.

B) Aspect Radioactif

Selon le décret n° 2-97-30 [14] ;

Article 51 : Conditions d'octroi de l'autorisation de création.

Les autorisations doivent faire l'objet d'une demande adressée au ministre de la santé publique accompagnée d'un dossier contenant les renseignements et documents se rapportant au :

- statut juridique de l'établissement ;
- qualité du demandeur ;
- expérience et compétence du personnel utilisateur ;
- opérations envisagées ;
- les caractéristiques techniques des locaux ou espaces destinés à l'utilisation des équipements, leur environnement intérieur et, si nécessaire extérieur ;
- les caractéristiques techniques des substances radioactives ou des appareils d'irradiation ;
- les caractéristiques techniques des équipements de protection ;
- les dispositions assurant, au cours de ces opérations le respect des règles de sécurité et, en particulier, celui des règles de radioprotection ;
- le cas échéant, les dispositions prises pour assurer le respect de la réglementation relative à l'élimination des déchets radioactifs.

Le ministre de la santé publique peut exiger tout autre document ou renseignement jugé nécessaire.

Article 53 :

Les autorisations sont accordées aux établissements qui remplissent les conditions requises en matière de radioprotection relatives :

- à la qualification des utilisateurs responsables ;
- aux locaux destinés au stockage et à l'utilisation des sources de rayonnements ionisants ;
- aux équipements de protection des travailleurs exposés ;
- aux équipements de détection et de mesures des rayonnements ionisants ;
- à la sécurité ces travailleurs ;
- à la surveillance médicale ;
- à la surveillance dosimétrique ;
- aux moyens de transport.

Article 54 :

L'autorisation précise la nature, la quantité, les caractéristiques techniques et les conditions d'utilisation des sources des rayonnements ionisants, de l'appareillage ou des substances radioactives, ainsi que le pays d'origine et le fournisseur. Elle précise également les conditions de fonctionnement de l'installation.

Article 55 :

Toute autorisation peut être limitée à une substance ou à une source de rayonnements ionisants déterminée, ou limitée ce qui concerne la nature et l'objet de l'activité autorisée.

Toute autorisation peut être limitée en ce qui concerne sa validité et peut être renouvelée aux mêmes conditions et selon la même procédure que celles prévues pour son octroi initial.

Outre les conditions prescrites par le présent décret toute autorisation peut être assujettie à des conditions particulières que le ministre de la santé publique juge utile d'imposer. Ces conditions peuvent être modifiées, complétées ou supprimées.

Nul ne peut utiliser une substance radioactive ou source rayonnements ionisants à des fins autres que celles qui sont spécifiées dans l'autorisation qui lui a été délivrée.

Article 56 :

Le ministre de la santé publique instruit la demande d'autorisation dans un délai de deux mois à compter de la réception du dossier complet.

Article 57 :

Les autorisations peuvent être suspendues ou révoquées à tout moment selon la procédure prévue pour leur octroi. La décision en sera motivée.

Le retrait d'une autorisation ne peut être prononcé que si l'intérêt de la protection des travailleurs ou de la santé publique est mis en question, ou pour violation grave des dispositions du présent décret et des textes pris pour son application.

Article 58 :

Le ministre de la santé publique peut, pour des motifs d'urgence, suspendre pour la durée qu'il juge nécessaire une autorisation si son titulaire :

- a) l'a obtenue en faisant une déclaration frauduleuse ou inexacte ;
- b) a commis une infraction grave aux dispositions du présent décret ou des textes pris pour son application ou aux conditions particulières fixées dans l'autorisation ;
- c) est empêché d'exercer l'activité autorisée par suite d'une incapacité ou pour toute autre raison ;
- d) pour une raison quelconque, n'est plus qualifié pour avoir droit à l'autorisation accordée.

Article 59 :

La demande de renouvellement d'une autorisation venant à expiration doit être présentée au plus tard trois mois avant sa date d'expiration.

Le renouvellement peut être accordé par avance et, sauf invalidation antérieure, il prend effet à la date d'expiration de l'autorisation en cours.

Lorsqu'une demande de renouvellement est dûment présentée conformément au présent article et qu'il n'a pas été statué à son sujet avant la date d'expiration de l'autorisation, celle-ci reste jusqu'à ce que la demande ait fait l'objet d'une décision du ministre de la santé publique.

IV-1-2-1-3- Production

A) Aspect Pharmaceutique

Selon la loi 17-04

Article 20 :

La fabrication de tout médicament doit être effectuée dans le respect des règles de bonnes pratiques de fabrication et de distribution édictées par l'administration après avis du Conseil national de l'Ordre des pharmaciens.

Chaque lot de médicament produit est soumis avant sa commercialisation par l'établissement pharmaceutique l'ayant fabriqué à des analyses de conformité pour s'assurer de la qualité du dit lot et attester qu'il est propre à la consommation.

Article 80 :

Les établissements pharmaceutiques doivent fonctionner dans des conditions offrant toutes les garanties pour la santé publique et la préservation de l'environnement conformément aux textes législatifs et réglementaires en vigueur.

Ils doivent se conformer aux règles de bonnes pratiques de fabrication et de distribution des médicaments telles qu'elles sont définies par l'administration après avis du conseil national de l'Ordre des pharmaciens et posséder notamment :

- des locaux individualisés aménagés, agencés et entretenus en fonction des opérations pharmaceutiques qui y sont effectuées ;
- les ressources humaines compétentes ;
- le matériel et les moyens nécessaires à l'exercice de leurs activités.

Article 81 :

Les dispositions de la loi n° 15-95 formant code de commerce, promulguée par le dahir n° 1-96-83 du 15 rabii I 1417 (1er août 1996) s'appliquent aux établissements pharmaceutiques définis à l'article 74 ci-dessus dans la mesure où elles ne sont pas contraires à celles de la présente loi.

Le fonctionnement des établissements pharmaceutiques doit obéir et se conformer aux règles de bonnes pratiques de fabrication et de distribution des médicaments permettant des garanties pour la santé publique et la préservation de l'environnement

Aussi, comme mentionné dans l'article 81, les établissements pharmaceutiques sont soumis aux dispositions de la loi n° 15-95 formant code de commerce, promulguée par le dahir n° 1-96-83 du 15 rabii I 1417 (1er août 1996).

Article 118 :

Les pharmaciens responsables des établissements pharmaceutiques industriels doivent pouvoir justifier, à tout moment, que tous les produits qu'ils utilisent, préparent, importent, exportent et distribuent sont conformes aux caractéristiques auxquelles ils doivent répondre telles qu'elles ressortent du dossier de l'autorisation de mise sur le marché et que ces produits ont fait l'objet des contrôles nécessaires.

Ils sont tenus de réévaluer et, si nécessaire, de modifier leurs méthodes de fabrication et de contrôle en fonction des progrès scientifiques et techniques, sous réserve de l'approbation de l'administration.

Ils doivent également veiller à ce que toutes les opérations de fabrication, d'importation, de détention et de distribution en gros des médicaments soient menées dans le **respect des bonnes pratiques de fabrication (B.P.F)** et de **distribution (B.P.D)** visées à l'article 20 ci-dessus.

Ces bonnes pratiques de fabrication des médicaments constituent un des éléments de l'assurance qualité, elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi et requises par l'autorisation de mise sur le marché.

Le guide des B.P.F définit l'assurance qualité comme étant un large concept qui couvre tout ce qui peut individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour l'assurance que les médicaments fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés.

Ces principes sont souvent résumés autour des "5M"

- Matériel (identifié, entretenu, nettoyé, qualifié...)
- Méthode (disponibles détaillées précises, vérifiées, validées, auditées...)
- Main-d'œuvre (formée et habilitée au poste de travail, compétent et motivé)
- Matières (identifiées, contrôlées...)
- Milieu (infrastructures de production qualifiées, locaux et équipements appropriés.)

B) Aspect Radioactif

Selon le décret n° 2-94-666 [33]

a) Autorisation des essais de mise en service :

Article 11 :

L'autorisation des essais de mise en service n'est accordée qu'après qu'il ait été vérifié que les conditions fixées par l'autorisation de construction et par l'autorisation des rejets des effluents radioactifs ont été respectées.

Article 12 :

La demande d'autorisation des essais de mise en service doit être adressée au ministre chargé de l'énergie, accompagnée du rapport provisoire d'analyse de sûreté qui complète et met à jour le rapport préliminaire d'analyse de sûreté visé à l'article 7 ci-dessus.

Le dit rapport provisoire doit contenir les informations mises à jour et complétées, portant notamment sur :

- la conception de l'installation nucléaire et les procédures de conduite de ladite installation ;
- l'étude de l'installation telle que construite ;
- l'analyse des accidents hypothétiques et l'aptitude des systèmes de sûreté à en limiter les conséquences.

Des informations détaillées doivent être fournies notamment sur :

- les conditions de manutention et de stockage du combustible nucléaire ;
- le programme d'essais de mise en service ;
- les systèmes d'arrêt d'urgence ;
- les limites et conditions d'exploitation au cours des essais de mise en service ;
- les instructions et procédures de conduite de l'installation, les systèmes de comptes-rendus et de notification des documents relatifs aux opérations de conduite de l'installation ;
- l'organisation de la protection radiologique, les systèmes de surveillance et la fourniture de services médicaux appropriés ;
- les dispositions prises pour les examens de sûreté et l'inspection au cours des essais ;
- le contrôle, la manutention et le stockage des déchets radioactifs sur le site ;

- l'organisation du plan d'urgence interne,
- la structure administrative de l'organisme exploitant, les qualifications et fonctions du personnel de l'installation ;
- l'organisation et le programme d'assurance de la qualité ;
- les systèmes de comptabilité des matières nucléaires ;
- les dispositions relatives à la protection physique de l'installation et des matières nucléaires ;
- les dispositions prises en matière de responsabilité civile en cas de dommages nucléaires.

b) Autorisation d'exploitation :

Article 14 :

L'autorisation d'exploitation d'une installation nucléaire n'est accordée qu'après qu'il ait été vérifié que les conditions fixées par l'autorisation des essais de mise en service ont été respectées.

Article 15 :

La demande d'autorisation d'exploitation doit être adressée au ministre chargé de l'énergie, accompagnée du rapport définitif d'analyse de sûreté qui complète et met à jour le rapport provisoire d'analyse de sûreté visé à l'article 12 ci-dessus.

Le dit rapport définitif doit comprendre notamment :

- les résultats des essais de mise en service de l'installation nucléaire ;
- les limites et conditions d'exploitation, qui doivent tenir compte des caractéristiques finales ainsi que des résultats de mise en service de l'installation. Ces limites et conditions comprennent notamment:
 - les limites de sûreté ;

- les réglages des systèmes de sûreté ;
 - les limites et conditions pour l'exploitation normale de l'installation ;
 - les besoins en matière de surveillance de sûreté et de radioprotection, y compris l'entretien, l'inspection en service et les Sais périodiques ;
- Les programmes d'exploitation et les procédures détaillées de conduite de l'installation, à savoir :
- le démarrage, l'exploitation normale et l'arrêt ;
 - le chargement, le déchargement, la manutention et le transport du combustible nucléaire ;
 - l'entretien, les essais périodiques et l'inspection en service ;
 - les incidents et accidents de fonctionnement prévus.

IV-1-2-1-4- Monopole

Selon la loi 17-04

Article 19 : La fabrication, l'importation, l'exportation et la vente en gros des médicaments, ne peuvent être effectuées que par les établissements pharmaceutiques industriels définis au 2^e alinéa de l'article 74 de la présente loi.

Toutefois, les établissements pharmaceutiques grossistes répartiteurs peuvent exporter les médicaments à condition d'être autorisés à cet effet par l'établissement pharmaceutique industriel titulaire des autorisations de mise sur le marché.

Article 26 : La distribution en gros des médicaments ne peut être effectuée que par les établissements pharmaceutiques grossistes répartiteurs définis au 3^{ème} alinéa de l'article 74 de la présente loi.

Toutefois, les établissements pharmaceutiques industriels peuvent assurer directement la distribution des médicaments aux officines de pharmacie et aux réserves de médicaments dans les cliniques.

Les établissements pharmaceutiques industriels fabricant les gaz médicaux peuvent en assurer directement la distribution aux cliniques, aux établissements assimilés et aux officines de pharmacie.

La vente en gros des médicaments assurée par les établissements pharmaceutiques industriels.

La distribution en gros des médicaments effectuée par les établissements pharmaceutiques grossistes répartiteurs.

Vente directe par les Etablissements industriels aux officines et réserves de médicaments dans les cliniques.

Article 28 : Par dérogation aux dispositions des articles 19 et 26 de la présente loi, le Centre national de l'énergie, des sciences et des techniques nucléaires demeure habilité à effectuer des opérations de fabrication, d'importation et de commercialisation des médicaments radio pharmaceutiques définis au 9° de l'article 2 ci-dessus.

Le Centre national de l'énergie, des sciences et des techniques nucléaires doit se soumettre pour la réalisation de ces opérations à l'ensemble des dispositions prévues par la présente loi pour les établissements pharmaceutiques industriels et les textes pris pour son application.

Deuxième dérogation au monopole pharmaceutique donnée au Centre national de l'énergie, des sciences et des techniques nucléaires (articles 19 et 26) :

- pour fabriquer, importer, commercialiser des médicaments radio pharmaceutiques,
- obligation de se soumettre aux dispositions de la loi qui s'appliquent aux Etablissements Pharmaceutiques Industriels et les textes pris pour son application.

IV-1- 2-2- Spécifications de Locaux et laboratoires

IV-1-2-2-1- Introduction

Locaux de radiopharmacie où sont manipulés des radioéléments doivent être conformes aux exigences réglementaires relatives aux installations utilisant des radioéléments artificiels en sources non scellées.

Les locaux et le matériel doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à convenir au mieux aux opérations à effectuer. Leur plan, leur agencement, leur *conception* et leur utilisation doivent tendre à minimiser les risques d'erreurs et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces en vue d'éviter les contaminations, dont les contaminations croisées, le dépôt de poussières ou de saletés et, de façon générale, toute atteinte à la qualité des produits.

Selon le décret n° 2-94-666 [33]

Article 4 : La construction de toute installation nucléaire, les rejets d'effluents radioactifs liquides ou gazeux de la dite installation, ses essais de mise en service, son exploitation et sa mise à l'arrêt définitif sont soumis à autorisation, conformément aux dispositions du présent décret.

Article 5 : L'autorisation de construction est accordée par décret, sur proposition du ministre chargé de l'énergie, après avis de la commission visée à l'article 25 ci-après, de l'assemblée préfectorale ou provinciale du lieu sur lequel le requérant se propose d'implanter son installation, du ministre chargé de l'Intérieur, du ministre de la santé publique, du ministre chargé travaux publics, du ministre chargé de l'agriculture et du ministre chargé de la protection de l'environnement.

Article 7 : Demande d'autorisation de construction doit être accompagnée d'un rapport préliminaire d'analyse de sûreté qui comporte notamment :

- Un plan de situation indiquant le périmètre du site devant abriter l'installation nucléaire envisagée ;

- Les calculs et évaluations montrant qu'il a été dûment tenu compte des phénomènes naturels et des caractéristiques du site, accompagnés d'une étude d'impact destinée à démontrer que l'installation envisagée peut être construite et exploitée sans risque pour le personnel exploitant, le public et l'environnement ;
- Les renseignements sur la conception de base de l'installation envisagée et des systèmes de sûreté et de protection radiologique ainsi que les résultats de l'analyse de sûreté susceptibles d'affecter la structure, les systèmes et les composants ayant trait à la sûreté nucléaire ;
- Les renseignements sur le contrôle, la manutention et le stockage des déchets radioactifs provenant de l'installation nucléaire ;
- Les renseignements sur les programmes d'assurance de la qualité du requérant et de ses fournisseurs de services et de biens ;
- Le plan d'urgence interne à l'installation ;
- Les dispositions prises en matière de protection physique de l'installation;
- Les dispositions relatives à la responsabilité civile en cas de dommages nucléaires ;
- Les renseignements sur le personnel de l'organisme exploitant et ses qualifications.

Selon le décret n°2-97-132[30]

Article 17 : Pour les installations d'utilisation « In-vivo », les locaux du laboratoire « chaud » doivent comporter :

- Des enceintes de stockage protectrices pour les différentes sources comportant une protection telle que le débit de dose à 5 cm des parois soit inférieur à 10 micrograys par heure, fermant à clé, l'une au moins étant réfrigérée.
- Des éviers reliés aux cuves de stockage précédemment définies ;
- Des sorbonnes ou boîtes à gants en dépression sous filtres, équipées de pièges à iode, avec rejet dans la cheminée comme prévue plus haut.

Les parois de ce laboratoire sont renforcées, en tant que de besoin, en fonction de la nature et de l'activité des radioéléments utilisés.

La ventilation doit permettre d'assurer, au minimum, dix renouvellements horaires dans les locaux où sont effectués les marquages, et cinq renouvellements horaires dans les autres locaux de manipulation des sources.

Article 18 : Pour les installations d'utilisation in vitro, les locaux doivent comporter :

- Des enceintes de stockage protectrices pour les différentes sources comportant une protection telle que le débit de dose à 5 cm des parois soit inférieure à 10 micrograys par heure fermant à clé, l'une au moins étant réfrigérée ;
- Des éviers reliés aux cuves de stockage définies plus haut une sorbonne ventilée en dépression sous filtre, avec rejet dans la cheminée déjà prévue dans l'article 17 ci-dessus ;
- La ventilation des locaux doit permettre d'assurer au moins cinq renouvellements horaires et doit être reliée à la cheminée prévue à cet effet.

IV-1-2-2-2- Sécurité et sûreté de l'établissement

Selon le décret n° 2-94-666 [33]

Article 20 : L'exploitant d'une installation nucléaire est responsable au premier chef de la sûreté de son installation. Il est tenu de soumettre au ministre chargé de l'énergie, qui en informe le ministre de la santé publique, tout fait nouveau ou toute modification d'une information antérieurement fournie pour obtenir une autorisation.

Il est tenu de notifier, sans délai, au ministre chargé de l'énergie, toute anomalie ou déficience survenue dans le fonctionnement de l'installation dont il est responsable et toute situation d'urgence de nature à requérir des mesures d'intervention sur le site ou hors du site de la dite installation.

L'exploitant fournit, à des intervalles déterminés par le ministre chargé de l'énergie, en fonction de chaque type d'autorisation, des rapports périodiques sur :

- les examens périodiques du site et de l'environnement en ce qui concerne la sûreté nucléaire et la protection radiologique ;
- les quantités et les mouvements des matières radioactives ou nucléaires ;
- le régime de marche de l'installation nucléaire et les renseignements sur l'exploitation, y compris les événements anormaux ;
- l'entretien, les essais, les examens, les inspections en service et les modifications ;
- les examens médicaux, la formation et les changements intéressant le personnel, de l'installation nucléaire ;
- les données radiologiques, y compris les radioexpositions, les rejets d'effluents, la surveillance de l'environnement et le stockage des déchets radioactifs.

Article 21 : Toute modification envisagée aux limites et conditions d'exploitation prescrites dans l'autorisation d'exploitation ou toute autre modification ayant trait à la sûreté de l'installation, est subordonnée à l'approbation préalable du ministre chargé de l'énergie, sur la base d'un rapport présenté par l'exploitant de l'installation avec tous les documents et justifications à l'appui et après avis de la commission , visée à l'article 25 ci-après.

Article 22 : Les règlements techniques concernant la sûreté des installations nucléaires seront pris par arrêté du ministre chargé de l'énergie, après avis de la commission visée à l'article 25 ci-après.

Article 23 : La protection physique des installations nucléaires et des matières nucléaires en cours d'utilisation, de stockage ou de transfert fera l'objet d'une réglementation prise par arrêté conjoint du ministre chargé de l'énergie, du ministre chargé de l'intérieur, du ministre de la santé publique, du ministre chargé des travaux publics et du ministre chargé des transports.

Article 24 : Le ministre chargé de l'énergie, le ministre chargé de l'intérieur et le ministre de la santé publique, établissent par arrêtés conjoints des plans concernant la mise en œuvre et la coordination des mesures à prendre en cas d'accident nucléaire ou de situation d'urgence susceptible d'avoir des conséquences radiologiques. Ces plans et mesures seront révisés en tant que nécessaire et mis à l'épreuve de temps à autre pour en vérifier l'efficacité ; ils seront portés à la connaissance des autorités préfectorales et provinciales.

IV-1-2-2-3- Organisation des locaux (les pré-requis de chaque local)

A) Locaux destinés aux contrôles qualité

Selon BPF [34], les locaux de contrôle doivent normalement être séparés des zones de production, surtout lorsqu'il s'agit du contrôle de produits biologiques, microbiologiques ou radio-isotopiques. Les BPP imposent quant à elle cette séparation par rapport aux autres zones de fabrication quelque soit l'activité de préparation.

D'une façon générale, ces locaux de contrôle doivent être suffisamment spacieux et les différentes activités clairement délimitées et séparées pour éviter les confusions et les contaminations croisées.

Pour répondre à cela, les BPP prévoient qu'une zone de quarantaine soit prévue pour les matières premières, les articles de conditionnement, les produits intermédiaires, vrac ou finis en attente de contrôle, afin de les isoler des matières premières et des préparations contrôlées acceptées ou refusées. Une identification appropriée (étiquette, marque définie) signale le statut de la matière première ou de la préparation «en attente de contrôle», «acceptée», «refusée».

Une zone de stockage doit également être prévue pour les échantillons.

Des locaux distincts peuvent également s'avérer nécessaires pour protéger les appareils sensibles aux vibrations, aux interférences électriques et à l'humidité.

Comme pour les locaux réservés à la préparation, les BPP prévoient qu'une zone ou un local de nettoyage et éventuellement de désinfection soit installé à proximité immédiate des locaux de contrôle.

Certains paramètres à contrôler :

- La mesure de l'intensité de la lumière en utilisant un luxmètre
- La mesure de nombres de particules dans l'air surtout sous la hotte à flux d'air laminaire. Ce test nous permet de vérifier la classe de la salle en fonction de nombre de particules et la contamination microbiologique.
- La mesure de la vitesse de filtration de l'air avec le diamètre de filtre et parfois on fait le test d'intégrité de filtre. On utilise un ballomètre, qui mesure le débit de l'air filtré.
- On étudie le temps de renouvellement horaire. C'est le temps ou le nombre de fois l'air est renouvelé par heure.
- On étudie aussi le schéma aéraulique. Ce test nous permet de voir s'il y a des contaminations par des poudres qui se cachent quelque part dans la salle et voir l'efficacité de clapet de reprise
- Le temps de contamination
- Mesure de la pression avec un manomètre
- Mesure de la température et l'humidité avec un appareil multi fonctionnaire.

B) Locaux ou zones réservés à la réception et Zone de stockage:

Selon les BPF, les zones de réception doivent permettre la protection des produits contre les intempéries. Elles doivent être conçues et équipées de façon à permettre le nettoyage des produits avant leur stockage lorsqu'il est nécessaire.

Les BPF sont plus précises dans leurs exigences. En effet, les zones de réception doivent être pourvues d'une zone réservée à la mise en quarantaine des produits nécessitant un contrôle préalable et d'un sas de réception permettant d'assurer la chaîne du froid.

Il faut contrôler L'humidité, température et la pression.

C) locaux réservés à la fabrication

Selon le décret n°2-97-132[30]

Article 6 : Les locaux où sont manipulés les radioéléments artificiels scellés doivent être distingués des locaux ordinaires et hiérarchisés par activités décroissantes, de manière à permettre la continuité des opérations depuis la préparation jusqu'aux mesures. Celles-ci doivent être éloignées des sources de rayonnements parasites.

Ces locaux doivent être séparés des locaux ordinaires par un vestiaire pour le personnel, avec séparation des vêtements de ville et de travail, lavabos, douches et détecteurs de contamination radioactive.

Article 7 : Les locaux où sont manipulés les radioéléments artificiels non scellés doivent être ventilés en dépression de manière indépendante du reste du bâtiment.

Les parois ne doivent présenter aucune aspérité ni recoin, les arêtes et angles de raccordement doivent être arrondis et les murs revêtus de peinture lisse et lavable. Les sols doivent être recouverts d'un revêtement imperméable et lisse et pourvus des bondes d'évacuation des eaux. Les surfaces de travail doivent être réalisées en matériaux aisément décontaminables et recouvertes d'un revêtement pelable. Ces locaux doivent comporter des éviers de type monobloc avec robinets à commande non manuelle, dans toutes les zones de travail qui présentent un risque de contamination.

Article 8 : Les installations doivent être dotées, au minimum, du matériel de radioprotection portatif suivant :

- Appareil permettant de mesurer les débits de doses avec sensibilité suffisante ;

- Détecteurs portatifs de la contamination des surfaces, de sensibilité suffisante, avec sondes adaptées aux émetteurs utilisés ;
- La maintenance mensuelle de ces matériels devra figurer sur le registre de contrôle.

Selon le décret n° 2-97-30 [14]

Zonage de bâtiments

Article 32 : Les lieux de travail dans lesquels sont mis en œuvre des rayonnements ionisants doivent être identifiés et classés selon le risque potentiel d'exposition. Les mesures de précaution et de contrôle ainsi que leur étendue doivent être adaptées à la nature et à l'ampleur du risque encouru.

Classification zone contrôlée et zone surveillée, doit être selon risque d'exposition.

Dans les zones contrôlées et surveillées, compte tenu de la nature et de l'importance des risques radiologiques, l'exploitant est tenu :

- d'organiser une surveillance des nuisances radiologiques dans l'ambiance, et notamment de procéder, selon les cas, à la mesure des activités, des doses et des débits de doses ainsi qu'à l'enregistrement des résultats ;
- de prévoir des consignes de travail adaptées au risque radiologique et des mesures d'hygiène appropriées ;
- de signaler les risques inhérents aux sources de rayonnements ionisants.
- La délimitation et la signalisation particulière des zones précitées sont fixées par arrêté du ministre de la santé publique.

Dans les zones de travail où les radioexpositions ne sont pas susceptibles de dépasser un dixième des limites annuelles visées à l'article 14, il n'est pas nécessaire de prévoir des dispositions particulières aux fins de la radioprotection.

IV-1-2-3- Qualification du personnel

IV-1-2-3-1- Généralité

Selon les BPF, La mise en place et le maintien d'un système d'Assurance Qualité satisfaisant, de même que la qualité de la fabrication des médicaments, reposent sur le personnel. Pour cette raison, le fabricant doit disposer d'un personnel qualifié et en nombre suffisant pour mener à bien toutes les tâches qui lui incombent.

Les responsabilités individuelles doivent être clairement comprises par les intéressés et mises par écrit. Tous les membres du personnel doivent être conscients des principes de Bonnes Pratiques de Fabrication qui les concernent ; il convient d'assurer leur formation initiale et continue et notamment de donner les instructions d'hygiène en rapport avec l'activité exercée.

La fabrication et la manutention de médicaments radiopharmaceutiques sont des opérations qui comportent des risques potentiels. Le type des radiations émises et les demi-vies des isotopes radioactifs sont des facteurs dont dépend le niveau de risque. Pour de nombreux médicaments radiopharmaceutiques, il faut également tenir compte du fait que ce sont fréquemment des lots de petite taille qui sont fabriqués. En raison de leur demi-vie très courte, certains médicaments radiopharmaceutiques sont libérés avant que tous les essais de contrôle de la qualité soient terminés. Dans ce cas, l'évaluation continue de l'efficacité du système d'assurance de la qualité revêt une importance particulière.

Tout le personnel (y compris celui affecté au nettoyage et à la maintenance) employé dans des zones de fabrication des produits radioactifs doit suivre une formation complémentaire adaptée à ce type de produit. Il doit notamment recevoir des informations détaillées et bénéficier d'une formation appropriée dans le domaine de la radioprotection.

IV-1-2-3-2- Formation et habilitation du Personnel

Le personnel en place doit être en nombre suffisant, avoir l'éducation, les connaissances et la formation ainsi que les ressources nécessaires, ceci incluant l'installation et les équipements qui leur permettront de remplir leurs fonctions.

Seules des personnes qualifiées devraient être responsables et participer à la préparation et au contrôle de la qualité des préparations. Toutes les opérations effectuées par des techniciens devraient être sous le contrôle d'une personne responsable. Le personnel impliqué dans la libération des lots devrait être correctement formé dans les systèmes de la qualité, les bonnes pratiques des préparations pharmaceutiques et les exigences réglementaires spécifiques à ce type de produits.

Tout le personnel en activité dans l'unité de radiopharmacie devrait être formé sur les aspects de l'assurance de la qualité en rapport avec son champ d'activité. Ceci comprend : la préparation, la libération, le contrôle de la qualité, les techniques d'analyse, le nettoyage, le transport, le calibrage des instruments (particulièrement ceux destinés à la mesure de la radioactivité), les méthodes de travail en radiopharmacie, la préparation de doses individuelles, la documentation, l'hygiène, la microbiologie pharmaceutique et la surveillance microbiologique. Une description de la formation ainsi que des preuves de l'accomplissement de la formation devraient être documentées et conservées.

Les responsabilités devraient être définies dans une description de poste.

IV-1-2-3-3- Différents types de formations

Plusieurs types de formation continue doivent être à la disposition des personnels (interne et externe à l'établissement).

Les thèmes traités concernent plus particulièrement les préparations et les contrôles de qualité des radiopharmaceutiques, le développement des nouveaux médicaments. radiopharmaceutiques et surtout l'hygiène et la radioprotection.

A) Hygiène du personnel

Selon le BPF européenne, Le personnel devrait appliquer convenablement les procédures aseptiques lors de la manipulation des préparations, y compris lors du radio-marquage de trousse de marquage. Ceci suppose l'utilisation de vêtements spéciaux (masques, gants stériles), de flacons stériles, de seringues stériles, d'aiguilles stériles et de diluants stériles et une réalisation du travail rapide et parfaitement planifié.

Des programmes détaillés consacrés à l'hygiène doivent être établis et adaptés aux différents besoins de l'entreprise. Ils doivent comporter des procédures relatives à la santé, à l'hygiène et à l'habillage du personnel. Les procédures doivent être comprises et observées de façon stricte par toute personne appelée à pénétrer dans les zones de fabrication et de contrôle. Les programmes d'hygiène doivent être promus par la direction et discutés de façon approfondie au cours de séances de formation.

Tout membre du personnel doit subir une visite médicale lors de l'embauche. Il est de la responsabilité du fabricant de prévoir des instructions qui garantissent que toute affection pouvant avoir de l'importance lui soit signalée. Après cette première visite, d'autres devront être pratiquées en fonction du type de travail et de l'état de santé du personnel.

Il convient de prendre les dispositions nécessaires en vue d'éviter qu'une personne souffrant d'une maladie infectieuse ou présentant des plaies non recouvertes soit employée à la fabrication de médicaments.

Toute personne pénétrant dans une zone de fabrication doit porter des vêtements protecteurs appropriés aux opérations qui s'y déroulent.

Dans les zones de production et de stockage, il doit être interdit de manger, de boire, de mâcher ou de fumer, ainsi que de garder de la nourriture, des boissons, du tabac ou des médicaments personnels. D'une façon générale, toute pratique non hygiénique doit être prohibée dans les zones de fabrication et dans toute zone où les produits pourraient en être affectés pour éviter toute sorte de contamination.

Le contact direct entre les mains de l'opérateur et les produits non protégés doit être évité, de même qu'avec les éléments du matériel qui entrent en contact avec les produits.

Le personnel doit être invité à utiliser les lavabos mis à sa disposition.

Les exigences particulières spécifiques à la fabrication de certains groupes de médicaments, comme les médicaments stériles, sont décrites dans les lignes directrices particulières de BPF.

B) Protection contre les radiations

Les techniques utilisant les rayonnements et les sources radioactives sont largement appliquées au Maroc, en particulier en médecine (radiologie diagnostique, radiothérapie, médecine nucléaire) ainsi que dans l'industrie, en agriculture et dans la recherche.

Quel que soit le domaine d'application, il faut souligner le rôle primordial de la culture de radioprotection qui constitue un des éléments fondamentaux pour diffuser les connaissances nécessaires à la mise en œuvre de l'optimisation et développer une prise en charge responsable de la radioprotection par les différents acteurs.

La formation en radioprotection de toute personne qui utilise les sources de rayonnements ionisants est une obligation décrite dans la réglementation en vigueur décrit précédemment.

Cette formation doit être adaptée aux procédures particulières de radioprotection touchant aux postes de travail occupé ainsi qu'aux règles de conduite à tenir en cas de situations anormales. Le titulaire de l'autorisation est tenu d'assurer la formation en radioprotection du personnel en fonction de l'importance du risque et de désigner une personne compétente en radioprotection spécialement chargée de veiller au respect des mesures de protection contre les rayonnements ionisants.

L'exposition aux radiations du personnel est contrôlée au moyen de dosimètres personnels approuvés, qui sont vérifiés régulièrement et dont les relevés sont enregistrés. Ce contrôle peut être complété par l'utilisation de dosimètres électroniques, de bagues de dosimétrie etc.

A l'issue du travail, le personnel ainsi que les lieux de travail doivent être contrôlés au moyen de détecteurs appropriés pour déceler toute contamination radioactive. Toute contamination doit être enlevée immédiatement ou doit être contenue, et l'accès à la zone contaminée doit être interdit jusqu'à décroissance de la radioactivité à un niveau de dose approprié.

Le personnel réalisant des préparations de médicaments Radio-pharmaceutiques est classé en général en catégorie A, de la classification des travailleurs.

Personnes D.A.T.R (Directement affecté aux travaux sous rayonnement)

IV-1-3- Autorisation de mise sur le marché : contexte marocain

IV-1-3-1- Exigence réglementaire d'AMM

Autorisation individuelle non transférable est délivrée à la personne physique en charge de l'activité pour une durée limitée renouvelable.

IV- 3-1-1- Disposition de la loi 17-04

Article 7 : Tout médicament fabriqué industriellement, importé ou exporté, même sous forme d'échantillons, doit faire l'objet avant sa commercialisation ou sa distribution à titre gratuit ou onéreux, en gros ou au détail, d'une autorisation délivrée par l'administration dans les formes ci-après :

- Soit sous la forme d'une *autorisation de mise sur le marché* dont le numéro doit être porté sur le conditionnement secondaire de tout médicament destiné à être commercialisé ;
- Soit sous la forme d'une *autorisation spécifique* :
 - dans le cas d'échantillons pour l'enregistrement des produits, pour essais cliniques,
 - ou dans le cas des médicaments prescrits et non enregistrés au Maroc,
 - ou dans le cas d'une utilisation temporaire de certains médicaments destinés à traiter des maladies graves ou rares lorsqu'il n'existe pas de traitement approprié au Maroc.

Article 9 : L'autorisation de mise sur le marché d'un médicament importé peut être subordonnée à la visite du site de fabrication par des inspecteurs de la pharmacie.

Cette visite a pour objet de s'assurer que le médicament dont l'importation est envisagée est fabriqué en conformité avec des règles de bonne pratique de fabrication équivalentes à celles en vigueur au Maroc.

Tout changement dans la formule d'une spécialité pharmaceutique et/ou des caractéristiques essentielles de son conditionnement doit faire l'objet d'une nouvelle autorisation de mise sur le marché. (Article 10 de la loi 17-04).

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est tenu de faire connaître, sans délai, à l'administration, tout élément nouveau entraînant ou susceptible d'entraîner une modification ou un complément aux éléments d'une autorisation de mise sur le marché et notamment toute interdiction ou restriction imposée par les autorités compétentes du pays d'origine.(article 13 de la loi 17-04).

IV-1-3-1-2- Conditions d'octroi de l'AMM

- L'autorisation de mise sur le marché ne peut être délivrée que si le médicament a satisfait au préalable à une expérimentation appropriée visant à :
 - Mettre en évidence l'efficacité du médicament;
 - Garantir son innocuité dans les conditions normales d'emploi ;
 - Démontrer son intérêt thérapeutique;
 - Etablir la bioéquivalence lorsqu'il s'agit d'un médicament générique.
- En outre, le fabricant ou l'importateur doit justifier:
 - Qu'il a procédé à l'analyse qualitative et quantitative du médicament;
 - Qu'il dispose effectivement d'une méthode de fabrication et de procédés de contrôle de nature à garantir la qualité du produit au stade de la fabrication industrielle.

IV-1-3-1-3- Cas particulier de médicaments génériques

A) Selon la loi 17-04 :

Conformément aux dispositions de l'article 55 de la loi n° 17-97, un établissement pharmaceutique industriel désirant mettre sur le marché un médicament générique, peut se livrer à tout essai ou expérimentation sur la spécialité pharmaceutique de référence avant

l'échéance du brevet protégeant cette dernière et ce, afin de constituer le dossier de mise sur le marché. La commercialisation du médicament générique ne peut intervenir qu'après échéance du brevet protégeant la spécialité pharmaceutique de référence.

Au Maroc, un des problèmes auxquels confrontait l'industrie pharmaceutique est d'optimiser la quantité de médicament à la disposition du corps, c'est-à-dire sa biodisponibilité.

Dernièrement, en juin 2012, les autorités marocaines ont rendu l'étude de biodisponibilité obligatoire par le décret suivant. **Selon le décret n° 2-12-198 du 21 rejeb 1433** (relatif à la bioéquivalence des médicaments génériques). [35]

Article 4 : En application des dispositions de l'article 2, paragraphe 6 de la loi n°17-04 précitée, sont dispensés des études de bioéquivalence, les médicaments répondant aux critères scientifiques suivants, en cas :

- de duplication du dossier d'autorisation de mise sur le marché d'une spécialité ayant fait l'objet d'une bioéquivalence validée par le ministère de la santé et commercialisée et si le site de fabrication, le procédé de fabrication et le fabricant du principe actif sont les mêmes que ceux du médicament de référence ;
- d'administration par voie parentérale en solution aqueuse ;
- de présentation sous forme de solution aqueuse pour usage oral ;
- de présentation en poudre à reconstituer sous forme de solution aqueuse ou de comprimé effervescent ;
- d'administration par voie oculaire ou auriculaire sous forme de solution aqueuse. Certains excipients conservateurs, tampons, isotonisants peuvent être différents si leur usage n'affecte pas la sécurité ou l'efficacité du produit ;
- d'administration par voie topique sans action systémique ou par voie rectale sous forme de solution aqueuse ;

- de nébulisât ou spray nasal, pour les médicaments sous forme de solutions aqueuses, administrés avec des dispositifs essentiellement similaires ;
- de différents dosages d'un médicament d'une même formulation dont la pharmacocinétique est linéaire dans la zone thérapeutique, la composition qualitative est la même, le ratio principe actif/excipient est similaire, fabriqués par le même producteur sur le même site et dont au moins le dosage le plus élevé a subi une étude de bioéquivalence ;
- de gaz médicaux.

Dans le cas où un excipient différent de celui contenu dans la spécialité de référence est ajouté, il incombe au demandeur de l'autorisation de mise sur le marché ou à l'établissement pharmaceutique industriel de démontrer l'absence de conséquence sur l'efficacité et la sécurité du produit ainsi que la similarité des excipients. Si ces éléments ne sont pas fournis et n'ont pas fait l'objet de publication, le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché ou l'établissement pharmaceutique industriel devront démontrer par des études appropriées que les différences au niveau des excipients et des dispositifs n'affectent pas les performances du produit.

IV-1-3-2- Constitution dossier AMM et procédure enregistrement.

IV-1-3-2- Obtention de dossier d'AMM à déposer :

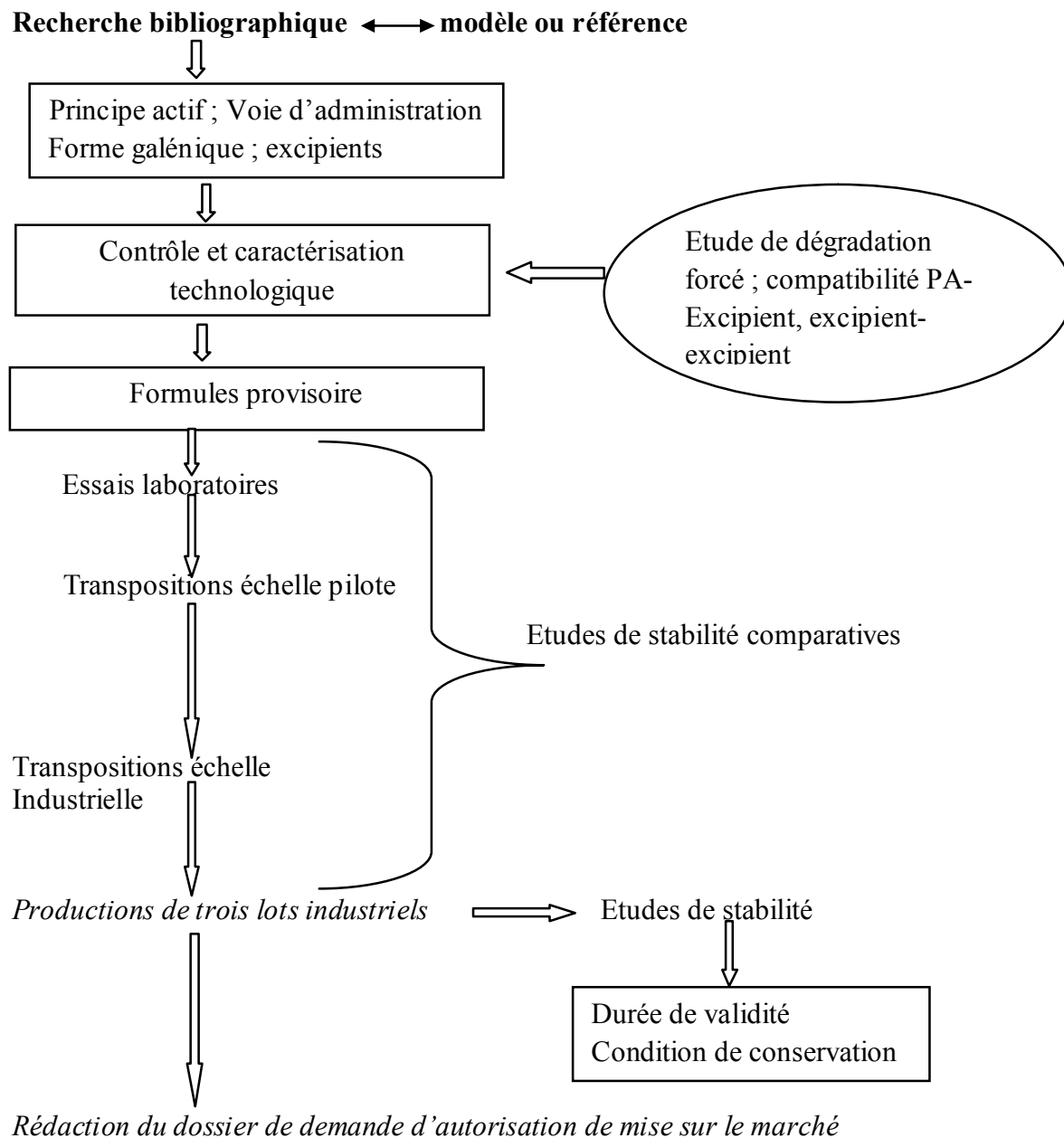


Figure 11 : Schéma de procédures et les éléments requis pour l'obtention de l'AMM. [36] [37]

IV-1-3-2-2- Composition de dossier conforme à CTD :

L'ICH gère notamment le format CTD qui sert à la constitution du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un médicament.

Un dossier pour une nouvelle molécule comporte des milliers de pages. Il décrit à la fois la fabrication de la substance active (souvent à partir de documents type Certificat de conformité à la pharmacopée européenne ou Drug Master File qui aident à l'évaluation de la substance), la fabrication du produit fini, les études cliniques et non-cliniques.

L'ICH a été créée afin d'harmoniser la documentation devant nécessairement accompagner la mise au point de médicaments et l'évaluation réglementaire des produits contenant de nouvelles molécules ou des nouveaux produits issus de la biotechnologie.

Module 1 : Données administratives compose de

- Une lettre de demande;
- L'autorisation de mise sur le marché dans le pays d'origine (s'il y'a lieu);
- Une fiche signalétique en quinze exemplaires;
- Une note de synthèse en quinze exemplaires;
- Cinq cadres de prix accompagnés d'une attestation de prix dans le pays d'origine et une attestation de prix (s'il y'a lieu);
- Cinq échantillons modèle vente;
- Le projet d'étiquetage;
- Le projet de notice;
- Une copie de récépissé du paiement de droit d'enregistrement.

Module 2 : Résumé du dossier

Module 3 : Données chimiques et pharmaceutiques

3.1 Substance active

3.1.1 Information générale (propriétés physico-chimiques)

AMM générateur:

- Description générale du système et description détaillée de ses composantes susceptibles d'affecter la composition ou la qualité des préparations.
- Caractéristiques qualitatives et quantitatives de l'éluat.

Médicaments radiopharmaceutiques:

- information complète sur la dosimétrie interne.
- instruction détaillée pour la préparation et le contrôle de sa qualité.

Notice des médicaments radiopharmaceutiques:

Les précautions à prendre par l'utilisateur et le patient.

3.1.2 Fabrication (schéma de synthèse, procédé, validation....)

3.1.3 Caractérisation (structure, impuretés)

- Impuretés de synthèse dépendantes de la voie de synthèse.
- Impuretés de dégradation (stockage) Liées à la molécule –non dépendante de voie de synthèse.
- Autres solvants utilisés pour la fabrication de la substance active, réactifs, catalyseurs.

3.1.4. Contrôle (spécifications, méthodes analytiques) →conformité à la Pharmacopée Européenne.

3.1.5. Substances de référence

3.1.6. Conditionnement

3.1.7. Etude de la stabilité

3.2. Une copie du dossier de lot de fabrication et de conditionnement du premier lot industriel

3.3. Une copie du dossier de contrôle du produit fini et de la matière première active

Module 4 : Etude toxicologique (Exonération pour les médicaments génériques)

Module 5 : Etude de bioéquivalence

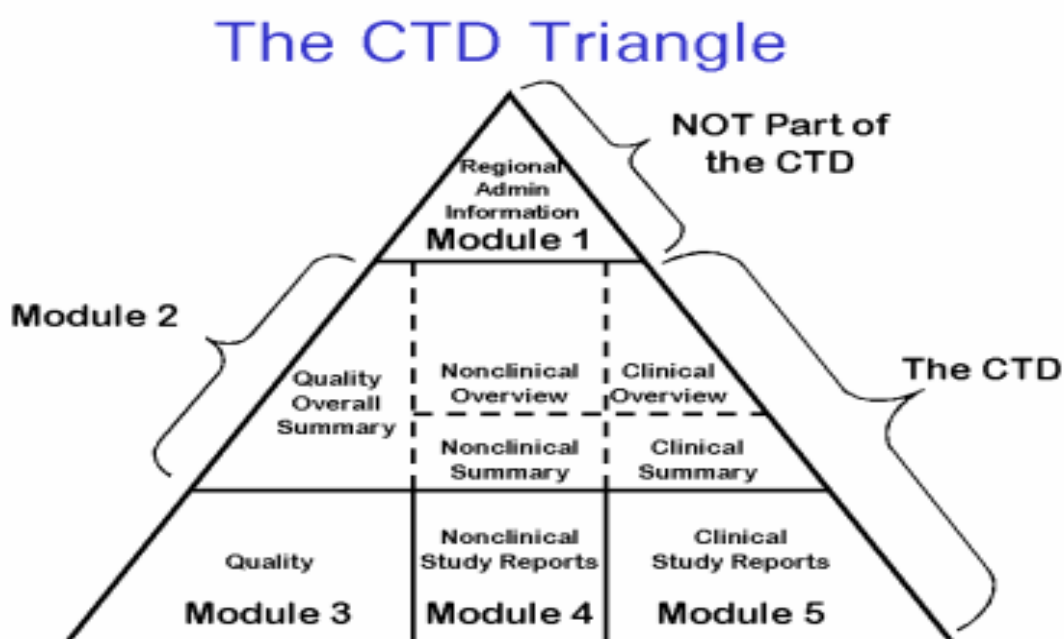


Figure 12 : les composants de CTD [38]

IV-1-3-2-3- Circuit de dossier au sein de L.N.C.M

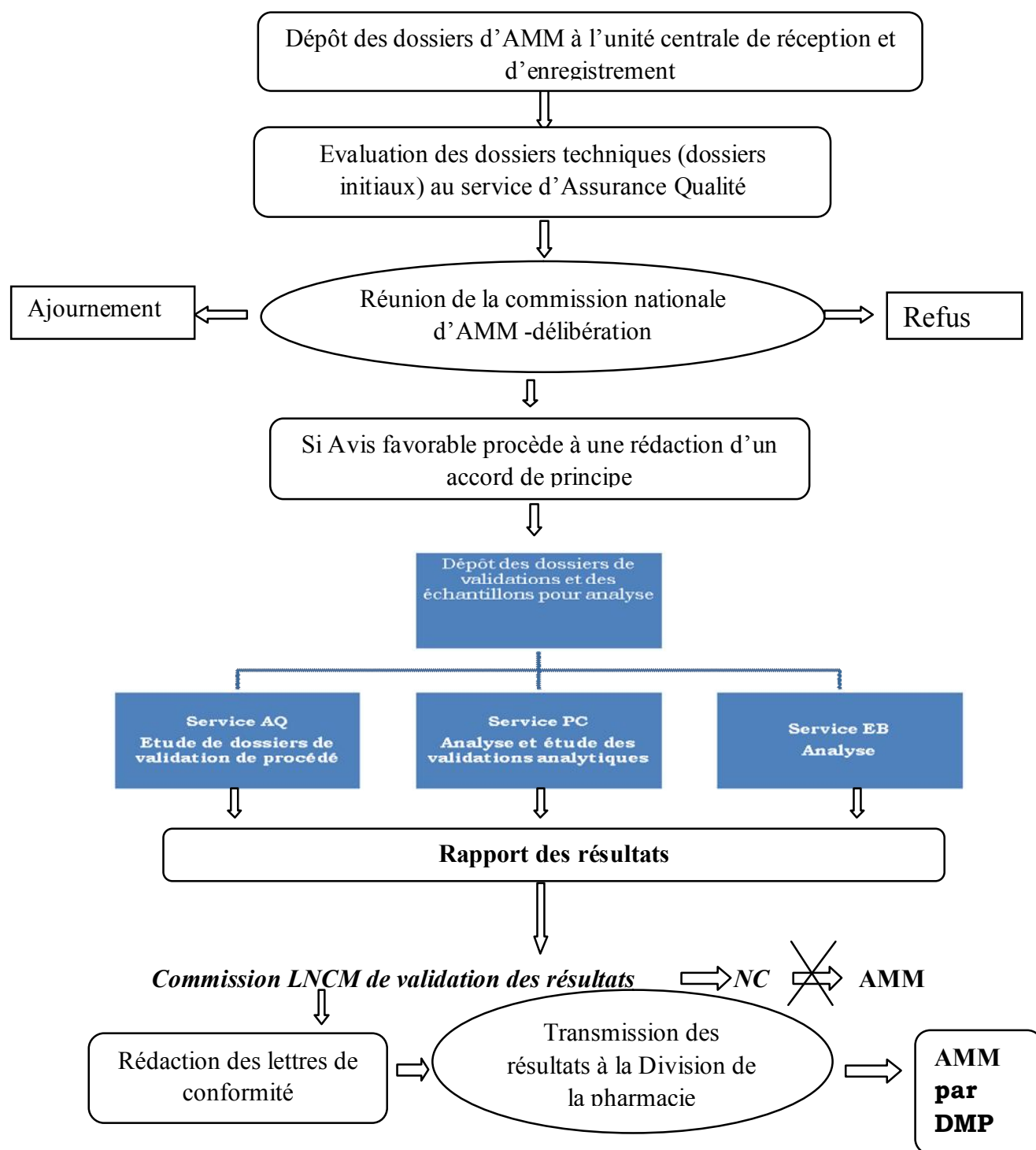


Figure 13: circuit de médicament au sein de L.N.C.M. [39]

Si dossier est accepté, la direction de médicament et de pharmacie libère les accords suivants :

- Accord de principe de l'agrément à la fabrication local
- Accord de principe sur le prix
- Accord de l'expertise analytique de Laboratoire Nationale de Contrôle des Médicaments et documentaire de l'Assurance Qualité de la direction de médicaments. A partir de la date de l'obtention de l'accord de principe sur le prix, le pharmacien responsable de l'établissement demandeur de l'AMM dispose de 9 mois à soumettre à la direction de médicaments les dossiers requis.

IV-2- CONTEXTE RÉGLEMENTAIRE FRANÇAIS

IV-2-1- La radioprotection en France

IV-2-1-1- Introduction

En France, les règles de la protection des travailleurs d'une part, des patients et du public d'autre part, sont énoncées, respectivement, dans le code du travail et dans le Code de la santé publique. L'ordonnance 2001-270 du 28 mars 2001, relative à la transposition de directives communautaires dans le domaine de la protection contre les rayonnements ionisants a modifié le Code de la santé publique et celui de travail pour y permettre la transposition des articles des directives européennes 96-29 et 97-43. Ces modifications ont été apportées par plusieurs décrets (2003-270, 2003-296 ...). Des arrêtés des ministères concernés définissent ensuite les modalités pratiques de certains points de chacun de ces décrets.

Déroulement de la transposition des directives européennes en droit Français

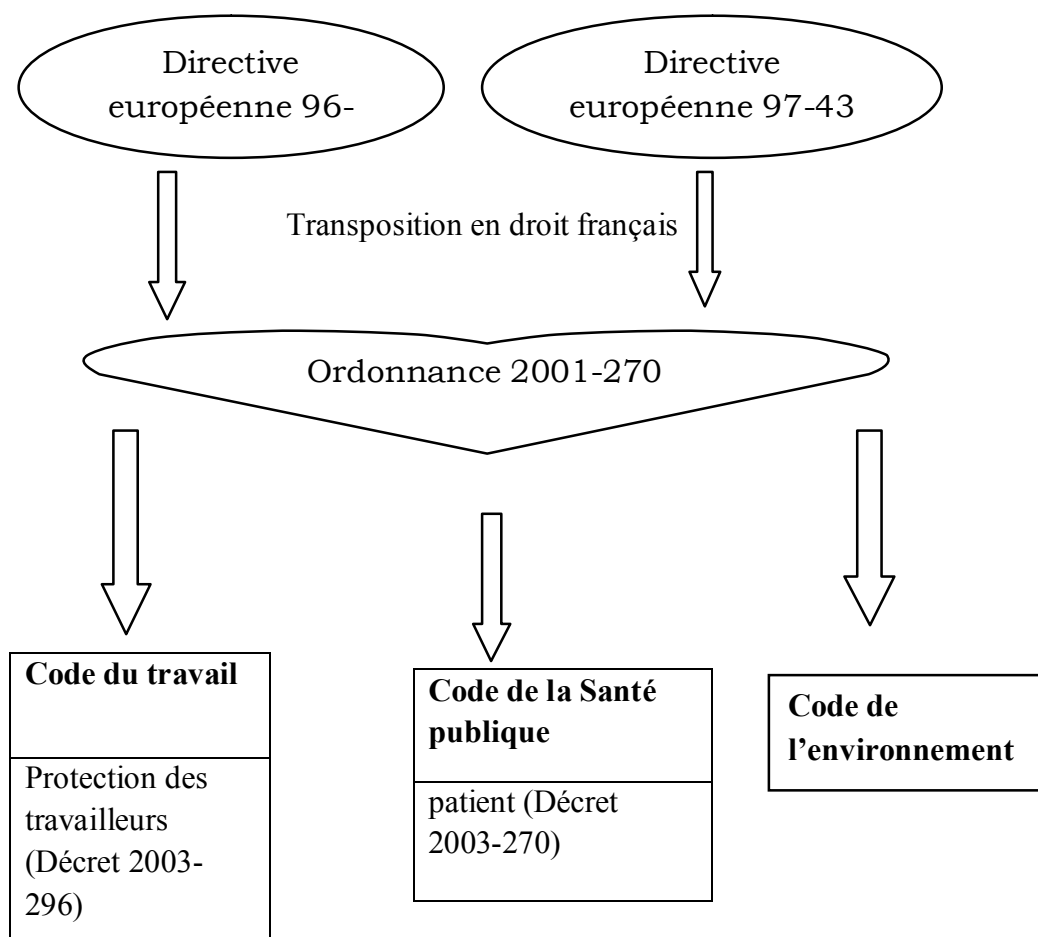


Figure 14: Schéma de la transposition des directives européennes en droit français. [3]

IV-2-1-2- Code de travail sous rayonnement ionisant (Décret 2003-296) [40]

La radioprotection du personnel exposé repose notamment sur les principes suivants :

- la classification des locaux,
- la classification du personnel dans différentes catégories d'exposition selon l'évaluation préalable du risque encouru en fonction des expositions potentielles,
- la mise en œuvre de moyens de protection et l'optimisation des pratiques,
- la mise en œuvre d'une surveillance adaptée aux différentes zones et aux différentes conditions de travail,
- la mise en œuvre d'une surveillance médicale. [41]

Sous-section1 : Champ d'application et principes de radioprotection

Article R. 231-73

Les établissements concernés

Etablissements nucléaires et établissements détenant des générateurs de rayonnements ou des sources radioactives, c'est-à-dire tous les services de radiologie, médecine nucléaire et pharmacie utilisant des radiopharmaceutiques pour des dosages.

Article R 231-74 :

Responsabilité des employeurs

L 'employeur est responsable de toutes les mesures de radioprotection sur les lieux de travail.

Article R 231-75 :

Évaluation des risques

Pour optimiser les expositions et les maintenir au niveau « le plus faible qu'il est raisonnablement possible d'atteindre » (référence à l'article 1333-1 du Code de la santé), le

chef d'établissement fait procéder, par la personne compétente en radioprotection, à une évaluation prévisionnelle des doses collectives et individuelles.

Articles R 231-76 et 77

Tableau 3: Fixent les limites d'exposition à ne pas dépasser annuellement

PERSONNES EXPOSEES	DOSE EFFICACE ANNUELLE	DOSE EQUIVALENTE S EXTREMITES	DOSE EQUIVALENTE PEAU	DOSE EQUIVALENTE CRISTALLIN
Travailleurs adultes	20 mSv	500 mSv	500 mSv	150 mSv
Etudiants, apprentis (< 18 ans)	6 mSv	150 mSv	150 mSv	50 mSv
Femmes enceintes	Catégorie B, < 1 mSv reçu par l'enfant à compter de la déclaration de grossesse			

Sous section 2 : Aménagement des locaux de travail

Réglementation des lieux de travail

Article R. 231-81 :

Après avoir procédé à une évaluation des risques et recueilli l'avis de la personne compétente en radioprotection mentionnée à l'article R. 231-106, tout chef d'établissement détenteur, à quelque titre que ce soit, d'une source de rayonnements ionisants délimite, au vu des informations délivrées par le fournisseur de la source, autour de la source :

1) Une zone surveillée dès lors que les travailleurs sont susceptibles de recevoir, dans les conditions normales de travail, une dose efficace dépassant 1 mSv par an ou bien une dose équivalente dépassant un dixième de l'une des limites fixées au II de l'article R. 231-76 ;

2) Une zone contrôlée dès lors que les travailleurs sont susceptibles de recevoir, dans les conditions normales de travail, une dose efficace de 6 mSv par an ou bien une dose équivalente dépassant trois dixièmes de l'une des limites fixées au II de l'article R. 231-76. Son accès est réservé aux personnes à qui a été remise la notice prévue à l'article R. 231-90.

Les salles de repos ne doivent pas être incluses dans la zone contrôlée.

A l'intérieur de la zone contrôlée et lorsque l'exposition est susceptible de dépasser certains niveaux fixés, compte tenu notamment des débits de dose et de la contamination radioactive, par arrêté des ministres chargés de l'industrie, du travail et de l'agriculture, pris après avis de l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire, le chef d'établissement prend toutes dispositions pour que soient délimitées des zones spécialement réglementées ou interdites. Ces zones font l'objet d'une signalisation distincte et de règles d'accès particulières.

Le chef d'établissement s'assure que la zone contrôlée ou la zone surveillée est toujours convenablement délimitée. Il apporte, le cas échéant, les modifications nécessaires à la délimitation de la zone au vu des résultats des contrôles effectués en application des articles R. 231-84 et R. 231-86 et après toute modification apportée à l'installation, à son mode d'utilisation ou à celui des sources, à l'équipement ou au blindage, ainsi qu'après tout incident ou tout accident.

Art. R. 231-82 :

A l'intérieur des zones définies à l'article R. 231-81, les sources de rayonnements ionisants sont signalées et les risques d'exposition externe et, le cas échéant, interne font l'objet d'un affichage remis à jour périodiquement. Cet affichage comporte également les consignes de travail adaptées à la nature de l'exposition et aux opérations envisagées.

Dans les zones où il existe un risque d'exposition interne, le chef d'établissement prend les dispositions propres à éviter tout risque de dispersion des substances radioactives à l'intérieur et à l'extérieur de la zone.

Les interventions effectuées en zone surveillée ou en zone contrôlée doivent être effectuées dans les conditions définies aux articles R. 231-93 et R. 231-94.

Dans les zones définies à l'article R. 231-81 où un risque de contamination existe, le chef d'établissement doit veiller à ce que les travailleurs ne mangent pas, ne boivent pas, ne fument pas et respectent les règles d'hygiène corporelle adaptées.

Art. R. 231-83 :

Les conditions de délimitation et de signalisation des zones mentionnées à l'article R. 231-81, les règles d'hygiène, de sécurité et d'entretien qui y sont applicables, celles qui en régissent l'accès, ainsi que celles relatives à l'affichage prévu à l'article R. 231-82, sont fixées par arrêté des ministres chargés du travail et de l'agriculture pris après avis de l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire.

Art. R. 231-84 :

Le chef d'établissement procède ou fait procéder à un contrôle technique de radioprotection des sources et des appareils émetteurs de rayonnements ionisants, des dispositifs de protection et d'alarme ainsi que des instruments de mesure utilisés. Ce contrôle technique comprend notamment :

- Un contrôle à la réception dans l'entreprise ;
- Un contrôle avant la première utilisation ;
- Un contrôle lorsque les conditions d'utilisation sont modifiées ;
- Un contrôle périodique des sources et des appareils émetteurs de rayonnements ionisants ;
- Un contrôle périodique des instruments de mesure utilisés pour ces contrôles, assorti d'une vérification de leur bon fonctionnement et de leur emploi correct ;
- Un contrôle en cas de cessation définitive d'emploi pour les sources non scellées.

Un arrêté des ministres chargés du travail et de l'agriculture, pris après avis de l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire, fixe la nature des contrôles ainsi que leur périodicité,

en tenant compte de la nature scellée ou non de la source ainsi que de la spécificité de certains appareils émetteurs de rayonnements ionisants.

Les contrôles techniques sont effectués par la personne ou le service compétent en radioprotection mentionnés à l'article R. 231-106 ou par l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire ou par un organisme agréé mentionné à l'article R. 43-38 du code de la santé publique.

Les contrôles périodiques mentionnés au 4° du I du présent article doivent être effectués au moins une fois l'an par l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire ou par un organisme agréé mentionné à l'article R. 43-38 du code de la santé publique.

Le chef d'établissement ayant fait procéder aux contrôles prévus par l'article L. 5212-1 du code de la santé publique n'est pas tenu de faire procéder aux contrôles techniques mentionnés au I.

Art. R. 231-85 :

Le chef d'établissement définit les mesures de protection collective appropriées à la nature de l'exposition susceptible d'être subie par les travailleurs exposés.

La définition de ces mesures doit prendre en compte les autres facteurs de risques professionnels susceptibles d'apparaître sur le lieu de travail, notamment lorsque leurs effets conjugués sont de nature à aggraver les effets de l'exposition aux rayonnements ionisants. Elle est effectuée après consultation de la personne compétente en radioprotection mentionnée à l'article R. 231-106, du médecin du travail et du comité d'hygiène, de sécurité et des conditions de travail.

Lorsque l'exposition ne peut être évitée et que l'application de mesures individuelles de protection permet de ramener les doses individuelles reçues à un niveau aussi bas que raisonnablement possible, le chef d'établissement, après consultation des personnes mentionnées au I, définit ces mesures et les met en œuvre.

Pour le choix des équipements de protection individuelle, le chef d'établissement recueille l'avis du médecin du travail et tient compte des contraintes et des risques inhérents à leur port. Il détermine la durée maximale pendant laquelle ces équipements peuvent être portés de manière ininterrompue.

Les chefs des entreprises extérieures déterminent les moyens de protection individuelle pour leurs propres salariés compte tenu des mesures prévues par le plan de prévention établi en application de l'article R. 237-7.

Art. R. 231-86 :

Afin de permettre l'évaluation de l'exposition externe et interne, le chef d'établissement procède ou fait procéder à des contrôles techniques d'ambiance. Ces contrôles comprennent notamment :

- en cas de risques d'exposition externe, la mesure des débits de dose externe avec l'indication des caractéristiques des rayonnements en cause ;
- en cas de risques d'exposition interne, les mesures de la concentration de l'activité dans l'air et de la contamination des surfaces avec l'indication des caractéristiques des substances radioactives présentes.
- Lorsque les contrôles techniques d'ambiance ne sont pas effectués de manière continue, leur périodicité est définie par le chef d'établissement selon la nature du risque. En tout état de cause, un contrôle d'ambiance systématique est effectué au moins une fois par mois.

Les contrôles techniques d'ambiance sont effectués par la personne ou le service compétent en radioprotection mentionnés à l'article R. 231-106 ou par un organisme agréé mentionné à l'article R. 43-38 du code de la santé publique. Au moins une fois par an ils sont effectués par un organisme agréé.

Art. R. 231-87 :

Les résultats des contrôles prévus aux articles R. 231-84 et R. 231-86 sont consignés dans le document prévu à l'article R. 230-1.

Doivent également être portés dans ce document un relevé actualisé des sources et des appareils émettant des rayonnements ionisants utilisés ou stockés dans l'établissement, les informations concernant les modifications apportées à chaque source ou appareil émetteur ou dispositif de protection et les remarques faites par les organismes agréés ou par l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire à l'issue d'un contrôle.

Le chef d'établissement transmet, au moins une fois par an, une copie de ce relevé à l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire. Le relevé est tenu à la disposition des inspecteurs des installations nucléaires de base, des agents mentionnés à l'article L. 1421-1 du code de la santé publique et des agents mentionnés à l'article 4 de la loi n° 61-842 du 2 août 1961 relative à la lutte contre les pollutions atmosphériques et les odeurs et portant modification de la loi du 19 décembre 1917.

Sous-section 3 : Règles applicables aux travailleurs exposés

Articles R 231-93 et R 231-94 :

Surveillance dosimétrique des travailleurs

Précisent les modalités de surveillance dosimétrique : passive pour les travailleurs de catégorie B, active et passive pour les travailleurs de catégorie A, ou les travailleurs de catégorie B intervenant en zone contrôlée. Les résultats nominatifs sont communiqués au médecin du travail et, sur une période ne dépassant pas 12 mois, à la personne compétente en radioprotection de l'établissement.

Le travailleur ou le médecin qu'il désigne peut demander communication des résultats dosimétriques le concernant.

Articles R 231-96 et R 231-97 :

Conduite à tenir en cas de dépassement

Information du médecin du travail et du chef d'établissement, qui avisent le comité d'hygiène et sécurité et des conditions de travail (CHSCT) de l'établissement et de l'inspection du travail. La personne compétente en radioprotection doit déterminer les causes du dépassement et prendre les mesures nécessaires pour éviter qu'il ne se reproduise.

Sous section 4 : Surveillance médicale des travailleurs exposés

Articles R 231-98 à 100 :

Aptitude et surveillance médicale des travailleurs

Nécessité d'une détermination d'aptitude avant affectation à des travaux exposant aux rayonnements ionisants. La surveillance médicale dorénavant est annuelle pour les deux catégories de travailleurs (auparavant semestrielle pour les travailleurs de catégorie A).

Sous section 5 : situation anormales de travail

Articles R 231-103 à 105 :

Ces situations correspondent aux anciennes *expositions exceptionnelles concertées*, et représentent essentiellement les situations accidentelles. Ces articles définissent la constitution des équipes et des procédures de secours.

Sous section 6 : organisation fonctionnelle de la radioprotection

Articles R 231-106 :

Personne compétente en radioprotection

Sa nomination par l'employeur est obligatoire dès qu'il existe un risque d'exposition aux rayonnements ionisants.

- Le chef d'établissement met à la disposition de la personne compétente et, lorsqu'il existe, du service compétent en radioprotection les moyens nécessaires à l'exercice de ses missions. Lorsque le chef d'établissement désigne plusieurs personnes compétentes, il précise l'étendue de leurs responsabilités respectives.

- La personne compétente est consultée sur la délimitation des zones définies à l'article R. 231-81 et sur la définition des règles particulières qui s'y appliquent. Elle participe à l'élaboration et à la formation à la sécurité des travailleurs exposés, organisée en application de l'article R. 231-89.
- Sous la responsabilité de l'employeur et en liaison avec le comité d'hygiène, de sécurité et des conditions de travail ou, à défaut, avec les délégués du personnel :
 - 1) Elle procède à une évaluation préalable permettant d'identifier la nature et l'ampleur du risque encouru par les travailleurs exposés. A cet effet, les personnes assurant l'encadrement des travaux ou des interventions lui apportent leur concours;
 - 2) Elle définit, après avoir procédé à cette évaluation, les mesures de protection adaptées qui doivent être mises en œuvre. Elle vérifie leur pertinence au vu des résultats des contrôles et de la dosimétrie opérationnelle prévus aux articles R. 231-84, R. 231-86 et R. 231-94 ainsi que des doses efficaces reçues.
 - 3) Elle recense les situations ou les modes de travail susceptibles de justifier une exposition subordonnée à la délivrance de l'autorisation spéciale requise en application de l'article R. 231-79, définit les objectifs de dose collective et individuelle pour chaque opération et s'assure de leur mise en œuvre ;
 - 4) Elle définit les moyens nécessaires requis en cas de situation anormale.
 - 5) Il participe à l'information des travailleurs sur les risques potentiels pour la santé de l'exposition aux rayonnements ionisants ainsi que sur les autres facteurs de risques susceptibles de les aggraver. Il participe également à l'élaboration de la formation à la sécurité prévue à l'article R. 231-89.
 - 6) Il peut formuler toute proposition au chef d'établissement quant aux choix des équipements de protection individuels en prenant en compte leurs modalités d'utilisation.

IV-2-1-3- Code de Santé Publique [19]

IV-2-1-3-1- Principes généraux de radioprotection

Article L.1333-1 :

Les activités comportant un risque d'exposition des personnes aux rayonnements ionisants et ci-après dénommées activités nucléaires, émanant soit d'une source artificielle, qu'il s'agisse de substances ou de dispositifs, soit d'une source naturelle lorsque les radionucléides naturels sont traités ou l'ont été en raison de leurs propriétés radioactives, fissiles ou fertiles, ainsi que les interventions destinées à prévenir ou réduire un risque radiologique consécutif à un accident ou à une contamination de l'environnement, doivent satisfaire aux principes suivants :

- *Principe de justification* : une activité nucléaire ou une intervention ne peut être entreprise ou exercée que si elle est justifiée par les avantages qu'elle procure, notamment en matière sanitaire, sociale, économique ou scientifique, rapportés aux risques inhérents à l'exposition aux rayonnements ionisants auxquels elle est susceptible de soumettre les personnes ;
- *principe d'optimisation* : l'exposition des personnes aux rayonnements ionisants résultant d'une de ces activités ou interventions doit être maintenue au niveau le plus faible qu'il est raisonnablement possible d'atteindre, compte tenu de l'état des techniques, des facteurs économiques et sociaux et, le cas échéant, de l'objectif médical recherché ;
- *principe de limitation de dose* : l'exposition d'une personne aux rayonnements ionisants résultant d'une de ces activités ne peut porter la somme des doses reçues au-delà des limites fixées par voie réglementaire, sauf lorsque cette personne est l'objet d'une exposition à des fins médicales ou de recherche biomédicale.

Article L.1333-2 :

En application du *principe de justification*, certaines des activités mentionnées audit article ainsi que certains procédés, dispositifs ou substances exposant des personnes à des rayonnements ionisants peuvent être, en raison du peu d'avantages qu'ils procurent ou de l'importance de leur effet nocif, interdits ou réglementés par voie réglementaire.

Article L. 1333-8 :

La personne responsable d'une activité mentionnée à l'article L. 1333-1 met en œuvre les mesures de protection et d'information des personnes susceptibles d'être exposées aux rayonnements ionisants rendues nécessaires par la nature et l'importance du risque encouru. Ces mesures comprennent l'estimation des quantités de rayonnement émis ou des doses reçues, leur contrôle ainsi que leur évaluation périodique.

Article R. 1333-59 :

Pour l'application du *principe d'optimisation*, sont mises en œuvre lors du choix de l'équipement, de la réalisation de l'acte, de l'évaluation des doses de rayonnements ou de l'activité des substances radioactives administrées des procédures et opérations tendant à maintenir la dose de rayonnements au niveau le plus faible raisonnablement possible. Sont applicables à ces procédures et opérations les obligations de maintenance et d'assurance de qualité, y compris le contrôle de qualité prévu à l'article L. 5212-1.

Article R. 1333-67 :

L'emploi des rayonnements ionisants sur le corps humain est réservé aux médecins et chirurgiens-dentistes réunissant les qualifications prévues à l'article R. 1333-29. Sous la responsabilité et la surveillance directe de ceux-ci, les manipulateurs en électroradiologie médicale peuvent exécuter les actes définis par le décret pris en application de l'article L. 4351-1.

Article R. 1333-68 :

Les dispositifs médicaux exposant aux rayonnements ionisants et les dispositifs médicaux utilisés dans le cadre des expositions aux rayonnements ionisants doivent satisfaire aux dispositions réglementaires prises en application de l'article L. 5212-1. Les médicaments et produits radiopharmaceutiques doivent être utilisés conformément aux articles L. 1333-2 et suivants.

Pour les examens exposant aux rayonnements ionisants les plus courants et pour les examens les plus irradiants, des niveaux de référence diagnostiques de dose sont fixés par arrêté du ministre chargé de la santé, pour des examens types sur des groupes de patients types ou sur des matériaux simulant le corps humain. Ces niveaux de référence sont constitués par des niveaux de dose pour des examens types de radiologie et par des niveaux de radioactivité de produits radiopharmaceutiques en médecine nucléaire diagnostique.

Le médecin ou le chirurgien-dentiste qui réalise un acte exposant aux rayonnements ionisants à des fins diagnostics prend les mesures nécessaires pour ne pas dépasser les niveaux de référence diagnostiques.

IV-2-1-3-2- Radioprotection des personnes exposées aux rayonnements ionisants à des fins médicales et personnes participant volontairement à des programmes de recherche biomédicale.

A) Selon le code de santé publique

Article L. 1333-11 et 17 :

Sans préjudice des dispositions prises en application de l'article L. 231-2 du code du travail, ni des dispositions prévues aux articles du présent chapitre, les rayonnements ionisants ne peuvent être utilisés sur le corps humain qu'à des fins de diagnostic, de traitement ou de recherches biomédicales menées dans les conditions définies au titre II du livre Ier de la présente partie.

Les professionnels pratiquant des actes *de radiodiagnostic, de radiothérapie ou de médecine nucléaire* à des fins de diagnostic, de traitement ou de recherche biomédicale exposant les personnes à des rayonnements ionisants et les professionnels participant à la réalisation de ces actes et à la maintenance et au contrôle de qualité des dispositifs médicaux *doivent bénéficier*, dans leur domaine de compétence, *d'une* formation théorique et pratique, initiale et continue, relative à la protection des personnes exposées à des fins médicales relevant, s'il y a lieu, des dispositions de l'article L. 900-2 du code du travail.

Sont déterminées par décret en Conseil d'Etat les modalités d'application du présent chapitre et notamment les conditions particulières applicables aux personnes qui sont l'objet d'une exposition aux rayonnements ionisants à des fins médicales ou de recherche biomédicale.

Les dispositions de la présente section s'appliquent :

- 1) Aux personnes exposées aux rayonnements ionisants à des fins médicales, à titre diagnostique ou thérapeutique, ou dans le cadre soit de la surveillance médicale professionnelle, soit d'un dépistage organisé d'une maladie déterminée ;
- 2) Aux personnes participant volontairement à des programmes de recherche biomédicale ;
- 3) Aux personnes exposées lors de procédures médico-légales.

Article R. 1333-56 :

Pour l'application du principe mentionné au 1° de l'article L. 1333-1, toute exposition d'une personne à des rayonnements ionisants, dans un but diagnostique, thérapeutique, de médecine du travail ou de dépistage, fait l'objet d'une analyse préalable permettant de s'assurer que cette exposition présente un avantage médical direct suffisant au regard du risque qu'elle peut présenter et qu'aucune autre technique d'efficacité comparable comportant de moindres risques ou dépourvue d'un tel risque n'est disponible.

Pour les expositions aux rayonnements ionisants lors de programmes de recherche biomédicale avec ou sans bénéfice direct pour la personne concernée et lors de procédures médico-légales, il est tenu compte des avantages pour la personne concernée par l'exposition et de ceux de la recherche médicale.

La justification d'une exposition aux rayonnements ionisants à des fins médicales et médico-légales s'appuie soit sur les recommandations de pratique clinique de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, soit sur l'avis concordant d'experts formulé dans les conditions prévues à l'article R. 1333-70.

Dans le cas où une exposition n'est habituellement pas justifiée au regard des recommandations ou avis mentionnés ci-dessus mais où elle paraît cependant nécessaire pour un patient déterminé dans un cas particulier, le médecin prescripteur et le médecin réalisateur de l'acte indiquent les motifs la justifiant dans la demande d'examen et le compte rendu d'examen.

Article R. 1333-61 : Lorsque l'exposition aux rayonnements ionisants concerne *une femme en âge de procréer*, le médecin demandeur et le médecin réalisateur de l'acte doivent rechercher s'il existe un éventuel état de grossesse.

Si la femme est en état de grossesse ou allaitante ou si l'éventualité d'une grossesse ne peut être exclue, une attention particulière doit être accordée par chacun d'entre eux à la justification de l'acte. Celle-ci doit être assurée en tenant compte de l'urgence, de l'exposition de la femme et de celle de l'enfant à naître.

Si, après justification, une exposition par des radionucléides est réalisée chez une femme en état de grossesse ou allaitante, ou si l'éventualité d'une grossesse ne peut être exclue, l'optimisation de l'acte tient compte de cet état.

Des conseils doivent, le cas échéant, être donnés à la femme pour suspendre l'allaitement pendant une durée adaptée à la nature des radionucléides utilisés.

Article R.1333-64 :

Pour les actes de médecine nucléaire à visée diagnostique, les médecins réalisateurs doivent mettre en œuvre les moyens nécessaires pour *maintenir la quantité de radioactivité des produits administrés à la personne au niveau le plus faible possible* compatible avec l'obtention d'une information de qualité.

Pour les actes de médecine nucléaire à visée thérapeutique, les expositions des tissus et organes sont déterminées au cas par cas, en veillant à ce que les doses susceptibles d'être reçues par les organes et tissus autres que ceux directement visés par l'exposition soient maintenues au niveau le plus faible possible, compatible avec le but thérapeutique et la nature du ou des radionucléides utilisés.

Avant de réaliser un acte diagnostique ou thérapeutique utilisant des radionucléides, le médecin doit donner au patient, sous forme orale et écrite, les conseils de radioprotection utiles pour l'intéressé, son entourage, le public et l'environnement. Il tient compte, pour la justification, l'optimisation et les conditions de réalisation de l'acte, des informations qui lui sont données sur la possibilité pour le patient de suivre ces conseils. A l'issue d'un acte de médecine nucléaire à visée diagnostique ou thérapeutique, *le médecin réalisateur fournit au patient ou à son représentant légal toutes informations adaptées et nécessaires pour limiter l'exposition aux rayonnements ionisants des personnes qui seront en contact avec lui*. Ces informations comportent des éléments obligatoires définis par arrêté du ministre chargé de la santé.

Article R.1333-65 : Lorsqu'une exposition aux rayonnements ionisants à des fins médicales ne présente pas de bénéfice médical direct pour la personne exposée, en particulier lors des expositions effectuées dans le cadre de la recherche ou de procédures médico-légales, le médecin réalisant l'acte doit accorder une attention particulière à *la justification et à l'optimisation* de celui-ci, en déterminant notamment une dose maximale de rayonnement.

Article R. 1333-66: Aucun acte exposant aux rayonnements ionisants ne peut être pratiqué sans un échange préalable d'information écrit entre le demandeur et le réalisateur de l'acte. Un arrêté du ministre chargé de la santé précise la nature de ces informations.

Article R. 1333-68 : Les dispositifs médicaux exposant aux rayonnements ionisants et les dispositifs médicaux utilisés dans le cadre des expositions aux rayonnements ionisants doivent satisfaire aux dispositions réglementaires prises en application de l'article L. 5212-1.

Article R. 1333-71: Des guides de procédure de réalisation des actes exposant aux rayonnements ionisants sont publiés et mis à jour en fonction de l'état de la science. Ces guides contiennent notamment les niveaux de référence diagnostiques mentionnés à l'article R.1333-68.

B) selon l'arrêté du 21 janvier 2004 relatif à l'information des personnes exposées aux rayonnements ionisants lors d'un acte de médecine nucléaire.

Article 1: Le présent arrêté définit, en application de l'article R. 1333-64 du code de la santé publique, les éléments obligatoires que doivent comporter les recommandations transmises aux personnes exposées aux rayonnements ionisants à des fins médicales lors d'un acte de médecine nucléaire.

Article 2 : Après un acte de médecine nucléaire, le médecin qui a réalisé l'acte fournit au patient ou à son représentant légal, si cela est nécessaire compte tenu de la nature du ou des radionucléides utilisés et de l'activité administrée, *les informations utiles pour limiter l'exposition des personnes qui seront en contact avec lui ainsi que les informations sur les risques liés aux rayonnements ionisants.*

Article 3 : *Le médecin qui réalise un acte de médecine nucléaire à visée thérapeutique doit, avant la réalisation de l'acte, remettre au patient ou à son représentant légal un document écrit dans lequel sont faites des recommandations pour limiter l'exposition des personnes qui seront en contact avec lui lorsqu'il aura quitté l'unité de médecine nucléaire.*

IV-2-1-4- Code de l'environnement

IV-2-1- 4-1- Introduction

Depuis des décennies, la France renforce sa réglementation en matière de gestion des déchets. En 1991 et 2006, deux lois fondatrices ont fixé la feuille de route pour la prise en charge des matières et déchets radioactifs français.

L'Agence nationale pour la gestion des déchets radioactifs (Andra) a été officiellement créée par la loi Bataille de 1991. Ce texte a posé le principe de l'indépendance de l'Andra et de sa mise sous la tutelle du gouvernement français. Enfin, la plupart de ses missions ont été complétées par la loi de programme de juin 2006 relative à la gestion durable des matières et déchets radioactifs. [43]

L'évolution de réglementation française sur les déchets radioactifs

- ✓ 1991 : loi relative aux recherches sur la gestion des déchets radioactifs (portant essentiellement sur les déchets de type haute activité et moyenne activité à vie longue) ;
- ✓ 2005-2006 : débat public sur la gestion des déchets radioactifs ;
- ✓ 2006 : loi relative à la gestion durable des matières et des déchets radioactifs (portant sur l'ensemble des matières valorisables et des déchets radioactifs), préparée après l'évaluation de l'ensemble des recherches menées dans le cadre de la loi de 1991.

Échéances à venir

- ✓ 2013 : débat public sur le centre de stockage réversible profond, après proposition par l'Andra d'un site d'implantation ;
- ✓ 2015 : loi fixant les conditions de réversibilité du stockage profond ;
- ✓ 2025 : début de l'exploitation du centre de stockage profond réversible.

IV-2-1-4-2- La gestion des matières et des déchets radioactifs : enjeux et principes essentiels [44]

Cette première partie présente les déchets radioactifs et les matières radioactives valorisables : elle précise en particulier d'où ces substances proviennent, comment elles sont classées et gérées, quelles quantités sont présentes en France, et à quel cadre juridique elles sont soumises.

A) Définition :

Parmi les substances radioactives, certaines sont considérées comme des matières valorisables et d'autres comme des déchets.

Ainsi, au sens du code de l'environnement, les « *matières radioactives* » sont des substances radioactives pour lesquelles une utilisation ultérieure est prévue ou envisagée, le cas échéant après traitement.

Les *déchets radioactifs* sont des substances radioactives pour lesquelles aucune utilisation ultérieure n'est prévue ou envisagée.

B) Classification de déchets radioactifs

Les déchets radioactifs sont très divers. Ils contiennent des substances, chimiques ou radioactives, dans des quantités plus ou moins importantes. En fonction de divers critères peuvent être utilisés pour classer les déchets radioactifs, la classification en France repose sur deux paramètres principaux notamment:

- ✓ *l'activité* : correspond au nombre de désintégrations par unité de temps. Il s'agit autrement dit du niveau de radioactivité. En fonction de la quantité et de la nature des substances radioactives que les déchets contiennent, ceux-ci peuvent être de très faible, faible, moyenne ou haute activité ;
- ✓ *la durée de vie* : dépend de la période radioactive des éléments contenus dans les déchets. Cette période correspond au temps nécessaire pour que la quantité d'atomes d'un élément radioactif se soit désintégrée de moitié. La période varie

avec les caractéristiques de chaque radioélément. Au bout de 10 périodes, le niveau de radioactivité d'un élément est divisé par 1000 environ ; on considère généralement que cette durée d'une dizaine de périodes représente la « durée de vie » d'un radioélément. Les déchets contiennent tous un mélange de radioéléments à vie courte (période radioactive = 31 ans) et à vie longue (période radioactive > 31 ans) mais, par simplification, les déchets contenant une majorité d'éléments à vie courte sont appelés déchets à vie courte, et inversement.

Cette classification permet ainsi de distinguer les catégories suivantes :

- *les déchets de haute activité (HA)*, principalement issus des combustibles usés après traitement. Ils sont conditionnés en colis de verre ;
- *les déchets de moyenne activité à vie longue (MAVL)*, également en majorité issus du traitement des combustibles usés et des activités de maintenance et d'exploitation des usines de traitement. Ils sont conditionnés en colis de déchets métalliques compactés, cimentés ou bitumés ;
- *les déchets de faible activité à vie longue (FAVL)*, essentiellement des déchets de graphite et des déchets radifères ;
- *les déchets de faible et moyenne activité à vie courte (FMA-VC)*, essentiellement issus de l'exploitation et du démantèlement des centrales nucléaires, des installations du cycle du combustible, des centres de recherche et, pour une faible partie, des activités de recherche biomédicale ;
- *les déchets de très faible activité (tFA)*, majoritairement issus de l'exploitation de maintenance et du démantèlement des centrales nucléaires, des installations du cycle du combustible et des centres de recherche ;
- *les déchets à vie très courte*, provenant principalement du secteur médical ou de la recherche. Ils sont entreposés sur leur site d'utilisation le temps de leur décroissance radioactive, avant élimination dans une filière conventionnelle correspondant à leurs caractéristiques physiques, chimiques et biologiques. [11]

B) La gestion des matières

En pratique, la classification précédente permet de faire correspondre une filière de gestion à long terme à chaque catégorie de déchet, comme le montre le tableau ci-dessous.

Tableau 4: mode de gestions de déchets radioactifs en France [45]

Durée de Vie Activité	Vie très courte Période < 100 jours	Vie courte Période plus ou moins 31 ans	Vie longue Période > 31 ans
Très faible activité	Gestions par ordre de décroissance radioactive sur site de production Puis élimination dans la filière conventionnelle	Stockage de surface (centre de stockage d'activité de très faible de l'Aube)	
Faible activité		Stockage de surface de faible et moyenne activité de l'Aube	Stockage à faible profondeur (à l'étude dans le cadre de la loi du 28 Juin 2006)
Moyenne activité			
Haute activité		Stockage en profondeur (à l'étude dans le cadre de la loi du 28 Juin 2006)	

Un mode de gestion spécifique est mis en place pour chaque catégorie. Le type de traitement, le conditionnement et le mode de stockage (après un éventuel entreposage temporaire) sont adaptés à la dangerosité des déchets et à leur évolution dans le temps.

La correspondance catégorie / filière de gestion n'est pas totale, la réalité étant un peu plus complexe ; la filière de gestion d'un déchet n'est en effet pas uniquement déterminée par l'activité et la durée de vie. D'autres critères sont pris en compte, notamment la stabilité ou la présence de certains éléments chimiques.

C) Le cadre juridique

➤ Le cadre de gestion des matières et des déchets radioactifs est défini par la loi de programme n° 2006-739 du 28 juin 2006 relative à la gestion durable des matières et déchets radioactifs. Cette loi traite de la définition d'une politique de gestion des matières et déchets radioactifs, de l'amélioration de la transparence et du contrôle démocratique ainsi que du financement et de l'accompagnement économique. [46]

Elle interdit le stockage en France de déchets en provenance de l'étranger et organise la gestion de déchets dits orphelins.

La loi spécifie que la gestion de ces matières et déchets radioactifs doit respecter trois principes fondamentaux :

- ✓ protection de la santé des personnes, de la sécurité et de l'environnement;
- ✓ prévention ou limitation des charges qui seront supportées par les générations futures ;
- ✓ Principe producteur-payeur similaire au principe pollueur-payeur qui prévaut en droit de l'environnement.

➤ Selon le code de la Santé Publique

Article R. 1333-7 :

Pour l'application de l'article L. 1333-1, le chef d'établissement *ou le chef d'entreprise* est tenu de mettre à disposition de la personne physique, responsable direct de l'exercice d'une activité nucléaire, tous les moyens nécessaires pour atteindre et maintenir un niveau optimal de protection de la population contre les rayonnements ionisants, dans le respect des prescriptions réglementaires qui lui sont applicables. En outre, il met en œuvre un contrôle

interne visant à assurer le respect des dispositions applicables en matière de protection contre les rayonnements ionisants et, en particulier, il contrôle l'efficacité des dispositifs techniques prévus à cet effet, réceptionne et étalonne périodiquement les instruments de mesure et vérifie qu'ils sont en bon état et utilisés correctement.

Art. R. 1333-11 :

Le réseau national de mesures de la radioactivité de l'environnement a pour mission de contribuer à l'estimation des doses auxquelles la population est soumise du fait de l'ensemble des activités nucléaires. Il regroupe :

1° Les résultats des analyses radiologiques de l'environnement qui sont contenues dans les programmes réglementaires destinés à surveiller l'impact des rejets issus des activités nucléaires soumises à autorisation ou déclaration ;

2° Les résultats des analyses radiologiques de l'environnement réalisées à la demande des collectivités territoriales, des services de l'Etat et de ses établissements publics ainsi que des associations qui le sollicitent.

Les analyses transmises au réseau national de mesures de la radioactivité de l'environnement sont effectuées soit par l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire soit par des laboratoires agréés par les ministres chargés de la santé et de l'environnement. Les résultats de cette surveillance sont tenus à la disposition du public. La gestion du réseau national de mesures de la radioactivité de l'environnement est assurée par l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire. Un arrêté des ministres chargés de l'environnement et de la santé définit les modalités d'organisation de ce réseau, les modalités de mise à disposition de l'information du public ainsi que les critères de qualification auxquels doivent satisfaire les laboratoires agréés.

➤ Article 8 de l'Arrêté du 30 octobre 1981 :

Les effluents radioactifs gazeux et liquides ne peuvent, en aucun cas, être évacués sans un contrôle préalable dont les résultats sont inscrits sur un registre fourni par le SCPRI. Ce registre, constamment tenu à jour, doit être présenté à toute réquisition des autorités de santé.

Une feuille trimestrielle extraite de ce registre doit, après signature du titulaire de l'autorisation, être envoyée au SCPRI au plus tard pour le 15 du premier mois du trimestre civil suivant. SCPRI est devenu OPRI (Office de Protection contre les Rayonnement Ionisants) par le décret 94604 du 19 Juillet 1994 ; c'est un établissement public placé sous l'autorité de ministère de Santé et de travail. OPRI exerce sa fonction d'expertise et de contrôle propre à assurer la protection de la population, de personnes professionnelles exposées et l'environnement.

➤ Arrêté du 23 juillet 2008 portant homologation de la décision n° 2008-DC-0095 de l'Autorité de sûreté nucléaire du 29 janvier 2008 fixant les règles techniques auxquelles doit satisfaire l'élimination des effluents et des déchets contaminés par les radionucléides, ou susceptibles de l'être du fait d'une activité nucléaire, prise en application des dispositions de l'article R. 1333-12 du Code de la santé publique

➤ Circulaire DGS/DHOS n°2001-323 du 9 juillet 2001 du ministère en charge de la santé relative à la gestion des effluents et des déchets d'activités de soins contaminés par des radionucléides.

➤ La décision n°2008-DC-0095, prise en application des dispositions de l'article R. 1333-12 du code de la santé publique, remplace les prescriptions de la circulaire du 9 juillet 2001 du ministère en charge de la santé. Cette circulaire définissait les modalités techniques à prendre en compte pour assurer, dans les établissements de santé utilisant des sources radioactives non scellées, la gestion des déchets et effluents contaminés par des radionucléides. Ces modalités concernaient la gestion et l'élimination des déchets et des effluents produits par les activités des services de médecine nucléaire et/ou les laboratoires associés utilisant des sources non scellées

IV-2-1-5- Approvisionnement et gestion

IV-2-1- 5-1- Introduction

Les médicaments radiopharmaceutiques, les trousseaux, les générateurs et les précurseurs sont soumis au régime des médicaments depuis la loi du 8 décembre 1992. Leur politique d'achat approvisionnement suit donc celle des médicaments et doit être assurée par la pharmacie à usage intérieur comme le prévoit l'article L. 5126-5 (ancien L. 595-2) du Code de la Santé Publique. [47]

Du fait de leur particularité, cette fonction d'achat-approvisionnement est confiée à un pharmacien qualifié en radiopharmacie.

IV-2-1-5-2- Exigence réglementaire

Cette fonction d'achat-approvisionnement des produits radiopharmaceutiques est liée aux décisions du Comité du Médicament et des Dispositifs Médicaux en fonction des besoins diagnostiques et/ou thérapeutiques des cliniciens.

Les actions entreprises, dans le domaine de l'achat-approvisionnement en produits radiopharmaceutiques, doivent respecter toutes les réglementations concernées, c'est-à-dire celles relatives aux médicaments (Code de la Santé Publique, Code des Marchés Publics, ...

cf Référentiel de Pharmacie hospitalière) et celles relatives aux radioéléments artificiels, avec notamment les articles :

- Article R. 5237-1 : Toute acquisition de radioéléments artificiels ou de produits ou appareils en contenant donne lieu à l'établissement d'un formulaire, par le bénéficiaire de cette cession, titulaire d'une autorisation de détention prévue aux articles R. 5234.

Sont soumises à autorisation, laquelle est accordée ainsi qu'il est dit ci-dessus : la détention en vue de l'utilisation ainsi que l'utilisation de radioéléments artificiels. [48]

Les autorisations données en application du présent article précisent la personne qui en est titulaire ainsi que l'établissement où les opérations peuvent être effectuées et, à l'intérieur de celui-ci, les locaux susceptibles de recevoir des radioéléments artificiels.

- Article R. 5234-4 : Chaque autorisation prévue à l'article R. 5234 est délivrée pour une durée maximale de cinq ans; elle est ensuite renouvelable sur demande du titulaire de l'autorisation présentée au plus tard trois mois avant la date d'expiration.

- Article R. 5234-6 : Toute demande d'autorisation de détenir ou d'utiliser des radioéléments artificiels ou des produits ou appareils en contenant doit être souscrite par une personne compétente dont le niveau minimum de qualification est fixé par arrêté du ministre. Des activités maximales, instantanées et cumulées sur l'année, peuvent être fixées dans les autorisations en fonction des équipements.

- Article R. 5237 : Les autorisations sont personnelles et ne sont pas transférables. Leurs titulaires ne peuvent effectuer que les opérations expressément mentionnées dans ces autorisations.

- L'enregistrement des acquisitions des radioéléments artificiels (entrées, sorties) est obligatoire et permet de connaître à tout moment l'origine et l'inventaire des produits détenus, un relevé trimestriel des acquisitions doit être adressé au secrétariat permanent de la Commission Interministérielle des Radioéléments Artificiels (C.I.R.E.A) (R5237-2 CSP).

- Pour les spécialités radiopharmaceutiques, les justificatifs d'acquisition devront être gardés au moins 3 ans (R5196 CSP) lorsque ces spécialités sont inscrites sur la liste I.

Du fait de cette réglementation des radioéléments artificiels, antérieure à la loi du 8 décembre 1992, l'acquisition des radioéléments ne peut être faite que par des praticiens autorisés, c'est à dire les médecins nucléaires (docteurs en médecine titulaires du diplôme d'études spécialisées de médecine nucléaire ou équivalent). [49]

IV-2-2- Disposition sur Réglementation Pharmaceutiques

IV-2-2-1- Etablissements et Sociétés pharmaceutiques

IV-2-2-1-1- Création des établissements

A) Selon la loi n 92-1279 du 8 décembre 1992 transposée dans le code de santé publique. [50]

Article L. 596 :

- La fabrication, l'importation, l'exportation et la distribution en gros des médicaments, produits et objets mentionnés à l'article L. 512, la fabrication, l'importation et la distribution des médicaments destinés à être expérimentés sur l'homme ainsi que l'exploitation de spécialités pharmaceutiques ou autres médicaments ne peuvent être effectuées que dans des établissements pharmaceutiques régis par la présente section.

Toute entreprise qui comporte au moins un établissement pharmaceutique doit être la propriété d'un pharmacien ou d'une société à la gérance ou à la direction générale de laquelle participe un pharmacien, dans des conditions fixées par décret en Conseil d'Etat.

Les pharmaciens mentionnés à l'alinéa précédent sont dénommés pharmaciens responsables. Ils sont personnellement responsables du respect des dispositions du présent livre ayant trait à leur activité, sans préjudice, le cas échéant, de la responsabilité solidaire de la société.

Dans chaque établissement pharmaceutique de l'entreprise, un pharmacien délégué veille au respect des dispositions du présent livre sous l'autorité du pharmacien responsable de l'entreprise. Lorsque le pharmacien responsable exerce ses fonctions dans l'un des établissements pharmaceutiques d'une entreprise, la désignation d'un pharmacien délégué n'est pas obligatoire dans cet établissement.

Les pharmaciens responsables et les pharmaciens délégués doivent justifier d'une expérience pratique appropriée dont la durée et le contenu sont fixés par décret en Conseil d'Etat.

Article L.596-2 :

- Les collectes de médicaments inutilisés effectuées au bénéfice des populations démunies peuvent, dans des conditions définies par décret, être réalisées sous la responsabilité d'un pharmacien par des organismes à but non lucratif. Ces collectes sont autorisées par le ministre chargé de la santé après avis des instances compétentes de l'ordre national des pharmaciens.

- L'ouverture d'un établissement pharmaceutique est subordonnée à une autorisation délivrée par l'autorité administrative. Cette autorisation peut, après mise en demeure, être suspendue ou retirée en cas d'infraction aux dispositions du présent livre. Les modalités d'octroi, de suspension ou de retrait de cette autorisation sont définies par décret en Conseil d'Etat.

Toute modification des éléments figurant dans l'autorisation initiale doit faire l'objet d'une nouvelle autorisation préalable.

Article. L.598 :

. L'autorisation d'ouvrir ou éventuellement de modifier un établissement pharmaceutique, délivrée par le directeur général de l'ANSM, est le résultat d'un processus à la fois administratif et technique. Il s'insère dans le cadre juridique fixé par le code de la santé publique aux articles précités d'une part, les Bonnes pratiques soit de fabrication (arrêté du 10 mai 1995 modifié) soit de distribution en gros (arrêté du 30 juin 2000) de médicaments à usage humain, d'autre part.

Le répertoire des établissements pharmaceutiques permet ainsi de connaître :

- pour chaque entreprise pharmaceutique identifiée, les établissements pharmaceutiques autorisés, leur adresse et les activités autorisées par département.
- pour un établissement pharmaceutique, le nom du pharmacien responsable de l'entreprise sauf exception, la date et la référence de l'autorisation d'ouverture en vigueur (première autorisation ou mise à jour, l'année de sa délivrance ainsi que son ordre de classement dans l'année de délivrance).

Article L.599 : Le pharmacien responsable et les pharmaciens délégués doivent exercer personnellement leur profession.

Ils doivent se faire assister et, en cas d'absence temporaire ou s'ils font l'objet d'une interdiction d'exercer, se faire remplacer dans des conditions fixées par décret en Conseil d'Etat.

En cas de décès du pharmacien propriétaire d'un établissement pharmaceutique, le délai pendant lequel son conjoint ou ses héritiers peuvent faire gérer l'établissement par un pharmacien autorisé à cet effet par le représentant de l'Etat dans la région ne peut excéder deux ans. Les conditions de cette gérance sont fixées par décret en Conseil d'Etat.

Article L.600 :

- La fabrication, l'importation et la distribution en gros de médicaments et des produits mentionnés à l'article L.658-11 doivent être réalisées en conformité avec les bonnes pratiques dont les principes sont définis par arrêtés du ministre chargé de la santé.

B) Selon le décret n°2012-597 du 27 avril 2012 modifiant l'Article R5138-2 [51]

Article 5 :

Le dossier descriptif prévu à l'article L. 5138-1 et accompagnant la déclaration est adressé à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé par envoi

recommandé avec demande d'avis de réception. Il comporte les renseignements et informations suivants :

1° Des renseignements administratifs relatifs à l'établissement où s'exerce l'activité de fabrication, d'importation ou de distribution de matières premières à usage pharmaceutique, à son organisation interne, ainsi que, le cas échéant, à ses autres activités et aux certifications qu'il détient au titre de ses activités ;

2° Des informations techniques relatives aux activités de fabrication, d'importation ou de distribution des matières premières à usage pharmaceutique, notamment la liste de ces activités, les locaux, matériels, procédés et système d'assurance de la qualité utilisés pour les exercer, ainsi que les sous-traitants éventuels.

La liste de ces renseignements administratifs et de ces informations techniques est fixée par décision du directeur général de l'agence.

Les modifications concernant le dossier descriptif sont communiquées par envoi recommandé avec demande d'avis de réception à l'agence sous la forme d'un état annuel récapitulatif, selon des modalités fixées par la décision mentionnée ci-dessus.

IV-2-2-1-2- Production

L'article L. 5121-5 du code de la santé publique (CSP) dispose que la préparation de médicaments doit être réalisée en conformité avec des bonnes pratiques et que ces bonnes pratiques prévoient notamment les modalités de suivi permettant d'assurer la traçabilité des médicaments.

Les préparations réalisées en séries relèvent d'une échelle industrielle faisant intervenir un processus industriel au sens de l'article L. 5121-8 du CSP et doivent, par conséquent, répondre aux exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments en vigueur

(Décision Afssaps relative aux bonnes pratiques de fabrication) et, le cas échéant, faire l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) conformément aux dispositions de l'article L. 5121-8 du CSP.

Conformément aux B.P.F. relatives aux radiopharmaceutiques (ligne directrice particulière n°2), une fiche de fabrication doit être rédigée pour chaque préparation radiopharmaceutique.

Cette fiche doit contenir notamment :

- les spécificités du radionucléide (numéro de lot, date de péremption, activité volumique, caractéristiques des éluions...),
- les activités mesurées (en précisant la date et l'heure de chaque mesure, l'appareil utilisé),
- le protocole avec description des différentes étapes et mention des instructions opératoires (température et durée de chauffage, durée d'incubation, type et durée d'agitation...),
- la date et l'heure limite d'utilisation,
- le numéro d'enregistrement,
- l'étiquetage,
- le nom de l'opérateur,
- le nom de la personne ayant effectué la validation pharmaceutique.

IV-2-2-1-3- Monopole

Pour le pharmacien, il s'agit d'un contrat passé entre lui et l'État, justifié par ses compétences reconnues (diplôme).

Tout produit inclus dans le monopole doit répondre à 3 conditions :

- Exclusivité de la vente et de la fabrication par des entreprises pharmaceutiques,
- Respect de la réglementation pharmaceutique du code de la santé publique ;
- Sa vente met en jeu la responsabilité (pénale ou disciplinaire) du pharmacien.

A) Aspects pharmaceutiques

Selon l'article L4211-1 modifié par Ordonnance n°2007-613 du 26 avril 2007 – article 2 [52] :

Sont réservées aux pharmaciens, sauf les dérogations prévues aux articles du présent code :

- La préparation des médicaments destinés à l'usage de la médecine humaine ;
- La préparation des objets de pansements et de tous articles présentés comme conformes à la pharmacopée, la préparation des produits destinés à l'entretien ou l'application des lentilles oculaires de contact ;
- La préparation des générateurs, trousses ou précurseurs mentionnés à l'article L.5121-1
- La vente en gros, la vente au détail et toute dispensation au public des médicaments, produits et objets mentionnés ci-dessus;
- La vente des plantes médicinales inscrites à la pharmacopée sous réserve des dérogations établies par décret ;
- La vente au détail et toute dispensation au public des huiles essentielles dont la liste est fixée par décret ainsi que de leurs dilutions et préparations ne constituant ni des produits cosmétiques, ni des produits à usage ménager, ni des denrées ou boissons alimentaires ;
- La vente au détail et toute dispensation au public des aliments lactés diététiques pour nourrissons et des aliments de régime destinés aux enfants du premier âge, c'est-à-dire de moins de quatre mois, dont les caractéristiques sont fixées par arrêté des ministres chargés de la consommation et de la santé ;
- La vente au détail et toute dispensation de dispositifs médicaux de diagnostic in vitro destinés à être utilisés par le public.
- La fabrication et la vente en gros des drogues simples et des substances chimiques destinées à la pharmacie sont libres à condition que ces produits ne soient jamais délivrés directement aux consommateurs pour l'usage pharmaceutique et sous réserve des règlements particuliers concernant certains d'entre eux.

B) Aspects radioactifs

i) Les conséquences de la loi du 8 décembre 1992 :

- la production, la vente, l'importation ainsi que l'exportation des produits radiopharmaceutiques relèvent du monopole pharmaceutique,

ii) Analyse pharmaceutique d'une prescription médicale comportant une préparation radiopharmaceutique :

Toute prescription de préparation radiopharmaceutique doit être analysée par le pharmacien qualifié en radiopharmacie.

Le radiopharmacien doit analyser la pertinence de l'utilisation dans l'indication de la prescription, notamment en terme de bénéfice / risque d'irradiation.

Outre le contrôle du protocole de fabrication et des mentions légales de la prescription, cette analyse doit également porter sur la recherche d'interactions avec les autres traitements éventuels pouvant modifier la pharmacocinétique du médicament radiopharmaceutique.

Tout médicament radiopharmaceutique ne peut être délivré qu'aux personnes compétentes autorisées à détenir ou utiliser des radioéléments en sources non scellées à des fins médicales (article R. 5234-6 du C.S.P., arrêté du 10 novembre 1967 modifié par l'arrêté du 26 mars

1974, l'arrêté du 26 mars 1974 modifié par l'arrêté du 15 octobre 1992).

Les médicaments radiopharmaceutiques étant inscrits sur la liste I, leur prescription et leur dispensation sont soumises à la réglementation des substances vénéneuses (décret n°99-249 du 31 mars 1999, arrêté du 31 mars 1999).

IV-2-2-2- Locaux

IV-2-2-2-1- Organisation générale des locaux

La conception et l'aménagement des locaux où sont manipulés des radioéléments artificiels en sources non scellées sont régis d'une manière générale par la préoccupation suivante : confiner les sources de contamination afin de limiter les risques d'irradiation externe comme interne. Les locaux doivent être conçus et agencés afin de permettre la mise en œuvre aisée des préparations radiopharmaceutiques dans le respect des réglementations spécifiques à la manipulation des radioéléments artificiels et des Bonnes Pratiques.

Comme toutes les installations dans lesquelles sont utilisés des radioéléments artificiels en sources non scellées à des fins médicales, l'aménagement de la radiopharmacie doit répondre aux conditions exigées par la réglementation en vigueur. Le contrôle technique des installations, pour ce qui concerne la radioprotection, est assuré par l'O.P.R.I. [53].

Habituellement, ces locaux sont classés en zone contrôlée.

La radiopharmacie comporte un local de réception des matières premières, un laboratoire où s'effectuent les préparations proprement dites, un laboratoire ou une zone de contrôle de qualité et un local pour la décroissance des déchets radioactifs.

La salle d'injection est généralement attenante au laboratoire de préparation. Une communication par un guichet équipé de fermeture blindée inséré dans le mur permet le passage des seringues entre le local de préparation et la salle d'injection.

La zone de réception des matières premières radioactives est la seule partie de la zone contrôlée accessible au transporteur et non accessible au public. Elle est constituée d'un sas permettant une livraison des produits en dehors des heures d'ouverture de l'unité.

La zone où s'effectuent les préparations radiopharmaceutiques, souvent appelée laboratoire « chaud », comporte plusieurs postes de travail.

En vue de réduire le plus possible les risques de contamination microbiologique et particulière, ces postes sont classés selon les B.P.F. en fonction de la nature des opérations effectuées (préparations aseptiques en système ouvert tel les marquages cellulaires, préparations aseptiques non extemporanées, en système clos...).

L'organisation du laboratoire de préparation doit être rationnelle afin de permettre une continuité des opérations de préparation et d'éviter tout risque de contamination croisée. Le poste de travail proprement dit doit être le plus dégagé possible, ne comportant que les appareils nécessaires aux manipulations et les moyens de protection contre l'irradiation.

La ventilation du laboratoire de préparation doit permettre d'assurer au minimum dix renouvellements horaires de l'air (arrêté du 30 octobre 1981 relatif aux conditions d'emploi des radioéléments artificiels utilisés en sources non scellées à des fins médical.

Selon l'arrêté du 30 octobre 1981 :

Article 5 : Les locaux où sont manipulés les radioéléments doivent être distingués des locaux ordinaires, et hiérarchisés par activités décroissantes, de manière à permettre la continuité des opérations depuis la préparation jusqu'aux mesures. Celles-ci doivent être éloignées des sources de rayonnement parasite.

L'accès de ces locaux doit être clairement signalé par un panneau comportant le trèfle normalisé indiquant la présence de rayonnements ionisants et l'existence d'une zone contrôlée.

Ces locaux doivent être séparés des locaux ordinaires par un sas vestiaire pour le personnel, avec séparation des vêtements de ville et de travail, lavabos, douches et détecteurs de contamination radioactive.

Article 6 : Les locaux doivent être ventilés en dépression de manière indépendante du reste du bâtiment.

Les parois ne doivent présenter aucune aspérité ni recoin, les arêtes et angles de raccordement doivent être arrondis et les murs revêtus de peinture lisse et lavable.

Les sols doivent être recouverts d'un revêtement imperméable et lisse, et pourvus de bondes d'évacuation des eaux.

Les surfaces de travail doivent être réalisées en matériaux aisément décontaminables et recouvertes d'un revêtement pelable.

Ces locaux doivent comporter des éviers de type monobloc avec robinets à commande non manuelle, dans toutes les zones de travail qui présentent un risque de contamination

Article 7 : Les installations doivent être dotées, au minimum, du matériel de radioprotection portatif suivant :

- appareils permettant de mesurer les débits de dose avec une sensibilité suffisante ;
- détecteurs portatifs de la contamination des surfaces, de sensibilité suffisante, avec sondes adaptées aux émetteurs utilisés.

Article 9 : L'installation doit disposer, pour le stockage des déchets radioactifs en attente d'enlèvement, d'une aire de stockage extérieure d'au moins 20 mètres carrés, couverte, clôturée et réglementairement balisée, comportant :

- une zone affectée aux déchets radioactifs solides mis en fûts appropriés ;
- une zone affectée aux déchets radioactifs liquides conservés en récipients appropriés.

Cette aire doit comporter un drainage de sécurité vers les cuves de stockage.

Article 10 : Pour les installations d'utilisation in vivo, les locaux du laboratoire chaud doivent comporter :

- des enceintes de stockage protectrices pour les différentes sources comportant une protection telle que le débit de dose à 5 centimètres des parois soit inférieur à 25 micrograys par heure (2,5 milliards par heure), fermant à clé, l'une au moins étant réfrigérée ;
- des éviers reliés aux cuves de stockage définies à l'article 8 ;

- des sorbonnes, ou boîtes à gants en dépression sous filtre, équipées de pièges à iode, avec rejet dans la cheminée prévue à l'article 8.

Les parois de ce laboratoire sont renforcées, en tant que de besoin, en fonction de la nature et de l'activité des radioéléments utilisés.

La ventilation doit permettre d'assurer, au minimum, 10 renouvellement horaires dans les locaux où sont effectués les marquages, et 5 renouvellements horaires dans les autres locaux de manipulation des sources, et doit être reliée à la cheminée prévue à l'article 8.

Article 11 : Pour les installations d'utilisation in vitro, les locaux doivent comporter :

- des enceintes de stockage protectrices pour les différentes sources comportant une protection telle que le débit de dose à 5 centimètres des parois soit inférieur à 25 micrograys par heure (2,5 milliards par heure), fermant à clé, l'une au moins étant réfrigérée ;
- des éviers reliés aux cuves de stockage définies à l'article 8 ;
- une sorbonne ventilée en dépression sous filtre, avec rejet dans la cheminée prévue à l'article 8.

La ventilation des locaux doit permettre d'assurer au moins 5 renouvellements horaires et doit être reliée à la cheminée prévue à l'article 8.

IV-2-2-3- Personnel

La réalisation des préparations est placée sous la responsabilité du pharmacien qualifié en radiopharmacie qui s'assure de la mise en œuvre des moyens humains nécessaires à la préparation des radiopharmaceutiques. L'utilisation particulière d'isotopes radioactifs nécessite que le pharmacien soit titulaire d'une double compétence (compétence pharmaceutique et compétence radioisotopique).

Les personnes ayant une activité de préparation de médicaments radiopharmaceutiques doivent posséder les qualifications adéquates à cette activité dans le respect de la législation en vigueur. Elles doivent être formées à la manipulation des radioéléments artificiels en sources non scellées dans le respect des règles d'hygiène et de radioprotection. [54]

Selon l'arrêté du 1^{er} décembre 2003, les pharmaciens qui assurent au sein d'une pharmacie à usage intérieure, l'approvisionnement, détention, gestions, préparation, contrôle et dispensation doivent être titulaire du DESC du radiopharmacie-radiobiologie.

Cet arrêté précise que seuls les pharmaciens spécialisés en radiopharmacie seront désormais habilité à assurer ces activités dans un établissement de soin. [55]

Un organigramme définit les différentes catégories de personnel impliquées dans ce type d'activité. Les personnels y compris ceux affectés à l'entretien de l'unité de radiopharmacie doivent avoir reçu une formation complémentaire spécifique à l'utilisation des produits radioactifs.

Des fiches de poste précisent les tâches spécifiques de chaque catégorie de personnel avec détail des formations et fonctions respectives.

Les moyens humains doivent être en nombre suffisant pour assurer l'ensemble des missions qui leur incombent. Ils doivent permettre de prendre en compte toutes les demandes de préparations de radiopharmaceutiques pendant l'ouverture du service de médecine nucléaire.

Les consignes générales d'hygiène du personnel sont relatives à sa tenue vestimentaire et à sa conduite dans la zone contrôlée. Il doit porter des vêtements protecteurs appropriés aux opérations qui s'y déroulent, se laver les mains (type de lavage selon les opérations à effectuer) et mettre des gants. Il est notamment interdit d'y boire, manger et fumer.

En terme de radioprotection, en fonction des risques associés au lieu de travail et à la nature des travaux effectués avec les radionucléides, les personnels appartiennent à l'une des deux catégories de travailleurs exposés aux radiations ionisantes. En radiopharmacie, ils sont

habituellement considérés comme des travailleurs directement affectés aux travaux sous rayonnements ionisants (D.A.T.R.) et appartiennent de ce fait à la catégorie A.

L'ensemble des mesures de protection et de surveillance des risques d'exposition externe comme interne est développé dans la directive Sécurité Sanitaire.

IV-2-3- L'AMM en France

IV-2-3-1- L'exigence réglementaire concernant l'AMM du CSP

Article L5121-8 : Toute spécialité pharmaceutique ou tout autre médicament fabriqué industriellement doit faire l'objet, avant sa mise sur le marché ou sa distribution à titre gratuit, d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ou par l'Agence Européenne des médicaments.

Une autorisation de mise sur le marché ne peut être délivrée qu'à un demandeur établi dans un état membre de la Communauté européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen.

L'autorisation est délivrée pour une durée de cinq ans et peut ensuite être renouvelée, sans limitation de durée sauf si l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé décide, pour des raisons justifiées ayant trait à la pharmacovigilance, de procéder à un renouvellement supplémentaire.

L'accomplissement des formalités prévues au présent article n'a pas pour effet d'exonérer le fabricant et, s'il est distinct, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, de la responsabilité que l'un ou l'autre peut encourir dans les conditions du droit commun en raison de la fabrication ou de la mise sur le marché du médicament du produit.

Article L5121-9 :

L'autorisation prévue à l'article L. 5121-8 est refusée lorsqu'il apparaît que l'évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament ou produit au regard des risques pour la santé du patient ou la santé publique liés à sa qualité, à sa sécurité ou à son efficacité n'est pas considérée comme favorable, ou qu'il n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée, ou que l'effet thérapeutique annoncé fait défaut ou est insuffisamment démontré par le demandeur.

Elle est également refusée lorsque la documentation et les renseignements fournis ne sont pas conformes au dossier qui doit être présenté à l'appui de la demande.

L'autorisation prévue à l'article L. 5121-8 est suspendue ou retirée sous certaines conditions par l'AFSSAPS.

Art. L. 601-2. - Les dispositions de l'article L. 601 ne font pas obstacle à l'utilisation, à titre exceptionnel, de certains médicaments lorsque ceux-ci:

- sont destinés à traiter des pathologies graves, alors qu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique, dès lors que leur efficacité est fortement présumée au vu des résultats d'essais thérapeutiques auxquels il a été procédé en vue du dépôt d'une demande d'autorisation de mise sur le marché;
- sont destinés à des patients atteints de maladies rares et dès lors qu'il n'existe aucun médicament déjà autorisé au sens de l'article L. 601 et susceptible de se substituer à eux;
- sont importés en vue de leur prescription à des malades nommément désignés, sous la responsabilité de leur médecin traitant, dès lors qu'ils sont autorisés à l'étranger. L'utilisation de ces médicaments est autorisée, pour une durée limitée, par le ministre chargé de la santé, avec l'accord préalable du titulaire des droits d'exploitation du médicament dans le cas prévu au deuxième alinéa du présent article ou à la demande du médecin traitant dans le cas prévu au quatrième alinéa. Cette autorisation peut être suspendue ou retirée si les conditions prévues au présent article ne sont plus remplies ou pour des motifs de santé publique.

Un décret en Conseil d'Etat fixe les conditions d'octroi, de suspension ou de retrait de cette autorisation.

IV-2-3-2- Constitution de dossiers d'AMM et enregistrement

IV-2-3-2-1- Cas général

Pour enregistrer un médicament, il existe différents types de procédures :

- nationale,
- par reconnaissance mutuelle,
- centralisée.

Dans les trois cas, le dossier est évalué en France par l'AFSSAPS, selon les mêmes critères.

Les critères d'octroi d'une AMM, quelle que soit la procédure choisie, sont la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament. L'évaluation de ces critères repose sur un système d'expertise externe et interne au sein de groupes de travail spécialisés. Elle est synthétisée dans l'avis de la commission d'autorisation de mise sur le marché, reposant en grande partie sur les recommandations des groupes de travail couvrant les différents domaines thérapeutiques. Dans une première étape est vérifiée la recevabilité du dossier au plan administratif, technique et clinique. Le dossier doit se composer de 5 modules au format

CTD (Common technical document):

- 1. Module administratif
- 2. Résumés des 3 modules suivants
- 3. Module qualité
- 4. Module toxicologie et pharmacologie, indispensable même pour les médicaments de diagnostic
- 5. Module clinique.

En fonction de son contenu, le dossier est alors confié aux rapporteurs technico-réglementaires d'un ou de plusieurs groupes de travail.

Les rapporteurs sont des personnels de l'AFSSAPS. Ils réalisent une première évaluation du dossier, puis ils confient, en fonction de leur spécialité, les modules du dossier à un ou plusieurs experts externes, en accord avec le Président du groupe de travail. Ils sont aussi en charge de la mise au point de l'ordre du jour du groupe de travail et de la rédaction du relevé d'avis pour la Commission d'AMM, synthèse des travaux et délibérations du groupe de travail. Pour les procédures européennes (qui vont être résumées ci-dessous), ils établissent le rapport d'évaluation, en relation avec les experts.

Les rapporteurs internes ou externes à l'AFSSAPS sont des spécialistes des divers aspects couverts par le dossier.

Ils rédigent chacun un rapport. Ces rapports sont ensuite la base de la discussion qui a lieu lors des réunions du groupe de travail, afin de fournir un avis à la Commission d'AMM. Celle-ci se réunit toutes les 2 semaines pour émettre des avis sur les dossiers. Après avoir pris avis de la Commission d'AMM (et après avoir éventuellement notifié à la firme demandeuse des "mesures d'instruction" ou un "projet de rejet"), le Directeur général de l'AFSSAPS ou son délégué accorde ou rejette la demande d'AMM au niveau national.

IV-2-3-2-2- Cas de radiopharmaceutiques

Le radiopharmaceutique, parce qu'il est à la fois un médicament et une source non scellée radioactive, subit une double contrainte réglementaire, celle de l'Afssaps et celle de l'ASN.

Il existe un groupe de travail de l'Afssaps pour l'évaluation des médicaments de diagnostic qui prend en charge tous les médicaments radiopharmaceutiques, même à action thérapeutique (radiothérapie vectorisée). L'AFSSAPS met en place un groupe transversal composé de pharmaciens et médecins spécialiste par pathologie qui évaluent les caractères spécifiques de médicaments radiopharmaceutiques de diagnostic.

Pour médicaments radiopharmaceutique diagnostiques :

Le critère d'utilité clinique n'est pas la réponse thérapeutique) mais avant tout les performances diagnostiques (sensibilité, spécificité) et l'impact sur la prise en charge thérapeutique, éventuellement une meilleure tolérance. [56]

Pour médicaments radiopharmaceutique thérapeutiques :

En ce qui concerne les radiopharmaceutiques à action thérapeutique, leur évaluation suit la procédure standard des médicaments thérapeutiques, leur caractère irradiant étant pris en compte dans la détermination du rapport bénéfice/risque.

Pour tenir compte des particularités des médicaments radiopharmaceutiques (à visée diagnostique ou thérapeutique), leur résumé des caractéristiques principales comporte de façon spécifique :

- Une information complète sur la dosimétrie interne de rayonnements ;
- Des instructions détaillées pour la préparation extemporanée et le contrôle de la qualité et, le cas échéant, la période maximale de stockage durant laquelle toute préparation intermédiaire, telle que l'éluat ou le produit radiopharmaceutique prêt à l'emploi, répond aux spécifications prévues.

IV-2-3-3- L'AMM d'une spécialité générique

L'élaboration d'un nouveau médicament est longue. Pour pouvoir amortir leurs frais de recherche, les laboratoires disposent d'une exclusivité de commercialisation de leur produit jusqu'à l'expiration du brevet. A l'expiration du brevet, des copies à l'identique du produit original (le princeps), appelées médicaments génériques, peuvent être fabriquées et commercialisées par d'autres laboratoires.

Les pharmaciens ont aujourd'hui le droit de substituer (droit de substitution) les médicaments génériques aux médicaments princeps prescrits par les médecins (sauf indication expresse du médecin).

En France, contrairement aux Etats-Unis, on fait la différence entre

- les « génériques » (copie à l'identique de l'original),
- les « génériques de marque » (mêmes effets thérapeutiques mais dosage ou formulation différents de l'original) ou ;
- produits équivalents » (principe actif différent mais effet thérapeutique comparable).

Selon l'article L 611-2 du CSP Créé par Loi 92-597 1992-07-01 publié en juillet 1992,

Les titres de propriété industrielle protégeant les inventions sont :

- 1° Les brevets d'invention, délivrés pour une durée de vingt ans à compter du jour du dépôt de la demande ;
- 2° Les certificats d'utilité, délivrés pour une durée de six ans à compter du jour du dépôt de la demande ;
- 3° Les certificats complémentaires de protection rattachés à un brevet dans les conditions prévues à l'article L. 611-3, prenant effet au terme légal du brevet auquel ils se rattachent pour une durée ne pouvant excéder sept ans à compter de ce terme et dix-sept ans à compter de la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché mentionnée à ce même article.

Sans préjudice des articles L. 611-2 et suivants du code de la propriété intellectuelle, spécialité générique d'une spécialité de référence, celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées. Une spécialité ne peut être qualifiée de spécialité de référence que si son autorisation de mise sur le marché a été délivrée au vu d'un dossier comportant, dans des conditions fixées par voie réglementaire, l'ensemble des données nécessaires et suffisantes à elles seules pour son évaluation.

Pour l'application du présent alinéa, les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique. De même, les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'un principe actif sont regardés comme ayant la même composition qualitative en principe actif, sauf s'ils présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité. Dans ce cas, des informations supplémentaires fournissant la preuve de la sécurité et de l'efficacité des différents sels, esters ou dérivés d'une substance active autorisée doivent être données par le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché ;

Constitution de dossiers pour médicaments génériques :

Module 1 Données administratives.

Module 2 Résumé du dossier.

Module 3 Données chimiques et pharmaceutiques.

Module 4 Exonération.

Module 5 Etude de bioéquivalence.

IV-3- CONTEXTE REGLEMENTAIRE DE CERTAINS PAYS EN AFRIQUE

IV-3-1-Contexte réglementaire de l'Algérie (La radioprotection).

[57]

IV-3-1-1- Champ d'application

Article 1 : Le présent décret a pour objet de fixer :

➤ les règles générales de protection contre les risques des rayonnements ionisants, en particulier lors des opérations d'importation, de transit, de fabrication, de transformation, d'utilisation, de manipulation, de transport, d'entreposage, de stockage, d'évacuation et d'élimination des substances radioactives et de toute autre pratique qui implique un risque résultant des :

- expositions professionnelles ;
- expositions potentielles ;
- expositions médicales ;
- expositions du public ;
- situations d'exposition d'urgence ;

➤ les règles d'autorisation de la détention et de l'utilisation des substances naturelles ou artificielles et des appareils émettant des rayonnements ionisants destinés à des fins industrielles, agricoles, médicales et scientifiques. Sont exclues du champ d'application du présent décret les expositions dues aux radionucléides naturellement présents dans le corps humain, aux rayonnements cosmiques à la surface de la terre, et à des concentrations non modifiées de radionucléides dans les matières premières.

Article 2 : Les conditions et les modalités particulières relatives à la détention et à l'utilisation de sources de rayonnements ionisants à des fins médicales ainsi qu'à des fins industrielles notamment la radiographie industrielle sont déterminées par arrêté ministériel ou

conjoint, selon le cas, par les ministres chargés de la santé, du travail et de la sécurité sociale, de l'énergie et des mines et de l'industrie.

Article 3 : La détention et l'utilisation des sources de rayonnements ionisants sont soumises au régime de l'autorisation à l'exception de celles qui satisfont aux conditions d'exemption prévues ci-après et qui ne nécessitent qu'une déclaration au commissariat à l'énergie atomique.

Sont exemptés :

- a) les sources radioactives dont l'activité est inférieure aux limites d'exemption fixées en annexe I du présent décret,
- b) les appareils émettant des rayonnements ionisants et contenant des substances radioactives en quantité supérieure aux dites limites d'exemption, à condition qu'elles soient d'un type agréé, ou qu'elles soient sous forme de sources scellées assurant une protection efficace contre tout contact avec les substances radioactives et contre toute fuite de celles-ci et ne présenter en aucun point situé à 0,1 mètre de la surface de l'appareil et dans les conditions de fonctionnement normal, un débit d'équivalent de dose supérieur à 1 μ Sv (un microsievert) par heure,
- c) les générateurs de rayonnements ionisants d'un type agréé, et à condition :
 - qu'ils ne présentent en aucun point situé à 0,1 mètre de la surface de l'appareil, et dans les conditions de fonctionnement normal, un débit d'équivalent de dose supérieur à 1 μ Sv (un microsievert) par heure ;
 - que l'énergie maximale du rayonnement produit ne soit pas supérieure à 5 keV ;
- d) les pratiques et la source associée à une pratique vérifiant dans toutes les situations possibles que la dose efficace que devrait recevoir en un an toute personne du public du fait de cette pratique ou de cette source est de l'ordre de 10 μ Sv (dix microsievert) au moins.

Article 4 : La protection contre l'exposition à des rayonnements ionisants doit être fondée sur les principes généraux suivants :

- toute pratique impliquant une exposition aux rayonnements ionisants doit pouvoir être justifiée par le bénéfice net qu'elle procure en tenant compte des facteurs économiques et sociaux. Sont interdites les pratiques donnant lieu à l'incorporation de substances radioactives lors de la fabrication et de la mise en vente d'aliments, de boissons, de cosmétiques, jouets, bijoux, parures, ou tout autre produit à usage domestique ;
- sans préjudice des dispositions relatives aux expositions exceptionnelles liées aux situations d'urgence, l'exposition de toute personne doit être restreinte de façon que ni la dose efficace totale, ni la dose équivalente totale aux organes ou tissus concernés, ne dépassent la limite de dose applicable. En outre les expositions médicales ne sont pas soumises aux limites de dose ;
- la protection radiologique et la sûreté doivent être optimisées de façon que l'ampleur des doses individuelles, le nombre des personnes exposées et la probabilité des expositions soient maintenus au niveau le plus bas qu'il est raisonnablement possible d'atteindre, compte tenu des facteurs économiques et sociaux.

IV-3-1-2- Condition de détention et d'utilisation des sources de rayonnements ionisants

Article 5 : L'importation et l'exportation de sources et matières radioactives sont soumises au visa préalable des services du commissariat à l'énergie atomique.

Les appareils émettant des rayonnements ionisants sont soumis à la procédure de déclaration conformément à la réglementation en vigueur.

Article 6 : Toute personne physique ou morale détenant ou devant utiliser une source de rayonnements ionisants dont l'activité est supérieure aux limites d'exemption prévues à

l'article 3 ci-dessus, doit solliciter une autorisation auprès du commissariat à l'énergie atomique.

Article 7 : La demande d'autorisation est accompagnée d'une déclaration comportant les données ci-après :

1. Pour la déclaration portant sur les matières radioactives :

- le nom du radioélément et son activité initiale à la date de fabrication (en multiples de Becquerel) ;
- l'état physico-chimique de la source ;
- sa forme, scellée ou non scellée ;
- le certificat de conformité de la source radioactive établi par un organisme habilité;
- le nom et l'adresse complète du fournisseur ;
- le type d'appareil renfermant la source et ses documents de certification ;
- l'utilisation prévue de la source ;
- la localisation et le lieu d'entreposage de la source ;
- les options d'évacuation envisagées en fin de l'utilisation.

2. Pour la déclaration portant sur les appareils générateurs de rayonnements ionisants :

- les caractéristiques techniques de l'appareil et les dispositifs de protection prévus ;
- la date et le lieu de fabrication de l'appareil ;
- le nom et l'adresse complète du fabricant ;
- les certificats d'homologation de l'équipement selon les normes nationales ou internationales pertinentes.

En outre, tout employeur doit indiquer sa raison sociale, l'activité en cours et celle envisagée pour l'utilisation des sources de rayonnements et les dates envisagées de début et de cessation de l'activité.

Il peut être requis également :

- a) le certificat du test de contrôle de qualité lorsqu'il s'agit d'équipements prototypes ;
- b) le certificat de qualification en radioprotection ou le certificat d'aptitude à l'utilisation des radioéléments des personnes appelées à manipuler les sources de rayonnements ionisants ;
- c) l'attestation d'affiliation du personnel à un service de médecine du travail ;
- d) l'attestation de suivi dosimétrique du personnel ;
- e) un plan d'action et de secours pour les situations d'urgence radiologique, approuvé par les services compétents de la protection civile ;
- f) un certificat d'étalonnage des détecteurs de rayonnements ionisants.

Le commissariat à l'énergie atomique peut assortir la délivrance de l'autorisation de conditions particulières.

Article 8 : La demande d'autorisation doit être adressée au commissariat à l'énergie atomique qui doit rendre une décision dans un délai maximum de deux (2) mois. Le refus d'autorisation est motivé.

L'autorisation est délivrée pour une durée déterminée compte tenu de la nature et de l'ampleur des risques liés à la pratique ou de toute autre considération particulière pertinente. La durée ne peut en aucun cas excéder cinq (5) années.

Le renouvellement de l'autorisation s'effectue trois mois avant sa date d'expiration. La demande de renouvellement doit faire ressortir clairement toute modification.

Article 9 : Les modifications des conditions d'exercice d'une activité pour laquelle une autorisation a été délivrée doivent faire l'objet d'une nouvelle demande.

La cessation d'activité doit faire l'objet d'une déclaration au commissariat à l'énergie atomique. Si l'activité est de nature médicale, une copie de la déclaration doit être adressée au wali territorialement compétent.

Article 10 : Les sources radioactives et les appareils générateurs de rayonnements ionisants ayant fait l'objet d'autorisation ou de déclaration ne peuvent être transférés ni cédés à des tiers ; toute opération de cette nature est subordonnée aux règles prévues dans le régime des autorisations.

Article 11 : Le commissariat à l'énergie atomique peut retirer ou suspendre une autorisation ; le cas échéant après une mise en demeure infructueuse dans les cas ci-après :

- a) pour non respect de l'une des conditions prévues par l'article 7 ci-dessus ;
- b) pour renseignements inexacts ;
- c) pour des raisons liées à l'habilitation professionnelle.

Article 12 : L'utilisateur est tenu d'informer au moins trois (3) mois à l'avance le commissariat à l'énergie atomique de la date :

- 1) du début des essais précédant la mise en service de l'installation lorsqu'ils mettent en jeu des rayonnements ionisants ;
- 2) de la mise en service de l'installation, le cas échéant, de la mise en œuvre de la pratique faisant appel à une source de rayonnements ionisants.

Article 13 : L'utilisateur prend toutes dispositions en vue d'assurer la mise en place d'une organisation de la prévention des accidents radiologiques par :

- a) le contrôle des moyens effectivement mis en œuvre en vue de la protection contre l'exposition aux rayonnements ionisants ou la contamination radioactive ;
- b) la mise en œuvre des moyens nécessaires au contrôle radiologique et des moyens associés de signalisation et d'alarme en vue d'assurer le respect des limites de dose;
- c) la mise à jour du registre prévu à l'article 14 du présent décret ;

- d) la délimitation et la signalisation des zones définies à l'article 26 du présent décret ;
- e) l'élaboration, l'application et la vérification de l'efficacité des consignes :
 - de protection et de surveillance à observer pour le fonctionnement normal des installations ;
 - d'exécution des travaux d'entretien, de réparation ou d'expérimentation ;
 - d'intervention en cas d'accident.
- f) la mise en place des mesures relatives au port de dispositifs et équipements de protection individuelle prévus aux articles 28 et 29 ci-dessous et dont l'usage doit être personnellement et clairement expliqué ;
- g) l'étalonnage et la vérification périodique du bon fonctionnement de tous les appareils de mesure utilisés pour la protection collective contre les rayonnements ionisants ;
- h) l'affichage sur les lieux de travail, du nom et de l'adresse de la personne compétente en radioprotection et du médecin du travail chargé de procéder aux examens médicaux en application de l'article 35 ci-dessous.

La personne compétente doit être qualifiée en radioprotection pour prendre les premières mesures d'urgence en cas d'accident. Elle doit détenir un certificat d'aptitude à la manipulation des sources de rayonnements ionisants délivré par le commissariat à l'énergie atomique, à l'exclusion des personnels qualifiés professionnellement.

Dans tous les cas, l'utilisateur met en place un dispositif de radioprotection assurant la prévention contre les risques radiologiques ; le cas échéant, selon un dispositif arrêté par les services techniques du commissariat à l'énergie atomique.

Article 14 : L'utilisateur tient à jour un registre coté et paraphé qui mentionne :

- les caractéristiques de chaque source ou générateur de rayonnements ionisants, l'état des déplacements dont ils ont fait l'objet et les incidents qui ont pu les affecter ;
- toutes les modifications apportées à l'appareillage émetteur de rayonnements ionisants et aux dispositifs de protection, la nature des travaux exécutés, leur date et durée d'exécution et incidents survenus au cours de leur exécution ;
- les dates des examens de contrôle prévus aux articles 57 à 61 du présent décret et les observations relevées à cette occasion. Ces renseignements indiquent, en outre, les noms des travailleurs qui ont exécuté les travaux exceptionnels prévus à l'article 55 ci-dessous ;
- l'inventaire périodique des sources mobiles effectué à intervalles appropriés pour confirmer qu'elles se trouvent à l'emplacement qui leur a été assigné et qu'elles sont en sûreté.

Le registre est tenu à la disposition des inspecteurs en radioprotection du commissariat à l'énergie atomique chargés des contrôles radiologiques, nonobstant les autres contrôles prévus par la législation et la réglementation en

vigueur.

Article 15 : L'utilisateur prend toutes les mesures nécessaires pour informer et instruire les travailleurs manipulant des sources de rayonnements ionisants sur :

- les risques d'exposition ou de contamination ;
- les précautions à prendre pour éviter ces risques ;
- les méthodes de travail offrant les meilleures garanties de sécurité ;
- l'obligation de se conformer aux consignes de sécurité et aux prescriptions médicales.

Article 16 : L'utilisation et la manipulation des sources radioactives et des appareils émettant des rayonnements ionisants doivent toujours se faire par un personnel qualifié, sous la surveillance d'un personnel techniquement compétent en radioprotection.

Ce personnel doit maîtriser le fonctionnement des appareils utilisés, connaître les dangers présentés par leur exploitation et les mesures à prendre pour les prévenir.

IV-3-1-3- Exposition professionnelles

Article 17 : Est interdit l'emploi à des travaux sous rayonnements ionisants de personnes âgées de moins de dix huit (18) ans, à l'exclusion des travaux à des fins de formation pratique ou d'apprentissage, pouvant être entrepris à partir de l'âge de seize (16) ans.

A) Limites de dose

Article 18 : L'exposition professionnelle de tout travailleur doit être maîtrisée de sorte que les limites ci-après ne soient pas dépassées :

- a) dose efficace de 20 mSv (vingt millisievert) par an en moyenne sur cinq années consécutives ;
- b) dose efficace de 50 mSv (cinquante millisievert) en une seule année ;
- c) dose équivalente au cristallin de 150 mSv (cent cinquante millisievert) en un an ;
- d) dose équivalente aux extrémités (mains et pieds) ou à la peau de 500 mSv (cinq cent millisievert) en un an.

Pour les apprentis âgés de 16 à 18 ans qui suivent une formation à un emploi comportant une exposition aux rayonnements ionisants et pour les étudiants âgés de 16 à 18 ans qui doivent utiliser des sources au cours de leurs études, l'exposition professionnelle doit être maîtrisée de sorte que les limites ci-après ne soient pas dépassées :

- a) dose efficace de 6 mSv (six millisievert) en un an ;
- b) dose équivalente au cristallin de 50 mSv (cinquante millisievert) en un an ;

- c) dose équivalente aux extrémités (mains et pieds) ou à la peau de 150 mSv (cent cinquante millisievert) en un an.

Les limites de dose efficace fixées ci-dessus s'appliquent à la somme des doses pertinentes résultant d'une exposition externe pendant la période spécifiée, et des doses engagées pertinentes résultant d'une contamination interne pendant la même période. La période de calcul de la dose engagée est de 50 ans pour les adultes et 70 ans pour les enfants.

Les doses efficaces engagées par unité d'incorporation par ingestion et par inhalation seront précisées par arrêté du ministre chargé de la santé. Les facteurs de pondération radiologique et tissulaire figurent en annexe III du présent décret.

Article 19 : Les travailleurs dont l'exposition est susceptible de dépasser les limites de dose admises pour les personnes du public données par l'article 84 ci-dessous sont classés par l'employeur dans l'une des catégories suivantes :

- catégorie A : travailleurs dont les conditions habituelles de travail sont susceptibles d'entraîner le dépassement des trois dixièmes (3/10) des limites annuelles de dose, visées à l'article 18 ci-dessus ;
- catégorie B : travailleurs non susceptibles de recevoir, dans les conditions habituelles de travail, des doses supérieures à trois dixièmes (3/10) des limites annuelles de dose visées à l'article 18 ci-dessus.

B) Limites de dose dans des circonstances particulières.

Article 20 : Lorsqu' en raison de circonstances particulières, les expositions sont supérieures aux limites de dose admises et que par ailleurs ces expositions revêtent un caractère exceptionnel et temporaire, le commissariat à l'énergie atomique peut déroger à titre exceptionnel et temporaire aux limites de dose définies à l'article 18 ci-dessus, après accord des services compétents des ministères chargés de la santé et du travail, sur rapport du médecin du travail concerné.

Article 21 : La demande de modification temporaire de la limite de dose introduite par le détenteur de l'autorisation doit comprendre :

- a) la description des circonstances particulières justifiant la modification temporaire de la limite de dose ;
- b) la présentation des documents prouvant :
 - qu'un programme d'optimisation a bien été mis en œuvre ;
 - que toutes les mesures ont été prises pour améliorer les conditions radiologiques de travail de façon que les limites de dose fixées à l'article 18 ci-dessus puissent être observées ;
 - que le suivi dosimétrique et l'enregistrement des doses de chaque travailleur sont respectés et susceptibles de faciliter le transfert des dossiers dosimétriques entre employeurs.

Article 22 : Toute modification temporaire relative à la limitation des doses :

- a) doit être en conformité avec les limites de dose pour les circonstances particulières qui figurent à l'article 23 ci-dessous ;
- b) ne peut s'appliquer que pendant une période limitée ;
- c) doit être reconsidérée tous les ans ;
- d) ne peut faire l'objet d'un renouvellement ;
- e) ne peut s'appliquer qu'à des zones de travail déterminées.

Article 23 : Lorsque, dans des circonstances particulières, le commissariat à l'énergie atomique accorde une autorisation de modification temporaire, les conditions suivantes sont applicables :

- a) la période à prendre en considération dans le calcul des doses moyennes peut, exceptionnellement, aller jusqu'à dix années consécutives, la dose efficace pour tout travailleur ne dépassant pas 20mSv (vingt millisievert) par an en moyenne sur

cette période et 50 mSv (cinquante millisievert) en une seule année ; néanmoins, les circonstances sont réexaminées lorsque la dose totale reçue par un travailleur depuis le début de la période prolongée de calcul des doses moyennes atteint 100 mSv (cent millisievert)

- b) l'adaptation temporaire de la limitation des doses ne dépasse pas 50 mSv (cinquante millisievert) en un an, et la période de validité de la modification temporaire ne dépasse pas cinq (5) ans.

C) Dispositif de protection radiologique

Article 24 : Les installations renfermant des sources de rayonnements ionisants doivent comporter un dispositif de protection radiologique de manière que les doses efficaces qui pourraient être reçues par des travailleurs ne dépassent pas les limites de dose fixées à l'article 18 ci-dessus.

En outre, l'utilisateur doit veiller à la mise en œuvre d'un programme d'optimisation de la radioprotection pour chacune des installations dont il a la responsabilité, ayant pour objectif de maintenir les doses au niveau le plus bas que l'on puisse raisonnablement atteindre.

Article 25 : L'utilisateur prend toutes les dispositions pour que soient délimitées des zones spécialement réglementées devant faire l'objet d'une signalisation distincte lorsque le risque d'exposition ou de contamination dépasse les limites de dose fixées pour les personnes du public par l'article 84 ci-dessous.

L'utilisateur veille à ce que l'accès à ces zones soit limité aux seules personnes expressément autorisées et que la durée de leur présence dans celles-ci soit la plus réduite possible.

Article 26 : L'utilisateur doit définir autour de la source de rayonnements ionisants dont il a la responsabilité :

- une zone contrôlée, dont l'accès est réglementé pour des raisons de protection radiologique, dans laquelle les travailleurs sont susceptibles de dépasser, dans les

conditions normales de travail, les trois dixièmes (3/10) de l'une des limites de dose fixées par l'article 18 ci-dessus ;

- une zone surveillée, dans laquelle les travailleurs sont susceptibles de dépasser, dans les conditions normales de travail, un dixième (1/10) de l'une des limites de dose fixées par l'article 18 ci-dessus.

Lorsqu'il existe une zone contrôlée, la zone surveillée lui est contiguë. En tout état de cause, l'utilisateur doit tenir compte de la nature et de l'étendue des risques radiologiques dans les zones surveillées en :

- a) délimitant la zone surveillée par des moyens appropriés et en disposant des panneaux réglementaires aux points d'accès de cette zone ;
- b) assurant une dosimétrie d'ambiance à l'aide d'un ou de plusieurs dosimètres témoins, selon les cas ;
- c) vérifiant régulièrement les niveaux d'exposition dans les zones surveillées pour s'assurer que les conditions radiologiques n'ont pas subies de modification défavorable à la radioprotection.

Article 27 : L'utilisateur doit procéder, avant la mise en service d'une source de rayonnements ionisants, à la délimitation des zones contrôlées et surveillées. Dans le cas d'une installation à poste mobile, il doit délimiter les zones autour des nouveaux emplacements de la source.

Après toute modification d'utilisation de la source, de l'équipement ou du dispositif de protection, l'employeur doit s'assurer que les zones contrôlées et surveillées sont toujours convenablement délimitées et, le cas échéant, effectuer les adaptations nécessaires.

Les accès de chaque zone doivent être l'objet d'une signalisation particulière qui sera fixée par arrêté interministériel des ministres chargés de la santé, du travail et de l'intérieur.

Article 28 :

- La protection contre l'exposition externe est réalisée par :
- le blindage de la source radioactive ;
- l'installation d'obstacles physiques délimitant un périmètre de franchissement interdit autour de la source pendant son fonctionnement ;
- l'installation d'écrans fixes ou mobiles et l'utilisation d'appareils de manipulation à distance, appropriés au type de rayonnement ;
- la vérification périodique du bon fonctionnement de tous les dispositifs de mesure de rayonnements ionisants ;
- l'installation de dispositifs de mesure de rayonnements ionisants avec signalisation sonore et visuelle ;
- le port de dispositifs et équipements de protection individuelle maintenus en bon état.

Article 29 : La protection contre la contamination est réalisée par :

- le confinement des sources radioactives ;
- l'aménagement efficient du lieu de travail par le confinement de la source, l'emploi de surfaces lisses et imperméables, ainsi que l'enlèvement des objets superflus ;
- la mise en place d'une ventilation appropriée qui doit assurer un renouvellement suffisant de l'air et le maintien des locaux en dépression afin d'éviter la dispersion de la contamination ;
- la disposition des boîtes à gants qui doivent être hermétiques, ventilées et en dépression par rapport aux locaux de travail ;
- le fonctionnement de la ventilation qui doit pouvoir être assuré en cas de coupure de l'alimentation électrique ;

- l'équipement des postes de travail en hottes ou enceintes fermées sous dépression ;
- l'équipement en moyens appropriés de lutte contre l'incendie ;
- le port de dispositifs et d'équipements de protection individuelle maintenus en bon état.

D) Dosimétrie du personnel professionnellement exposé et évaluation des expositions

Article 30 : L'évaluation périodique de doses reçues par les travailleurs affectés à titre permanent ou temporaire à une zone contrôlée est une obligation de l'employeur. Elle est réalisée au moyen de dosimètres individuels appropriés fournis et analysés par les services techniques du commissariat à l'énergie atomique ou par des services agréés par ce dernier. La périodicité du contrôle dosimétrique individuel est déterminée en fonction des conditions radiologiques liées à l'activité exercée.

Dans le cas où la dosimétrie du personnel est réalisée par un service autre que celui qui relève du commissariat à l'énergie atomique, l'employeur est tenu de transmettre les états des doses enregistrées à ce dernier qui tient le registre dosimétrique national. Les données du registre sont mises à la disposition des services compétents des ministères chargés de la santé et du travail.

Article 31 : Les travailleurs qui sont employés régulièrement dans une zone surveillée ou qui ne pénètrent qu'occasionnellement dans une zone contrôlée peuvent faire l'objet d'un suivi dosimétrique individuel.

Lorsque cette méthode est jugée inadaptée et ou inadéquate, leur exposition est estimée par le biais des résultats des contrôles radiologiques effectués sur les lieux de travail.

Article 32 : La nature, la fréquence et la précision du suivi dosimétrique individuel sont déterminées en fonction de la hauteur et des fluctuations éventuelles des niveaux d'exposition ainsi que de la probabilité et de l'ampleur des expositions potentielles.

Article 33 : Les employeurs veillent à ce que les travailleurs qui peuvent être exposés à une contamination radioactive, y compris ceux qui sont dotés de systèmes respiratoires autonomes, fassent l'objet de contrôles anthropogammamétriques ou radiotoxicologiques ou les deux à la fois, selon les cas.

Article 34 : Les conditions et modalités de mise en œuvre des dispositions de la présente section, relatives à l'agrément et aux conditions d'utilisation des dosimètres individuels seront fixées par arrêté conjoint des ministres chargés de la santé et du travail.

E) Protection médicale des travailleurs exposés à des rayonnements ionisants

Article 35 : Les travailleurs de la catégorie A doivent faire l'objet d'une surveillance médicale particulière comprenant :

- 1) un examen médical approprié avant toute affectation à un poste de travail ;
- 2) des examens médicaux périodiques dont la fréquence et la nature sont définies par la réglementation en vigueur ;
- 3) des examens nécessaires en cas d'exposition et/ou de contamination.

Les mesures prises par le médecin en cas d'exposition ou de contamination non concertées ne doivent, en aucun cas, être moins sévères que celles fixées pour les expositions exceptionnelles concertées.

En sus de l'examen médical périodique, tout travailleur de la catégorie A doit subir un examen médical s'il a été soumis à une exposition totale supérieure aux limites de dose fixées à l'article 18 ci-dessus pour des conditions normales de travail.

Article 36 : Toute femme occupant un poste de travail sous rayonnements ionisants doit informer son employeur et son médecin du travail de son état de grossesse dès qu'elle en a pris connaissance.

L'employeur prend les mesures nécessaires pour l'affecter, le cas échéant, sur avis du médecin du travail, à un poste de travail plus adapté afin que l'embryon ou le fœtus bénéficient du même niveau général de protection radiologique que celui qui est requis pour les personnes du public.

Une femme qui allaite ne peut être affectée ou maintenue à un poste de travail en zone contrôlée impliquant un risque de contamination interne.

Article 37 : Les travailleurs doivent faire l'objet d'une surveillance individuelle de l'exposition. Pour chaque travailleur, le temps d'exposition doit être déterminé compte tenu du caractère permanent ou occasionnel de son affectation.

Article 38 : Les résultats dosimétriques ainsi que ceux des contrôles prescrits par l'article 35 ci-dessus doivent faire l'objet de relevés portés dans le dossier médical des intéressés prévu à l'article 41 ci-dessous.

Article 39 : Pour les travailleurs de la catégorie A, les résultats des mesures d'exposition et de contamination ainsi que les résultats des examens médicaux doivent être conservés pendant la durée de vie de l'intéressé et, en tous cas, pendant au moins trente (30) ans après la fin de la période d'exposition aux rayonnements ionisants.

Article 40 : Les examens médicaux prévus à l'article 35 ci-dessus doivent comprendre un examen clinique général et un examen hématologique, et selon la nature de l'exposition, des examens complémentaires.

Article 41 : Un dossier médical spécial est tenu par le médecin du travail pour chaque travailleur de la catégorie A ; il comprend :

- une fiche de poste de travail,
- une fiche de suivi dosimétrique,
- les dates et les résultats des examens médicaux pratiqués.

Article 42 : En cas de cessation d'activité de l'établissement ou si le travailleur change d'établissement, le dossier prévu à l'article 41 ci-dessus est transmis au nouveau médecin du travail qui doit le conserver pendant la durée de vie de l'intéressé et, dans tous les cas, pendant au moins trente (30) ans après la fin de la période d'exposition aux rayonnements ionisants.

Dans le cas où le travailleur n'a pas de nouvel employeur, le dossier médical est transmis au médecin du travail inspecteur territorialement compétent, conformément à la réglementation en vigueur.

Article 43 : Les modalités de la surveillance médicale, la conduite de l'examen clinique, les examens complémentaires ainsi que les mesures à prendre en cas de surexposition sont définis par arrêté du ministre chargé de la santé.

Article 44 : En cas de dépassement des limites de dose dans les conditions normales de travail fixées à l'article 18 ci-dessus pour les travailleurs de la catégorie A, après toute constatation d'une défaillance, même mineure de l'état de protection de l'installation, l'employeur est tenu, dans les plus brefs délais, de :

- a) faire cesser les causes de dépassement ou l'origine de la contamination ;
- b) prendre toutes dispositions utiles pour éviter toute surexposition du personnel ;
- c) faire procéder par un personnel techniquement qualifié en radioprotection et si nécessaire par les services concernés du commissariat à l'énergie atomique :
 - à l'étude des circonstances dans lesquelles s'est produit le dépassement des limites de dose et à l'évaluation des doses reçues par les travailleurs concernés ;
 - au contrôle de la contamination du milieu et du personnel,
 - à l'étude des mesures à prendre pour remédier à toute défaillance et prévenir toute récurrence.

IV-3-2- Contexte réglementaire de certains pays en Afrique de l'ouest notamment le Bénin et le Sénégal.

Il n'y a pas de réglementation concrète des médicaments radiopharmaceutiques dans ces pays. Ceci est due au fait qu'il y a des problèmes au niveau de la gestion de systèmes Politiques pharmaceutiques Nationale (PPN) en générale dans la plupart de ces pays.

Le premier document de PPN du Bénin a été adopté en 1991 et sa mise en œuvre a été assurée par la Direction des Pharmacies et du Médicament qui a défini les normes en matière d'ouverture et d'exploitation des établissements pharmaceutiques et assure le contrôle de leur respect.

Au Bénin, la PPN élaborée et adoptée en 2008 est le résultat de la révision des premières éditions. Elle a été conçue pour trouver des solutions aux différents problèmes recensés lors de leur mise en œuvre. Elle s'est donnée pour buts l'amélioration des conditions socio-économiques des familles béninoises, l'amélioration des prestations du sous-secteur pharmaceutique pour la prise en charge efficace et efficiente des malades.

Les objectifs spécifiques reflètent les orientations retenues pour renforcer le secteur pharmaceutique.

La PPN du Sénégal s'est donnée le même but que celle du Bénin, assurer la disponibilité et l'accessibilité géographique et financière des médicaments de qualité à toutes les couches de la population sur l'ensemble du territoire. Les objectifs quant à eux diffèrent sensiblement.

On note ainsi de la part de ces Etats, le souci de réformer le secteur pharmaceutique, de doter les instances nationales chargées de la pharmacie du dispositif nécessaire pour mener à bien leurs missions en vue d'atteindre le but des PPN. Les mots traduisent en eux même la crise et la situation peu reluisante de ce secteur dans les systèmes de santé et la place de choix qui est faite à la recherche et au développement dans le secteur pharmaceutique. On dénote que ces objectifs ne reflète pas encore la réalité sur le terrain. [58]

IV-3-2-1- Quelques statistiques sur la capacité du secteur pharmaceutique de ces pays

1) Production

Deux industries pharmaceutiques assurent l'essentiel de la production pharmaceutique au Bénin (Pharmaquick créée en 1985, produit des médicaments génériques essentiels sous DCI à partir de matières premières en provenance d'Asie. Cette société fabrique une gamme très large de médicaments figurant sur la liste des médicaments essentiels établie par le Ministère de la Santé. Les médicaments sont conditionnés en plaquettes pour la vente directe au public ; Sopab qui fabrique des objets de pansement, dont une partie pour l'exportation). [59] [60]

Le Sénégal dispose de **trois unités** de fabrication de médicaments et d'une unité de production du vaccin contre la fièvre jaune (l'Institut Pasteur de Dakar). Cette industrie pharmaceutique locale ne satisfait que 10 à 15% des besoins en médicament du pays. La faiblesse de la satisfaction des besoins du pays en médicaments par l'industrie pharmaceutique locale est due selon les producteurs aux coûts de production élevés, aux taxes sur les matières premières ; à l'étroitesse du marché sénégalais, à la faiblesse des investissements dans ce domaine et à la rude concurrence internationale. On note l'absence d'unité de production de solutés massifs et de concentrés de dialyse.

Il n'y a Pas encore de site de production de médicaments radiopharmaceutiques dans ces pays.

2) importation

Les importations de produits pharmaceutiques au Bénin représentent 3.8% des importations totales et sont en augmentation (+15% entre 2005 et 2006).

Les médicaments conditionnés pour la vente au détail composent l'essentiel des produits pharmaceutiques importés (86 % du total des produits pharmaceutiques importés en 2006). La France est le principal fournisseur du marché puisqu'elle représente 76% des importations de produits pharmaceutiques.

Au Sénégal, 85 à 90 % des besoins nationaux en médicaments sont importés. Le système d'importation et de distribution est assuré par la Pharmacie Nationale d'Approvisionnement (PNA) et les Pharmacies Régionales d'Approvisionnement (PRA) pour le secteur public et les grossistes-importateurs privés.

Ces importations respectent une certaine procédure, que l'on peut comparer à l'autorisation de mise sur le marché telle qu'elle est en œuvre par exemple dans les pays de l'union

Européenne. En effet, le producteur qui désire importer et mettre en vente un médicament soit au Bénin, soit au Sénégal, doit procéder à l'enregistrement de la nouvelle molécule. Il s'agit de la demande de visa qui conditionne l'entrée de tout médicament sur les territoires. En principe donc, le producteur qui se voit refuser le visa pour une quelconque raison, ne peut faire introduire le médicament, ou lorsque ce médicament est déjà présent, doit tout mettre en œuvre pour le retirer du marché.

L'importation porte sur des médicaments essentiels génériques en dénomination commune internationale (DCI). Le marché pharmaceutique des deux pays est formé par une part importante d'importation et une production locale minime des médicaments.

IV-3-2-2- Origine du problème

1) Manque de définition juridique des médicaments radiopharmaceutiques

Je constate un manque de définition précise de radiopharmaceutique dans les lois pharmaceutiques dans ces pays. C'est-à-dire les radiopharmaceutiques ne sont pas encore ramenés sous le parapluie de médicament en général. [61] ; [62]

Pour le Sénégal, c'est dans un projet de loi dans les années à venir.

2) Notion de médicaments essentiels

La mise en place effective de la politique de médicaments essentiels, proposée dès 1975 par l'OMS, est longtemps restée relativement timide, et semble ne connaître une avancée notable que depuis le début des années 1990. Ce sont des médicaments qui répondent aux

besoins de santé prioritaires d'une population. Ils sont sélectionnés en fonction de la prévalence des maladies, de l'innocuité, de l'efficacité et d'une comparaison des rapports coût-efficacité. Ils devraient être disponibles en permanence dans le cadre de systèmes de santé opérationnels, en quantité suffisante, sous la forme galénique qui convient, avec une qualité assurée et à un prix abordable au niveau individuel comme à celui de la communauté.

[63]

Cette liste de médicaments essentiels, ne met pas trop d'accent sur les médicaments radiopharmaceutiques car la quasi-totalité de maladies endémiques dans ce pays sont des maladies infectieuses, comme la fièvre jaune, l'onchocercose et de nombreuses affections 'exotiques', le paludisme, Sida etc. ces pays ne se soucient pas encore de maladie de pays riches comme le cancer.

3) Manque de moyens et de compétence

L'insuffisance de moyens est le problème principal auquel se heurtent en permanence les systèmes de santé dans la sous-région ouest africaine.

Un des atouts de l'Afrique nucléaire est qu'elle regorge d'importants gisements et mines d'uranium, la matière première. Le Niger, la Namibie et l'Afrique du sud disposent de 15% des ressources connues d'uranium dans le monde. Mais le manque de spécialistes africains pourrait freiner le développement de cette filière:

Entre 200 et 1.000 scientifiques et ingénieurs spécialisés sont nécessaires pour faire fonctionner une centrale nucléaire. Or, moins de 10.000 personnes travaillent actuellement dans l'ensemble du secteur nucléaire en Afrique.

Selon Tristen Taylor, expert en environnement à l'organisation Earth life:

Il faudra encore longtemps avant que l'Afrique ait les compétences nécessaires. Sans compter que la plupart des pays ne disposeraient, pour l'instant, même pas d'un réseau électrique suffisamment dense et puissant pour raccorder un réacteur nucléaire.

4) L'AMM défectueuse

On constatera que les pays francophones d'Afrique, à l'instar du Bénin et du Sénégal ont calqué le mécanisme de l'AMM sur celui de la France, sans pour autant suivre comme dans beaucoup d'autres domaines, l'évolution du droit et des pratiques que connaît ce pays d'inspiration.

Ce retard se remarque lorsqu'on fait une lecture des textes en vigueur dans le domaine de la pharmacie. On utilise encore indifféremment pour désigner l'autorisation de mise sur le marché, la notion de visa (pour le Sénégal), d'enregistrement (pour le Bénin), et d'homologation des médicaments à usage humain depuis 2010. Visa, enregistrement, homologation et autorisation de mise sur le marché étant des notions qui ne renferment pas les mêmes principes.

A côté de la notion sursitaire de spécialité pharmaceutique, l'article L.5121-8 du CSP français soumet également aux procédures d'AMM "tout générateur, trousse ou précurseur."

Il s'agit de la catégorie spécifique des médicaments radiopharmaceutiques. Cette catégorie de médicaments ne fait l'objet d'une réglementation spécifique dans la législation pharmaceutique béninoise et sénégalaise.

Toutefois, ils sont intégrés dans le projet de loi de CSP du Sénégal.

Quant au médicament d'autorisation d'utilisation temporaire, aucun texte réglementaire n'organise la pratique des ATU dans le système pharmaceutique du Bénin et du Sénégal. Pour autant, cela ne voudrait pas dire que l'usage des médicaments en ATU soit totalement inconnu du monde médical.

Une note d'information destinée aux entreprises pharmaceutiques sur les exigences réglementaires en pharmacovigilance au Sénégal fait référence aux médicaments en ATU puisqu'elle rend les bénéficiaires de ces autorisations responsables de leur veille sanitaire.

"Lorsqu'il existe un établissement pharmaceutique qui importe le médicament en ATU, cet établissement pharmaceutique est tenu d'assurer la pharmacovigilance du médicament en ATU. [64]"



Conclusion



V- CONCLUSION

La réglementation des radiopharmaceutiques est assez complexe, ceci est lié à leur double aspect : produits médicamenteux et sources de rayonnements ionisant.

Ce travail, a fait le point sur un ensemble de dispositions réglementaires nationales et internationales relatives aux différents aspects du circuit des radiopharmaceutiques.

En terme de statut des produits radiopharmaceutiques, beaucoup de divergences demeurent entre les pays avancés et ceux en voie de développement.

Sur le plan protection contre les effets des rayonnements ionisants, un ensemble de règles s'inspirant des normes des principes internationaux édités par des organismes et des sociétés savantes permettent de définir les conditions optimales d'utilisation permettant de garantir la sécurité et l'efficacité requises.

Excepté le Maroc dont la réglementation s'est largement inspiré de la loi française, et qui lui a donc permis de conforter sa position d'assimilation aux zones d'Europe en matière de réglementation pharmaceutique, le cas des autres pays du continent africain varie d'un pays à l'autre.

Cependant, même si la réglementation Marocaine s'est bien inspirée de celle de la France, il y a certains points de différences rappelées au niveau de la troisième partie u présent travail:

1) D'abord sur la gestion de déchet : on note une réglementation de gestion de déchets formidable dans la réglementation française surtout au niveau de catégorisation de déchets radioactive (le système de tri des déchets radioactifs) et un système de séparation des matières valorisables radioactives et déchets radioactifs. Le Maroc est dans le processus d'élaboration de réglementation concernant la gestion de déchets radioactifs proprement dite au Maroc.

2) Et sur la détention de médicaments radiopharmaceutiques : La réglementation française accorde une place explicite au radiopharmaciens pour la gestion, et surtout la détention et dispensation des radiopharmaceutiques dans les services de médecine nucléaire. Ce qui fait partie du monopole pharmaceutique. Mais la réglementation Marocaine est en quelque sort silencieuse à propos de ces sujets.

Je remarque également dans ces réglementations, un manque de précision sur la prise en compte de la radioactivité naturelle des patients soumis aux rayonnements ionisants surtout dans le cas marocain. Selon l'article 23 du décret 2-97-30 marocain « (Pour le calcul des doses résultant de l'incorporation de radionucléides, il sera tenu compte des paramètres biologiques et métaboliques des personnes du public, ainsi que des habitudes alimentaires, de la distribution démographique et de l'utilisation du sol qui caractérisent le groupe critique) ». Je pense que les effets de la radioactivité naturelle sur la santé ne peuvent pas être mis en évidence par l'épidémiologie, on doit les mesurer et les quantifier avant d'exposer les patients à l'irradiation médicale. Et qu'elle doit être connue pour servir de référence lorsque l'on aborde l'exposition d'origine humaine et ceci permet d'en relativiser ses effets à faible dose.

De toute façon, on sent qu'il reste encore à faire dans ce domaine mais on peut se permettre à dire que la réglementation au Maroc est en mouvement.

Quant à l'Algérie, on constate une mise en place plus ou moins de la réglementation surtout au niveau de la radioprotection, mais en quelque sorte pas encore installée sur toute sa gamme d'exploitation.

Quant aux certains pays africains, on remarque une évolution de règlements lente et retardée.

Comme le cas du Maroc, les réglementations des pays francophones en Afrique proviennent des périodes coloniales de la France et directement ou indirectement ont influencé la mise en place de droit pharmaceutique dans ces pays.

Une fois introduit, ce droit est resté statique au fil des années, inféodé aux droits de la métropole, pourtant on assiste à une augmentation de la population, urbanisation et augmentation de besoins sanitaires et une évolution de besoin en médicaments, dans ces pays.

Et donc éventuellement, ces lois pharmaceutiques qui datent des années coloniales apparaissent obsolètes et inadaptées.

Donc, que doit faire l'Afrique pour évoluer dans ce domaine réglementaire notamment radiopharmaceutique?



Résumé



RESUME

Titre : *La réglementation des radiopharmaceutiques (état de lieux)*

Auteur : LAMPTEY Elliot Nii Lantei

Rapporteur : Professeur CHERRAH Yahia

Mots clés : *radioactivité naturelle et artificielle ; radiopharmaceutique ; radioprotection, réglementation, autorisation de mise sur le marché.*

Les Radiopharmaceutiques sont des produits pharmaceutiques qui lorsqu'ils sont prêts pour l'emploi contiennent un ou plusieurs radionucléides. Leur historique est associé à la découverte de la radioactivité artificielle. Depuis, leurs applications n'ont cessé d'évoluer bénéficiant des avancées technologiques dans le domaine de détection électronique et du traitement de signal.

Sur le plan réglementaire, les radiopharmaceutiques par leur double spécificité : d'une part pharmaceutique et sont donc concernés par la réglementation qui régit les médicaments et l'industrie pharmaceutique, d'autre part, ils sont concernés vu leur nature radioactive par la réglementation relative à la protection des individus contre les effets des rayonnements ionisants

Cependant, sur le plan réglementaire, le statut des radiopharmaceutiques varie d'un pays à l'autre. Si dans le continent européen et les pays d'Amérique du nord avec le Japon ont déjà tranché sur leur statut, d'autres pays sont encore loin du peloton et aucune disposition réglementaire n'est encore réservée pour cette catégorie de produits.

Ainsi, en Europe les Radiopharmaceutiques sont des médicaments à part entière, les dispositions réglementaires sont alors harmonisées entre les pays membres de la communauté européenne.

Sur le plan Africain, le Maroc a franchi un grand pas en avant, puisque la législation a réservé des chapitres légiférant tous les aspects liés à la protection des individus contre les rayonnements ionisant de même que les aspects pharmaceutique tels que prévus dans la loi 17-04 de 2006.

Quant aux certains pays africains, les réalisations même si elles sont inégales entre les différents pays, elles restent en deçà des attentes pour garantir les qualités et les efficacités requises.

SUMMARY

Title: *Radiopharmaceutical regulation (inventory)*

Author: LAMPTEY Elliot Nii Lantei

Rapporteur : Professeur CHERRAH Yahia

Key words: *natural and artificial radioactivity; radiopharmaceuticals; radioprotection; marketing authorization.*

Radiopharmaceuticals are pharmaceutical drugs, when ready to be administered, contain one or more radionuclide. Their history is closely linked to the discovery of artificial radioactivity. Since then, their medical applications have not ceased to evolve, due to technological advancements in the use of detectors and signal treatments.

Concerning their regulations, these products have a double specificity:

On the one hand, they are pharmaceuticals and so are placed under the regulations governing drugs in general and pharmaceutical industries. On the other hand, due to their radioactive nature, they are subjected to regulations governing the protection of individuals from hazardous irradiations.

However, the judicial status of these products as drugs, vary from one nation to another. In some parts of the world (in Europe, some countries in the northern part of the US and Japan), if these nations have decided on the status of these products, others are yet to do so. Nothing has yet been done in some other countries concerning these pharmaceutical products.

It would be interesting to know that, in Europe these radiopharmaceuticals are fully recognized as drugs and classed apart. The regulatory dispositions governing these drugs are harmonized among member states in the European Union.

As far as Africa is concerned, Morocco has taken a bold step in the right direction, since the legislation in Morocco has reserved chapters legislating all aspects concerning the radioprotection of individuals and also concerning pharmaceutical regulation as promulgated in the 17-04 law in 2006.

For some other African nations, the materialization of these regulations fall short of the required standard in order to guaranty the quality and the efficiency expected of these drugs.

ملخص

اطروحة: تنظيم المواد المشعة (حالة المواقع

الكاتب: لامبتي إليوت انتي نبي لنتي

المشرف: الأستاذ يحيى الشراح

كلمات البحث: النشاط الإشعاعي الطبيعي والاصطناعي، المواد المشعة الصيدلانية، الحماية من الإشعاع، التنظيم، رخصة السويق

المواد المشعة الصيدلانية هي المنتجات الصيدلانية التي عندما تكون جاهزة للاستخدام تحتوي على نويد مشع واحد أو أكثر . ويرتبط تاريخها مع اكتشاف النشاط الإشعاعي الاصطناعي ومنذ ذلك الحين تطورت تطبيقاتها مستفيدة من التقدم التكنولوجي في مجال الاستشعار الالكتروني ومعالجة الإشارات

على المستوى التنظيمي، المواد المشعة الصيدلانية بخاصيتها المزدوجة مؤطرة بالأنظمة التي تحكم الأدوية و الصناعة الدوائية، من جهة أخرى هذه المواد مؤطرة بالأنظمة التي تهدف لحماية الأفراد من آثار الإشعاع المؤين

ومع ذلك على المستوى التنظيمي النظام الأساسي للمواد المشعة الصيدلانية يختلف من بلد إلى آخر؛ إذا كانت القارة الأوروبية ودول أمريكا الشمالية و اليابان قد وضعوا الأنظمة الأساسية لهذه المواد فإن بلدانا أخرى لا تزال بعيدة ومتحفظة عن وجود أي نص تنظيمي لهذه المنتجات

وهكذا في أوروبا المواد المشعة الصيدلانية هي أدوية و الأنظمة منسقة بين الدول الأعضاء في الجماعة الأوروبية

على المستوى الإفريقي، المغرب الذي ينتمي إلى المنطقة الأوروبية بالنسبة للتنظيم الصيدلاني قام بخطوة كبيرة إلى الأمام، حيث أن القانون قد حفظ فصولا تشريعية لجميع الجوانب المتعلقة بحماية الأفراد من الإشعاع المؤين وكذلك الجوانب المتعلقة بالصيدلة، المنصوص عليها في القانون 17ء04 لعام 2006

أما بالنسبة لبقية البلدان الأفريقية، الإنجازات حتى لو كانت غير متكافئة بين البلدان، فهي تظل أقل من التوقعات لضمان الجودة والكفاءة المطلوبة



Référence bibliographique



- [1] **Desuzinges D.** les radiopharmaceutiques et la radiopharmacie, aspects réglementaires et techniques. 2000 : 1.
- [2] **Loi n° 17-04** portant code du médicament et de la pharmacie (Bulletin officiel n° 5480- 15 kaada 1427 (7-12-2006)). **(Marocain)**
- [3] **Cordoliani. Y.S., Foehrenbach H.** Radioprotection médicale 2^e édition. Octobre 2009 : 39-171.
- [4] <http://www.laradioactivite.com/fr/site/illustration/images/EmanationRadon.htm>
- [5] **Société Française d’Energie Nucléaire (SFEN).** Epidémiologie et rayonnements ionisants. N° 3. 994 : 29
- [6] <http://www.andra.fr/pages/fr/menu1/les-dechets-radioactifs/>
- [7] **Frayse M.** la radiopharmacie à l’hôpital, particularités de cette activité pharmaceutique. Avril 2009 :2-3
- [8] **Aouad B. R.** Approche à la radiopharmacie.
- [9] **Arnoud Y.** La radioactivité. 2009: 1-15.
- [10] **Gambini D.-J, Granier R.** Manuel pratique de radioprotection". 1997
- [11] **Blanc D.** Physique nucléaire, particules (collection enseignement de la physique, Masson, Paris, 1995.
- [12] **Blanc D.** l’évolution des mesures en radioprotection. L’onde électrique. 1995 : 75, 3,

- [13] **Kaiser J.M.** Dossier du C N H I M (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament. Revue d'évaluation sur le médicament. 1998 :5-6

- [14] **Décret n° 2-97-30** du 25 joumada 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. BO N° 4540 - 3 chaabane 1418 (04-12-97). **(Marocain)**

- [15] **Çaoui M.** Effets biologiques des radiations ionisantes. Septembre 2009.

- [16] : <http://en.Wikipedia.org/wiki/file>.

- [17] www.mesureradioactivite.fr.

- [18] **Académie des sciences.** Problèmes liés aux effets des faibles doses des radiations ionisantes. Rapport n° 34 : 1995

- [19] **Code de la Santé Publique Français.**

- [20] **Société française en pharmacie clinique.** Référentiel de Radiopharmacie, 2000. : 5-20.

- [21] **Sampson B. C.** Textbook of radiopharmacy, theory and practice. 2^e edition. 1994: 14-20.

- [22] www.sfen.org

- [23] **Payoux P., Alonso M., Esquerré J.-P., Tafani M.** Les nouveaux radiopharmaceutiques. Juin 2008.

- [24] **Pharmacotechnie Actualités pharmaceutiques hospitalières** - Janvier-Mars 2005.
- [25] **Foos J.** manuel de la radioactivité à l'usage des utilisateurs. Tome 2. 1994.
- [26] **Rothchild. S.** Radioactive Drugs in Clinical Medicine: 15-16.
- [27] **IAEA-Tecdok-1228.** Therapeutic applications of radiopharmaceuticals. January 1999:18–22.
- [28] **Beco V., Karine F.** les pratiques professionnelles. N° 5 Aout 2007 : 9-10.
- [29] **La loi 005 71 du 12/10/71** relative à la protection contre les rayonnements ionisants. **(Marocain)**
- [30] **Décret n° 2-97-132** du 25 joumada II 1418 (28 octobre 1997) relatif à l'utilisation des rayonnements ionisants à des fins médicales ou dentaires. BO n° 4540 du 3 chaabane 1418 (04-12-97). **(Marocain)**
- [31] **Règlement de transport des matières radioactives collection.** sécurité n°6, AIEA.
- [32] **Dahir n° 1-03-59** du 10 rabii I 1424 (12 mai 2003) portant promulgation de la loi n° 11-03 relative à la protection et à la mise en valeur de l'environnement. **(Marocain)**
- [33] **Décret n° 2-94-666** du 4 rejeb 1415 (7 décembre 1994) relatif à l'autorisation et au contrôle des installations nucléaires. **(Marocain)**
- [34] **Bonnes pratiques de fabrication Européenne.** Ligne directrice particulière N° 2 radiopharmaceutiques. 1999.

- [35] **Décret n° 2-12-198** du 21 rejev 1433 (relatif à la bioéquivalence des médicaments génériques). **(Marocain)**

- [36] **Musnaoui T.** cours sur la qualité en DU Assurance qualité, 2011-2012 :19-20.

- [37] **Yves C, Janot M.** présentation de la collection des abrégés de pharmacie. 6^{ème} édition : 1-2.

- [38] <http://en.wikipedia.org/wiki/File:CTD-img004.gif>.

- [39] **Cherrah Y, Ahid S.** Le développement d'un médicament, CU Essais clinique. 23 Juin 2011.

- [40] **Décret n° 2003-296** du 31 mars 2003 relatif à la protection des travailleurs contre les dangers des rayonnements ionisants JORF n°78 du 2 avril 2003 page 5779 texte n° 3. **(Français)**

- [41] **Société Française de Pharmacie Clinique.** Référentiel de Radiopharmacie. 2000 : 65.

- [42] **L'arrêté du 21 janvier 2004** relatif à l'information des personnes exposées aux rayonnements ionisants lors d'un acte de médecine nucléaire (JO du 06/02/2004).

- [43] **Guide de l'autorité de sureté nucléaire**, N° 18 version Janvier 2012.

- [44] www.dechets-radioactifs.com

- [45] www.andra.fr (solution de gestion de déchets radioactifs).

- [46] **Loi n° 2006-739** du 28 juin 2006 relative à la gestion durable des matières et déchets radioactifs.
- [47] **Payeux P, Prigent A.** Radiopharmaceuticals and regulatory texts. *Medecine nucléaire*, Janvier 2009; 33: 122- 127
- [48] **Biechlin-Chassel M.-L., Lao S., Bolot C, Francois J,** La prescription médicale des radiopharmaceutiques au sein d'un service de médecine nucléaire 34 (2010) 608–611, juin 2010.
- [49] **Dumas C.** Recommandations sur les cGRPP (current Good Radiopharmacy Practice/bonnes pratiques en vigueur en radiopharmacie) de L'EANM. 2^e version. Mars 2007 : 1-18.
- [50] . **Loi n° 92-1279** du 8 décembre 1992 modifiant le livre V du code de la santé publique et relative à la pharmacie et au médicament. **(Français)**
- [51] **Décret n° 2012-597** du 27 avril 2012 relatif à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. **(Français)**
- [52] **Ordonnance n° 2007-613** du 26 avril 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament. **(Français)**
- [53] **Arrêté du 30 octobre 1981** relatif aux conditions d'emploi des radioéléments artificiels utilisés en sources non scellées à des fins médicales. **(Français)**
- [54] **Dumont A, Rizzo-Padoin N., Jourdain J.-R, J, Scherrmann M.** Exercice de la Pharmacie (spécificité et particularité). *Journal de Pharmacie Clinique*. Volume 19, N° 2, 137-42, Juin 2000.

- [55] **Arrêté du 1er décembre 2003** relatif aux qualifications et à la formation des pharmaciens utilisant des médicaments radiopharmaceutiques dans les établissements de santé et les syndicats interhospitaliers. **(Français)**
- [56] **Points to consider on the evaluation of diagnostic agents.** Document de l'EMA réf CPMP/EWP 1119/98 "" . 1998-2001.
- [57] **Journal Officiel de la république Algérienne n° 05-117** du 2 Rabie El Aouel 1426 correspondant au 11 avril 2005 relatif aux mesures de protection contre les rayonnements ionisants.
- [58] **L'ordonnance n° 75-7** du 27 janvier 1975 portant régime des médicaments au Bénin.
- [59] **Politique pharmaceutique nationale.** Ministère de la santé du Bénin. Document MSP. Page 28
- [60] http://www.remed.org/html/politique_pharmaceutique_benin.html (Politique pharmaceutique du Bénin).
- [61] **Belanger M.** Existe-t-il un droit africain de la santé. 2000 : 361-369.
- [62] **Darbon D., Gaudusson J.B.** La création du droit en Afrique. Paris. 1997. 361-367.
- [63] **Organisation Mondiale de la Santé.** Le secteur pharmaceutique privé commercial au Sénégal (dynamique de développement et effets sur l'accès aux médicaments essentiels), WHO/DAP/97.3. 1997 : 33.
- [64] **Bulletin de l'Ordre des pharmaciens du Sénégal.** N° 378. Avril 2003 : 69.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
 - *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
 - *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
 - *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
 - *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*
- 

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

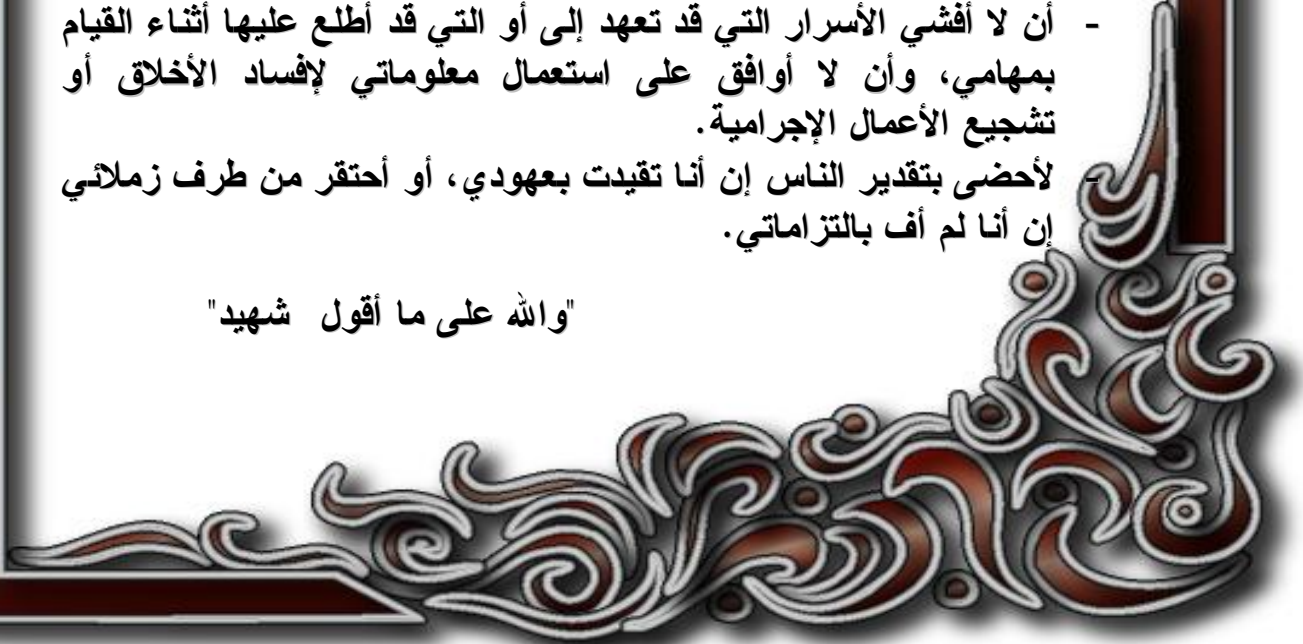
قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

الحمد لله العظم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيما لتعاليمهم.
- أن أزاو مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترف.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"



تنظيم المواد المشعة: حالة المواقع

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : 12 دجنبر 2012

من طرف

السيد: ايليو نبي لانتني لامبتي

المزاد في: 11 يوليوز 1984 بأكرا (غانا)

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية – الرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: النشاط الإشعاعي الطبيعي والاصطناعي – المواد المشعة الصيدلانية –
الحماية من الإشعاع – التنظيم – رخصة السويق.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيدة: مليكة ساوي
مشرف	أستاذة في الفيزياء الإحيائية
أعضاء	السيد: يحيى شراح
	أستاذ في علم الصيدلة
	السيد: عبد العزيز بوكروز
	أستاذ في التطبيقات الصيدلانية
	السيد: عبد القادر العتيروس
	أستاذ في الصيدلة الغالينكية
عضو مشارك	السيد: إبراهيم زوبير
	اختصاصي في الصيدلة الإشعاعية