

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 11 janvier 2023
Par Mr Basil BUZIAU**

**LE CONTROLE DE LA QUALITE DES
RADIOPHARMACEUTIQUES EMETTEURS DE POSITONS.**

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur des Universités SIEPMANN Juergen

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur le Professeur des Universités SIEPMANN Juergen

Assesseeur(s) : Madame le Professeur des Universités SIEPMANN Florence

Assesseeur(s) : Monsieur Jean-François LEGRAND – Radiopharmacien – Praticien hospitalier

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel BEAUCOURT
Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien D'HARANCY
Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86

M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82

Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86

Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86

M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87

M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

La réalisation de ce manuscrit a été un long travail qui a été possible grâce à plusieurs personnes.

Tout d'abord mes parents, sans qui (biologiquement et émotionnellement) rien n'aurait été possible. Merci de m'avoir donné la vie (c'est important), de m'avoir élevé et inclus des valeurs qui font de moi l'homme que je suis aujourd'hui. Vous m'avez encouragé, soutenu et poussé pour tous mes projets durant ces 25 scandaleuses années.

Ma plus belle rencontre : en7ebek barcha Habiba !

Merci à mes amis, qu'on se connaisse depuis plus de 10 ans, découvert lors de mon voyage ou bien perdus de vue : sans vous rien n'aurait été pareil et sans doute avec beaucoup moins de saveur.

Mes amis d'enfance et d'adolescence, nous avons grandi et grandirons ensemble : Célestine, Lucie, Sibylle, Manon, Victorine, Thomas, Hugo et j'en oublie sûrement, navré.

Chloé et Lucie, nous avons traversés de dures années ensemble et ces liens sont les plus forts.

Guillaume et Antoine, mes bruh, nous irons jusqu'au bout.

Tous mes collègues de Béthune, vous êtes une famille à part et j'espère passer encore de nombreuses années avec vous !

**Corentin, mon petit grand frère, je te dédie ce travail et toute ma vie...
Sois éternel**

Table des matières

Remerciements.....	10
Liste des abréviations	15
1. Introduction	17
2. Les principes et applications du phénomène de radioactivité	18
2.1. Principes de la radioactivité	18
2.2. Découverte et théorisation.....	20
2.2.1. Découverte des rayonnements et de la radioactivité naturelle	20
2.2.2. Maîtrise, mesure et compréhension des radioéléments	21
2.2.3. Développement de la radioactivité artificielle	24
2.3. Utilisations dans différents domaines	27
2.3.1. La fièvre du radium	27
2.3.2. Utilisations civiles et militaires.....	28
2.3.3. La peur du noyau.....	30
3. Les radiopharmaceutiques émetteurs de positons.....	32
3.1. Définitions.....	32
3.1.1. Définition d'un médicament.....	32
3.1.2. Définition d'un radiopharmaceutique	32
3.2. Les réglementations	33
3.2.1. Réglementations du radiomédicament	33
3.2.2. Réglementation de la manipulation des isotopes.....	36
3.3. Les émetteurs de positons	39
3.3.1. Les radiomédicaments en médecine nucléaire.....	39
3.3.2. La tomographie par émission de positons	42
3.3.3. Les isotopes émetteurs de positons	43
4. Le contrôle qualité des radiopharmaceutiques émetteur de positons ...	48
4.1. Le contrôle de la qualité	48

4.2.	Les essais à réaliser.....	51
4.3.	La pureté radionucléidique	53
4.3.1.	Spectrométrie gamma	53
4.3.2.	Détermination de la période radioactive	54
4.3.3.	Confirmation de l'activité de la source	55
4.4.	La pureté radiochimique.....	55
4.4.1.	Chromatographie sur couche mince	57
4.4.2.	Chromatographie liquide à haute performance (HPLC)	60
4.5.	La pureté chimique.....	62
4.5.1.	Chromatographie liquide à haute performance.....	62
4.5.2.	Détection des solvants résiduels en chromatographie en phase gazeuse	65
4.5.3.	Essai de détection des aminopolyéthers résiduels	66
4.6.	L'apparence de la solution.....	67
4.7.	Le pH.....	68
4.8.	L'osmolarité	69
4.9.	L'essai d'intégrité des filtres	69
4.10.	L'essai des endotoxines	71
4.11.	L'essai de stérilité.....	72
4.12.	Les autres contrôles présents et futurs.....	75
4.13.	Les contraintes de ces contrôles	76
4.13.1.	La manipulation d'émetteurs de rayonnements ionisants	76
4.13.2.	La libération anticipée.....	76
5.	Conclusion	78
6.	Références.....	80

Figure 1 : Isotopes du carbone (1).....	18
Figure 2 : Phénomène d'annihilation d'un positon et d'un (2)	19
Figure 3 : Marie et Pierre Curie dans leur laboratoire vers 1903 (3).....	21
Figure 4 : Evolution du nombre de noyaux radioactifs en fonction du temps (4)	23
Figure 5 : Schéma de fonctionnement du cyclotron (8)	26
Figure 6 : Réaction nucléaire lors de la production de ¹⁸ F (9).....	26
Figure 7 : Exemples de produits issus de la mode de la radiothérapie douce (10).....	28
Figure 8 : Image d'un corps obtenue par la technique de scintigraphie osseuse (13).....	29
Figure 9 : Bâtiment détruit de la tranche 4 de la centrale nucléaire de Tchernobyl (16).....	30
Figure 10 : Générateur de Germanium-68 / Gallium-68 et son principe de fonctionnement (20).....	34
Figure 11: Colis de type A et pot plombé utilisés pour le transport des radiopharmaceutiques (22)	37
Figure 12 : Dosimètre passif et actif (opérationnel) (23)	39
Figure 13 : Composition des ligands du PSMA (20).....	40
Figure 14 : Arbre des évolutions possibles d'une cellule exposée à des rayonnements ionisants (12) ...	41
Figure 15 : Capacités de pénétration des rayonnements ionisants (25)	42
Figure 16 : Mécanisme de fonctionnement d'un PET scan (26)	43
Figure 17 : Les différentes étapes de qualification	50
Figure 18 : Spectrométrie d'un échantillon de FDG (43)	53
Figure 19 : Structures chimiques du ¹⁸ F-FDG (A) et du ¹⁸ F-FDM (B) (28)	56
Figure 20 : Synthèse du ¹⁸ F-FDG par substitution nucléophile (47)	57
Figure 21 : Mode opératoire d'une chromatographie sur couche mince (49).....	58
Figure 22 : MiniGITA single de Elysia Raytest (50).....	58
Figure 23 : Chromatogramme obtenu par Radio TLC (50)	59
Figure 24 : Schéma de montage d'une HPLC (52)	61
Figure 25 : Structure du CIDG (28)	63
Figure 26 : schéma de fonctionnement d'une CPG (55)	66
Figure 27 : Structure de l'aminopolyéther utilisé en synthèse (Cryptand 222)	66
Figure 28 : Aspect de la plaque d'essai des aminopolyéthers	67
Figure 29 : Conséquences de la pression osmotique sur une hématie (57).....	69
Figure 30 : Filtre stérilisant et vision des pores au microscope électronique (40).....	70
Figure 31 : Schéma de montage d'un test de point de bulle manuel (40).....	70
Figure 32 : Observation d'un gel-clot lors d'un test LAL (58)	71
Figure 33 : Réaction colorimétrique pour l'essai aux endotoxines (59)	72
Figure 34 : Structure de la Fluorodopa en configuration lévogyre.....	75
Figure 35 : Etapes de production d'un radiopharmaceutique marqué au ¹⁸ F.....	77

<i>Tableau 1 : Types de rayonnement</i>	<i>22</i>
<i>Tableau 2 : Liste des principaux radionucléides émetteurs de positon utilisés en imagerie TEP (28).....</i>	<i>45</i>
<i>Tableau 3 : Schéma des essais à réaliser sur un radiopharmaceutique émetteur de positons (38).....</i>	<i>51</i>
<i>Tableau 4 : Essais de contrôle qualité réalisés sur le FDG fini.....</i>	<i>74</i>
<i>Équation 1 : Désintégration β^+</i>	<i>19</i>
<i>Équation 2 : Loi de décroissance exponentielle de Poisson.....</i>	<i>23</i>
<i>Équation 3: Période radioactive.....</i>	<i>23</i>
<i>Équation 4 : Activité d'une source fonction du temps.....</i>	<i>24</i>
<i>Équation 5 : Calcul temps de demi-vie fonction de l'activité.....</i>	<i>55</i>
<i>Équation 6 : calcul du facteur de résolution.....</i>	<i>61</i>

Liste des abréviations

ADN	Acide Désoxyribonucléique
Afssaps	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AIEA	Agence Internationale de l'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
ASN	Autorité de Sûreté Nucléaire
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
CIDG	2-deoxy-2-chloro-d-glucose
CSP	Code de Santé Publique
EMA	European Medicines Agency
EPIC	Etablissement Public à Caractère Industriel
EU	European Union
FDA	Food and Drug Administration
FDG	Fludésoxyglucose
FDM	Fluoro-D-mannose
GBO	Germanate de bismuth
GMP	Good Manufacturing Practices
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
IRSN	Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire
ISO	International Organization for Standardization
IU	International Unit
K222	Kryptand 222 (aminopolyéther)

LAL	Lysat d'Amebocyte de Limule
LD	Ligne directrice
LOD	Limit of Detection
LOQ	Limit of Quantification
LSP	Lipopolysaccharide
PCR	Personne Compétente en Radioprotection
PET	Positron Emission Tomography
PIN diode	Positive Intrinsic Negative diode
PSMA	Prostate Specific Membrane Antigen
QI	Qualification d'installation
QO	Qualification opérationnelle
QP	Qualification de performance
RIT	RadiolImmunoThérapie
S/N	Signal on Noise
SLAC	Standard Linear Accelerator Center
TEP	Tomographie par Emission de Positons
TLC	Thin Layer Chromatography
TSN	Loi de Transparence et de Sécurité Nucléaire
UFC	Unité Formant Colonie
ZAC	Zone à Atmosphère Contrôlée

1. Introduction

La radioactivité existe depuis la création de l'univers, invisible à l'œil humain, son existence et ses phénomènes n'ont été découverts qu'il y a un peu plus d'un siècle.

Rapidement utilisés dans différents domaines, civils ou militaires, il est devenu aujourd'hui indispensable dans les hôpitaux. Il constitue dans les services de médecine nucléaire, un formidable outil diagnostique et une arme thérapeutique encore en développement.

L'une des technologies les plus répandues grâce à son efficacité dans l'imagerie médicale est la tomographie par émission de positons. Cette technique d'imagerie fonctionnelle, fille de l'ancienne scintigraphie, est rendue possible par la maîtrise de certains radioisotopes dont le mode de désintégration fournit une particule β^+ . Ces nucléides ont été maîtrisés et les techniques avancées de radiochimie permettent de les coupler à des molécules vectrices permettant de renforcer l'arsenal diagnostique des médecins.

La production de ces radiomédicaments n'est pas anodine et demande un grand niveau de qualité qui passe notamment par plusieurs étapes. Une des plus importantes est le contrôle du produit fini par le laboratoire de contrôle de la qualité. Ce dernier développe et effectue des analyses permettant d'assurer la sûreté, l'efficacité et la qualité des radiopharmaceutiques car c'est une obligation légale mais également morale.

Ce travail s'appliquera à répondre aux questions suivantes : quels sont ses essais, quels sont les référentiels sur lesquelles ils s'appuient, dans quelles mesures et dans quelles conditions les analyses sont réalisées ? Ou encore comment maintenir un produit de qualité et s'assurer qu'un produit non conforme soit détecté dans un contexte de production en flux tendu et de durée d'expiration très courte.

2. Les principes et applications du phénomène de radioactivité

2.1. Principes de la radioactivité

La radioactivité est un phénomène physique naturel inhérent à la matière. Il est invisible à l'œil nu et est caractérisé par la désintégration d'un noyau d'atome considéré comme instable car il possède trop de protons, trop de neutrons ou trop des deux.

Définie par la transformation spontanée de noyaux instables en d'autres atomes, l'évènement est accompagné de l'émission de particules de matières et d'énergie sous différentes formes (photons, énergie cinétique, chaleur) que l'on appelle radiations.

Ainsi si l'on peut caractériser une espèce atomique par le nombre de protons (son numéro atomique) présent dans son noyau, un nucléide est, quant à lui, lié au nombre de protons et de neutrons (son nombre de masse). On dénombre donc pour un élément plusieurs isotopes : le nombre atomique est le même mais différent par leurs nombres de masses lié à la présence de plus de neutrons. On peut prendre pour exemple le carbone dont on connaît 15 isotopes, le ^{12}C et le ^{13}C sont stables tandis que le ^{14}C possède un excès de masse (quantification de la différence entre sa masse réelle et son nombre de masse) important ce qui induit une instabilité de son noyau et donc des propriétés radioactives.

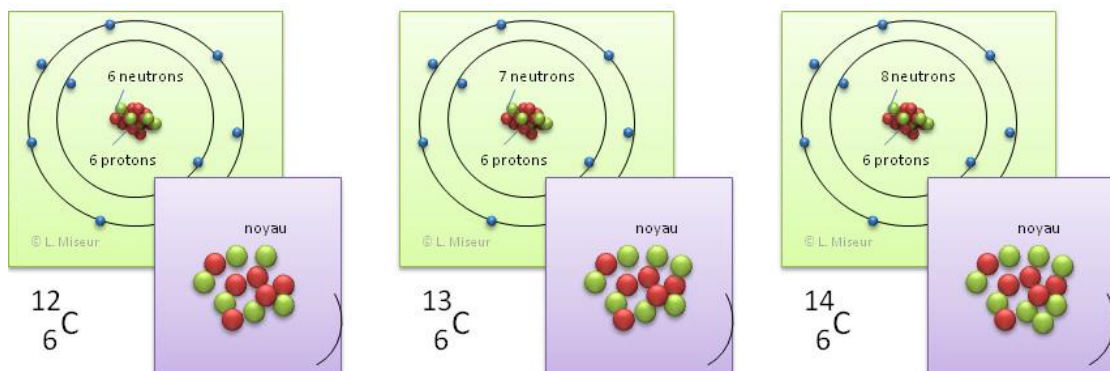
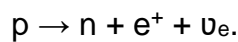


Figure 1 : Isotopes du carbone (1)

Les désintégrations d'éléments radioactifs peuvent être de plusieurs types. L'instabilité des radioisotopes peut entraîner lors de son réarrangement nucléaire l'émission de rayonnements α , β^- ou β^+ , la capture électronique, l'émission de neutron, de proton ou la fission et être accompagnés de photons chargés de fortes

énergies cinétiques (issues du réarrangement nucléaire ou du cortège électronique) que l'on nomme radioactivité γ . Elles se différencient par le mécanisme de désintégration et/ou par le type de particule émise.

Les isotopes émetteurs de positons (également appelé positrons par anglicisme) sont majoritairement produits lors d'une désintégration β^+ . Cette désintégration intervient en présence d'un excès de protons par rapport aux neutrons, un proton (p) est alors converti en neutron (n) et sont émis une antiparticule d'électron notée e^+ (le positon) d'un neutrino noté ν_e à une grande vitesse comme représenté dans l'équation suivante :



Équation 1 : Désintégration β^+

L'une des particularités de ce type de désintégration repose sur les propriétés du positon en lui-même. Il possède une charge électrique de +1 charge élémentaire (contre -1 pour l'électron), le même spin et la même masse que l'électron. Lorsqu'elle est émise à une vitesse proche de celle de la lumière et qu'elle rentre en collision avec un électron (e^-) se produit un phénomène d'annihilation électron-positon. Sont alors créés deux photons γ qui dans le cas le plus commun ont chacune une énergie égale à l'énergie de repos de l'électron et du positon, soit 511 keV et de directions opposées.

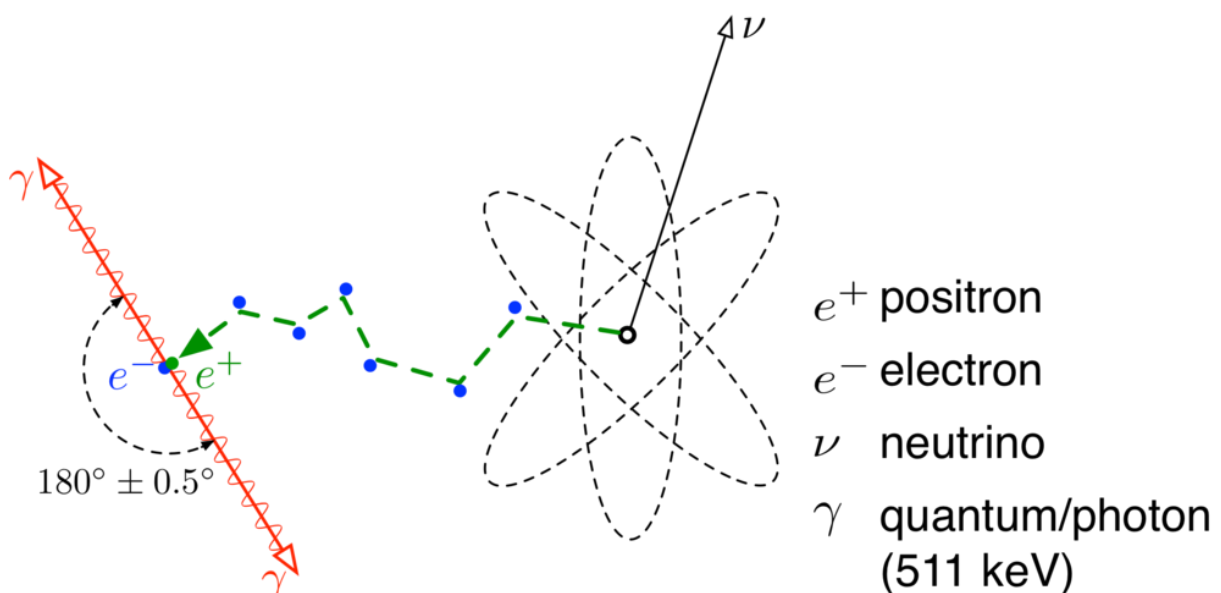


Figure 2 : Phénomène d'annihilation d'un positon et d'un (2)

2.2. Découverte et théorisation

2.2.1. Découverte des rayonnements et de la radioactivité naturelle

Les phénomènes physiques qui constituent la radioactivité sont présents depuis la création de l'univers mais restaient invisibles à l'Homme. Ainsi ce n'est qu'à la fin du 19^{ème} siècle que les premières observations, expérimentations et théorisations de la radioactivité apparaissent.

La première découverte majeure dans ce domaine peut être attribuée au physicien allemand Wilhelm Röntgen qui caractérise un rayonnement électromagnétique inconnu qu'il nommera « Rayon X ». L'une des conclusions de son article qui lui vaudra le prix Nobel de physique de 1901 est que cette émission impressionne une plaque photographique.

En 1896, Henri Becquerel, physicien français met en place une expérimentation semblable à celles de Röntgen mais en utilisant d'autres éléments. En plaçant des sels d'uranium à proximité d'une plaque photographique et en l'isolant de la lumière, on observe des traces sur la plaque. Par sérendipité, il vient de démontrer que l'uranium émettait des rayonnements qu'il nommera « rayons uraniques » et qu'ils n'étaient pas issus de phénomènes de phosphorescence.

Cette découverte sur l'uranium va passionner Marie Curie, physicienne polonaise, qui va s'attacher à quantifier les capacités ionisantes des « rayons uraniques ». Elle montre par la suite que la pechblende issue de Bohême possède de plus fortes capacités à émettre ces rayonnements inconnus. En traitant et en purifiant plusieurs tonnes de ce minerai, Marie et son époux Pierre Curie arrivent à démontrer l'existence de deux autres éléments auxquels ils attribuent l'adjectif de « radioactif » (émetteurs de rayons) : le Polonium et le Radium.

Partageant un prix Nobel de physique avec son époux et Henri Becquerel, Marie Curie démontre qu'un champ magnétique parvenait à dévier les rayonnements des éléments radioactifs en trois faisceaux. Cette déflexion prouve la présence de trois rayonnements qui diffèrent par leur masse et par leur charge, ils les baptisent α , β et γ .

Ainsi ils arriveront à déterminer les fondements de la compréhension de l'atome, du noyau et de la radioactivité, et cela au prix parfois de leur santé : Marie

Curie mourut à l'âge de 66 ans d'une anémie aplasique causé par une leucémie radio-induite.



Figure 3 : Marie et Pierre Curie dans leur laboratoire vers 1903 (3)

2.2.2. Maîtrise, mesure et compréhension des radioéléments

Au fur et à mesure des découvertes concernant la radioactivité et les matériaux qui en sont porteurs, de nombreux scientifiques cherchent à en percer les secrets. Ils sont poussés par le souhait de comprendre la matière et ses pouvoirs mais également par un contexte politique particulier durant la fin du 19^{ème} siècle et la première moitié du siècle suivant.

Ainsi, la compréhension des phénomènes de la radioactivité permet d'en théoriser puis d'expérimenter plusieurs caractéristiques :

- Les principaux modes de désintégration et de transition nucléaire et leur prépondérance dans la nature. Cela permettrait alors de quantifier la composition théorique d'un noyau stable ou au contraire susceptible d'être radioactif, ce qui précède alors les techniques de création de noyaux artificiels.

- Les caractéristiques des différents types de rayonnements ionisants :

Type de rayonnement		Rayonnement ionisant	Charge élémentaire	Masse (MeV/c ²)
Rayonnements électromagnétiques	Indirectement ionisant	Rayonnement ultraviolet lointain	0	0
		Rayon X		
		Rayon gamma		
Rayonnements particuliers	Directement ionisant	Neutron	0	940
		Électron / particule β^-	-1	0,511
		Positron / particule β^+	+1	0,511
		Muon	-1	106
		Proton	+1	938
		Ion ^4He / particule α	+2	3 730
		Ion ^{12}C	+6	11 193
Autres ions	Variable	Variable		

Tableau 1 : Types de rayonnement

- Les interactions de ces rayonnements avec la matière se font par des phénomènes d'absorption, de freinage, de diffusion ou encore de diffraction.
- Les interactions de ces rayonnements avec la matière vivante comprenant donc les usages de la radioactivité dans le cadre de la santé mais surtout l'étude de l'effet nocif et parfois mortel des rayonnements ionisants sur le corps humain et les moyens de les prévenir. (2)
- Les règles mathématiques qui régissent la radioactivité :

En effet, la radioactivité est un phénomène physique statistique, chaque noyau instable se désintègre de façon aléatoire. En appliquant une loi de la probabilité, on peut considérer et observer que le nombre de radionucléide décroît selon une loi exponentielle, avec une constante de désintégration spécifique de chaque radioisotope : λ (probabilité de désintégration par unité de temps).

Que l'on peut dériver ainsi afin : $dN = -\lambda dt N$

Pour donner la loi de décroissance exponentielle de Poisson :

$$N(t) = N_0 \exp(-\lambda t)$$

Équation 2 : Loi de décroissance exponentielle de Poisson

N_0 : nombre de noyau présents à la date $t=0$

$N(t)$: nombre de noyaux présents à l'instant t

λ : constante de temps radioactive

Si l'on considère la durée T au bout de laquelle la population de noyaux est divisée par deux, cette durée que l'on nomme aussi période radioactive ou la demi-vie peut être calculée :

$$T = \frac{\ln 2}{\lambda}$$

Équation 3: Période radioactive

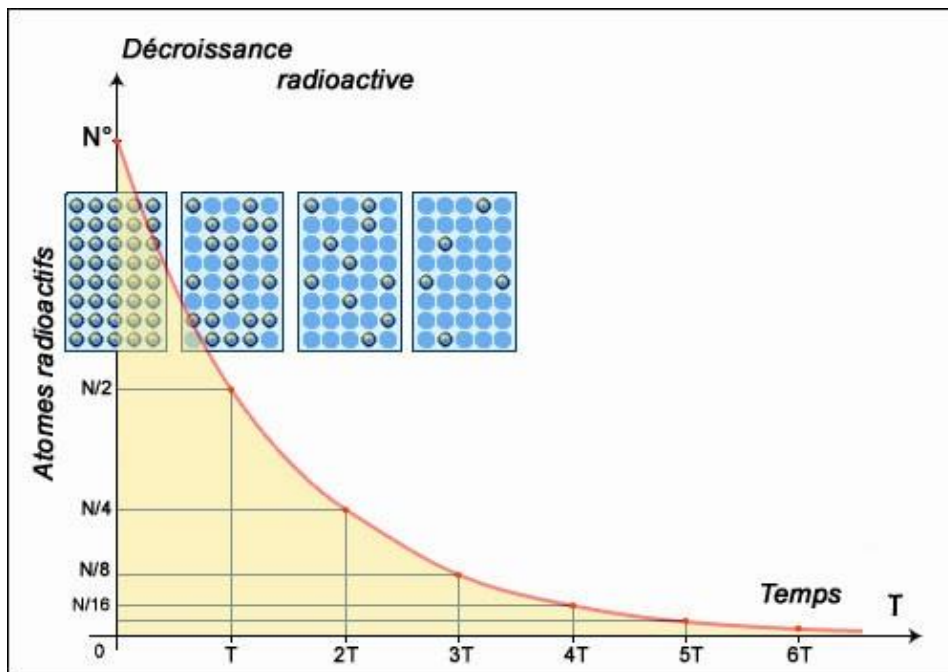


Figure 4 : Evolution du nombre de noyaux radioactifs en fonction du temps (4)

L'activité ou la radioactivité d'une source correspond au nombre de désintégrations par unité de temps. Tous les atomes ne se désintègrent pas en même temps mais l'activité diminue selon la loi de décroissance exponentielle.

Elle peut être définie au temps t :

$$A_{(t)} = A_{(0)} \cdot \exp\left(-\frac{\ln 2}{t_{1/2}} t\right)$$

$$A_{(t)} = A_n = \frac{A_{(0)}}{2^n}$$

A_t : Activité de la source à l'instant t

A_0 : activité de la source à l'instant t_0

λ : constante radioactive

Δt : temps écoulé entre t et t_0

Équation 4 : Activité d'une source fonction du temps

Cette valeur peut être estimée par des appareils de mesures et exprimée par plusieurs valeurs. Dans le système international, la radioactivité s'exprime en Becquerel (noté Bq) en l'honneur du découvreur de ce phénomène.

1 Bq correspond à une désintégration par seconde.

Une unité plus ancienne est encore beaucoup utilisée car elle permet de donner des valeurs plus adaptées aux fortes radioactivités : le curie. Nommé en l'honneur des époux Curie, il correspond approximativement à l'activité d'un gramme de ^{226}Ra ce qui donne ;

1 Ci = $3,7 \times 10^{10}$ Bq = 37 gigabecquerels.

Donc 1 Bq = $27,03 \times 10^{-12}$ Ci = 27,03 picocuries.

2.2.3. Développement de la radioactivité artificielle

L'un des tournants majeurs de la maîtrise des rayons est le développement de la radioactivité artificielle. A la suite de leurs travaux sur les « électrons positifs de transmutation » et l'émission de protons, Frédéric et Irène Joliot-Curie parviennent, le 11 janvier 1934, à produire du phosphore 30 en bombardant de l'aluminium 27 avec une particule α (un noyau d'hélium) issu d'une source de radium : $^{27}\text{Al} + \alpha \rightarrow ^{30}\text{P} + n$. Par la suite de nombreux autres radioisotopes sont créés de la main de l'Homme ; à la fin de la même année, Enrico Fermi peut annoncer la découverte de radioactivités nouvelles dans 47 éléments notamment en bombardant des éléments plus lourds avec des neutrons.

On peut ainsi produire ce que l'on nomme des radioisotopes synthétiques qui sont des noyaux que l'on ne peut observer dans la nature car, dans la majorité des cas, trop instables, ils se dégradent en une très courte période.

Ces découvertes ouvrent la voie à la maîtrise de la production d'éléments radioactifs aux propriétés intéressantes grâce à une autre invention : les accélérateurs de particules. Comme son nom l'indique, un accélérateur de particule est un dispositif qui parvient à conférer une énergie cinétique élevée à une particule chargée par l'utilisation de champs électriques ou magnétiques à l'aide de puissants électroaimants. (5)

On peut citer plusieurs types d'accélérateur de particules qui se distinguent par le mode d'accélération, leur énergie ou par leur configuration. L'un des tous premiers fût développé en 1932 par John Cockcroft et Ernest Walton qui accélèrent un proton dans un tube maintenu sous vide à l'aide d'un multiplicateur de tension permettant de redresser une tension alternative en une tension continue élevée (le générateur Cockcroft-Walton). (6)

En observant les étapes successives intervenant dans cette technologie : l'émission de la particule chargée et son injection dans le circuit vidé d'air, l'accélération et la focalisation et enfin la réception du faisceau de particules dotées d'une haute énergie cinétique, c'est l'accélération proprement dite qui a pu être optimisée via l'utilisation d'un procédé différent. Conférer une vitesse proche de celle de la lumière dans un accélérateur linéaire peut demander des kilomètres de trajectoire maintenus sous-vide. Comme c'est le cas au SLAC (Stanford Linear Accelerator Center) qui dispose du plus grand accélérateur linéaire du monde, l'accélération sur 3,2 km pouvait permettre de produire un faisceau d'électrons de 50 GeV. L'idée est donc de maintenir un champ électrique accélérateur sur un trajet décrivant une spirale, ce sont les cyclotrons et les synchrotrons. Les cyclotrons permettent d'obtenir des énergies plus élevées dans un espace réduit et constituent donc la majorité du parc des dispositifs d'accélération particuliers. (7)

2.3. Utilisations dans différents domaines

La compréhension ainsi que la maîtrise des éléments et des mécanismes de la radioactivité a permis la création et le développement de nombreuses applications concrètes.

2.3.1. La fièvre du radium

Les premières découvertes sur la radioactivité se concentrent sur l'élément découvert et nommé par Pierre et Marie Curie : le Radium. Au début du 20^{ème} siècle, on commence à observer les effets de cet élément et de la radioactivité sur les êtres vivants lorsque les chercheurs les manipulant rapportent des cas de brûlure superficielle. Pierre Curie suggère l'implantation de sources radioactives dans les tumeurs, les médecins constatent que les rayonnements permettent un rétrécissement du volume cancéreux. Initié à l'Institut Curie par Henri-Alexandre Danlos, cette première application thérapeutique de la radioactivité est nommée la curiethérapie (radiothérapie interne) ; elle est médiatisée et popularise grandement le radium et ses propriétés physiques. Ainsi la capacité de radioluminescence s'est retrouvée être utilisée dans des peintures aux sels de radium pour l'horlogerie ou sur des affiches publicitaires ou encore incorporés dans des objets du quotidien dans un but esthétique. En même temps que la demande et les besoins de production augmentaient, se déclaraient les premiers effets néfastes sur les ouvriers exposés aux rayonnements émis par ces objets comme ces cas d'ostéosarcomes chez les « Radium Girls » (ouvrières de l'United States Radium Corporation qui ont été exposées à du radium contenu dans une peinture qu'elles appliquaient sur des cadrans lumineux).

Tandis que des traitements se développaient, la propriété radioactive, parfois mal comprise est reprise dans les argumentaires pour la vente de produits cosmétiques variés. Ces articles se réclamant de la « radiothérapie douce » étaient en réalité plus proches du charlatanisme produisant des effets néfastes à leurs utilisateurs. Parmi les crèmes, rouges à lèvres, bijoux, jeux pour enfants, incorporant des proportions plus ou moins importantes de radium, un « remède » à plus de 150 maladies apparaît sur le marché en 1925, le Radithor. Chaque flacon était composé d'eau distillée et d'environ 1 μCi (40 kBq) de radium (^{226}Ra) et de « mésothorium » (^{228}Ra) et était vendu comme un stimulant métabolique et un aphrodisiaque.

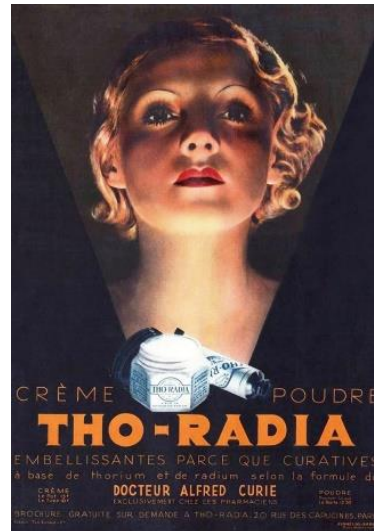
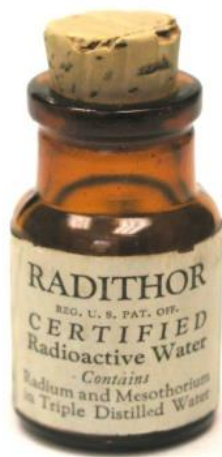


Figure 7 : Exemples de produits issus de la mode de la radiothérapie douce (10)

Le Radithor est le marqueur de la fin de cet engouement pour la « radiothérapie douce » par la médiatisation de la mort prématurée et choquante d'un de ses utilisateurs, Eben Byers. Ce jeune et riche industriel consomma pendant deux années plusieurs flacons par jour qui l'ont exposé à des doses massives de radiation, une étude radiotoxicologique estime la dose totale reçue par Byers à 365,95 Sv. (11) Cette irradiation aigüe a causé le développement de nombreuses pathologies dont une ostéonécrose rapide de l'os maxillaire lui faisant perdre en moins d'un an une large partie de son bas visage. Relayé par le Wall Street Journal ou le New York Times, l'opinion publique au sujet des médicaments, des cosmétiques et des produits récréatifs se retourne et a notamment permis le renforcement des structures de contrôle comme la Food and Drug Administration (FDA) et la disparition rapide de nombreux produits à base d'éléments radioactifs des pharmacopées. (10)

2.3.2. Utilisations civiles et militaires

Depuis sa découverte, les propriétés des radioéléments ont été utilisées dans de nombreux buts qu'ils soient ou non bénéfiques pour l'être humain.

Tout d'abord, le caractère immuable et universel de la radioactivité a permis de la retrouver partout et provenant de toutes les époques. Ainsi la détection de plus en plus sensible des rayonnements cosmiques, par exemple issus des phénomènes des noyaux actifs de galaxie permettent aux chercheurs d'appréhender des phénomènes distants de plusieurs années lumières sans en avoir une vision directe. De plus, la détermination du temps écoulé depuis la mort d'un organisme est largement réalisée

par la technique de datation par comptage du carbone 14 résiduel qui est basé sur la détermination du rapport isotopique $^{14}\text{C} / ^{12}\text{C}$ de l'organisme et en ayant connaissance que le ^{14}C (ou radiocarbone) possède une demi-vie de 5734 ans. (12)

D'autre part, l'interaction et notamment la capacité de pénétration de certains rayonnements ionisants peut être appliquée dans les secteurs industriels ou encore dans l'analyse médicale. En effet, le développement de traceurs permet en association avec des techniques de radiographie (imagerie de transmission), de scintigraphie ou de tomographie (imagerie d'émission) d'observer l'intérieur d'un corps dans un but diagnostique ou dans la recherche.

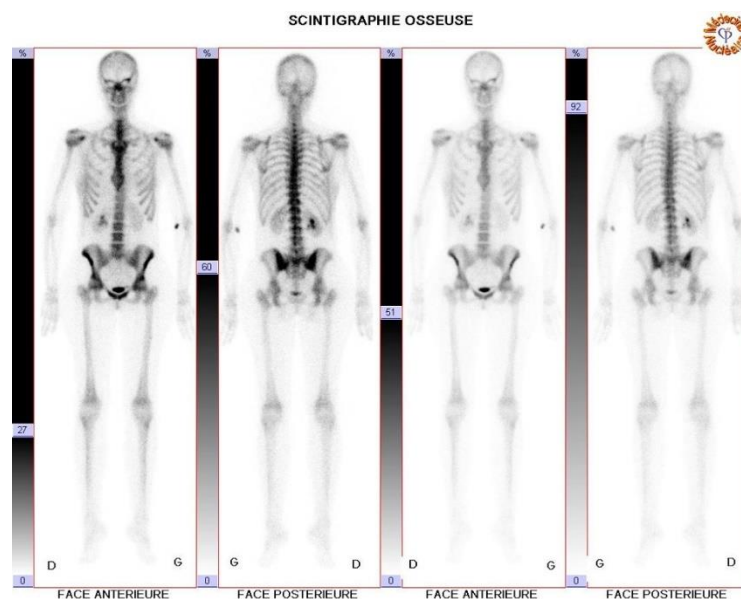


Figure 8 : Image d'un corps obtenue par la technique de scintigraphie osseuse (13)

Inversement, dans un objectif curatif, ce sont les phénomènes de transmissions d'énergie des émissions particulaires et électromagnétiques avec la matière organique. Le traitement des tumeurs par radiothérapie se base donc sur la capacité qu'ont les rayonnements ionisants de certains radionucléides à détruite les cellules vivantes (ici cancéreuse). Cette application se retrouve également dans certains protocoles de stérilisation pour la conservation des aliments ou le nettoyage des outils chirurgicaux.

Les mécanismes de désintégration d'un noyau atomique comme la fission ou la fusion nucléaire ont la capacité de libérer de grandes quantités d'énergie concomitantes à l'émission de particules. Cette énergie peut être utilisée par le contrôle des réactions nucléaires dans le cas des centrales de production d'électricité.

Ces dernières récupèrent la chaleur des désintégrations afin de faire fonctionner une turbine électrique. Elles connaissent un grand développement depuis les années 1950 et les premiers prototypes jusqu'à aujourd'hui où nous comptons 444 réacteurs nucléaires opérationnels dans le monde qui génèrent 2553 TWh soit 10.2% de l'électricité produite dans le monde au cours de l'année 2020. (14)

L'autre facette de l'énergie de l'atome est son utilisation militaire. La construction et l'utilisation d'armes nucléaires à fission (bombes A) ou à fusion (bombes H) a poussé au développement de doctrine de dissuasion qui ont changés durablement les relations politiques depuis la fin de la seconde guerre mondiale.

2.3.3. La peur du noyau

Malgré les nombreuses applications des technologies et de l'industrie nucléaire, le grand public conserve une image dégradée et parfois déformée.

En effet, chaque année l'IRSN (l'institut de radioprotection et de sûreté nucléaire) publie un baromètre sur la perception des risques et de la sécurité notamment celui lié à l'usage civil qui est celui des centrales nucléaires. On y remarque que les dangers de l'atome restent une préoccupation des français. Ce sentiment est notamment marqué par les catastrophes de Tchernobyl de 1986 et de l'accident de Fukushima survenu en mars 2011. (15)



Figure 9 : Bâtiment détruit de la tranche 4 de la centrale nucléaire de Tchernobyl (16)

Malgré un très grand impact humain, social, environnemental et économique ; ces accidents industriels couplés aux traumatismes des bombardements atomiques d'Hiroshima et de Nagasaki ont permis la formation d'instances de contrôles qui n'ont jamais été aussi développées et efficaces.

La vision du grand public est donc marquée par ces événements catastrophiques et a nourri, notamment durant les années 1980, un rejet viscéral des installations nucléaires et du développement des techniques de la médecine nucléaire.

Cela reflète surtout des difficultés à transmettre des informations compréhensibles en dépit du sujet complexe à la population. Un travail important reste à fournir pour permettre de savoir, comprendre, retenir les effets positifs ainsi que les situations de danger ou de risque. (17)

On peut par exemple citer les thèmes de « doses transmises par les rayonnements » (naturels ou issus de l'activité humaine) ainsi que les politiques de radioprotection en France.

3. Les radiopharmaceutiques émetteurs de positons

3.1. Définitions

3.1.1. Définition d'un médicament

Le médicament est un produit de santé qui joue un rôle central dans le traitement et la prévention des maladies humaines et animales depuis toujours, de ce fait il est le sujet de nombreuses politiques de santé publique. Entre les produits naturels et les produits de synthèse, les remèdes présentés comme tels et d'autres molécules qui sont issus d'un organisme vivant : les réglementations ont dû encadrer et préciser ce terme dans des textes de loi ;

Ainsi, le livre V du code de la santé publique traite du droit des produits de santé en France. L'article L5111-1 y donne une définition du médicament à usage humain et y précise que sont compris dans cette caractérisation, les substances ou les compositions « possédant des propriétés curatives ou préventives, [...] ou pouvant être utilisée [...] en vue d'établir un diagnostic médical ».

Cela englobe donc de nombreux produits qui répondent à une ou plusieurs propriétés qui y sont décrites.

3.1.2. Définition d'un radiopharmaceutique

Cependant, un type de médicament particulier s'est développé au milieu du 20^{ème} siècle. L'engouement puis le recul des pratiques qui ont suivi les premières découvertes de la radioactivité, puis les grandes avancées réalisées dans les décennies qui ont suivi ont permis l'évolution des originelles applications des radioéléments à l'Institut Curie. C'est l'avènement d'une nouvelle spécialité médicale : la médecine nucléaire. Cette discipline comprend l'utilisation de sources radioactives non scellées dans des contextes thérapeutiques ou diagnostiques (exploration, imagerie fonctionnelle in-vivo et biologique in-vitro).

C'est sur le développement des médicaments radiopharmaceutiques que repose cette branche de la médecine. Ces spécialités, du fait de leur nouveauté, de leurs spécificités de production et d'usage a demandé la mise à jour de plusieurs textes réglementaires. Ainsi une définition des radiopharmaceutiques est donnée dans l'article L5121-1 du code du CSP :

« 7° [on entend par] *médicament radiopharmaceutique, tout médicament, qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales* »

Cette définition englobe les différentes formes et voies d'administration que peuvent prendre les radiopharmaceutiques qui sont décrits dans les points qui la suivent.

3.2. Les réglementations

D'autre la part, la double appartenance des radiopharmaceutiques oblige les acteurs du marché à respecter les textes de plusieurs agences administratives nationales et supranationales se penchant sur son profil médicamenteux mais également sur l'incorporation de radionucléides.

3.2.1. Réglementations du radiomédicament

3.2.1.1. Code de la santé publique

La réglementation sur les radiopharmaceutiques a, tout d'abord, été émise par une directive européenne puis une directive du conseil européen : n°89/343/CEE du 3 mai 1989 qui élargit le champ d'application des directives 65/65/CEE et 75/319/CEE. Elle prévoit à cette époque des dispositions complémentaires pour les médicaments radiopharmaceutiques face à la montée de cette technologie et de ce nouveau marché. (18)

Elle donne notamment des définitions à « médicaments radiopharmaceutiques », « trousse », « générateur » et « précurseur » et applique les procédures de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour ces produits.

Elle est, naturellement, transposée dans la réglementation Française grâce à la loi n° 95-1279 du 8 décembre 1992 qui a pour conséquence une modification du livre V du code de la santé publique à ce sujet. (19)

Concernant les générateurs, elle indique, par exemple : « 8° *Générateur, tout système contenant un radionucléide parent déterminé en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible [...] servant à la production d'un radionucléide de filiation obtenu par élution ou par toute autre méthode et utilisé dans un médicament radiopharmaceutique ;* »

On peut par exemple citer les générateurs Germanium-68 / Gallium-68 de plus en plus utilisés dans les services de médecine nucléaire. Ce dispositif permet de produire en continu par élution d'une colonne le radioisotope fils (^{68}Ga) au départ de d'un élément père (^{68}Ge) qui est produit dans un accélérateur de particules et fixé sur la colonne. La longue durée de vie de l'isotope mère (ici 271 jours) comparé à celui sortant (ici 68 minutes) permet de fournir un isotope traceur avec une grande vitesse d'élimination en supprimant les contraintes logistiques liées à la livraison quotidienne par des usines de production (comme pour le ^{18}F).

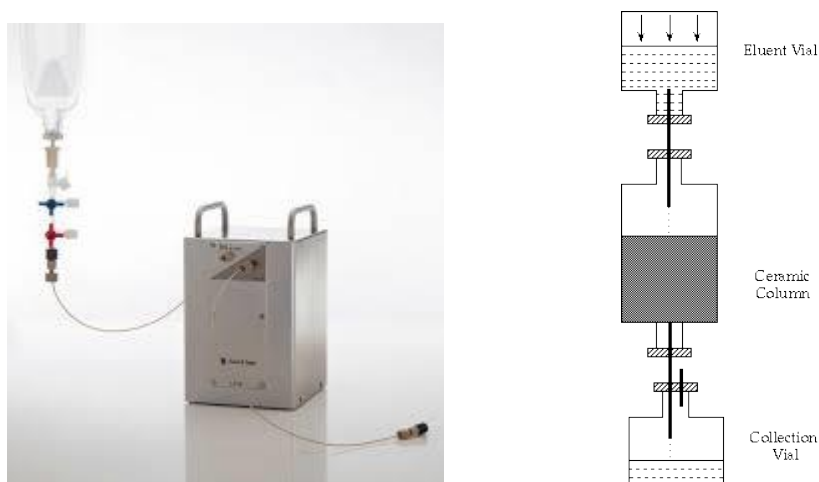


Figure 10 : Générateur de Germanium-68 / Gallium-68 et son principe de fonctionnement (20)

L'éluent obtenu comporte donc l'isotope traceur et doit être lié à une molécule vectrice afin de lui conférer ses propriétés de sélectivités tissulaires ou moléculaires. Ces molécules vectrices sont retrouvées au sein des radiopharmacies des services de médecine nucléaire sous formes de trousse, correspondant à un ensemble de substances stériles, apyrogènes et préconditionnées capables de donner le médicament radiopharmaceutique. Elles se présentent le plus souvent sous forme de flacons fermés sous azote, contenant un lyophilisat.

Ces dispositifs sont décrits dans la définition suivante de l'article L5121-1 du CSP suite à cette modification :

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

Enfin, cet article définit les précurseurs qui sont des solutions de radionucléide prêtes à l'emploi utilisées pour le marquage d'un vecteur décrit auparavant dans le

cadre d'une préparation radiopharmaceutique. Ils sont à différencier de l'éluat d'un générateur.

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

De par leur cadre particulier d'utilisation dans les services de médecine nucléaire et d'exposition aux patients et aux intervenants, le CSP encadre dans l'article L1333-1 les dispositions pouvant s'appliquer :

« Aux activités comportant un risque d'exposition des personnes aux rayonnements ionisants lié à la mise en œuvre d'une source artificielle » ainsi que « aux actions nécessaires pour prévenir ou réduire les risques d'exposition [...] ».

Ainsi le code de la santé publique donne un cadre clair et large, les utilisations ainsi que les définitions nécessaires à l'identification des produits considérés et présentés comme médicaments radiopharmaceutiques.

3.2.1.2. Bonnes pratiques de fabrication

Comme pour tout médicament, les spécialités radiopharmaceutiques disposant d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) doivent suivre des process en accord avec un texte qui constitue le référentiel applicable par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) lors des inspections : les Bonnes Pratiques de Fabrication.

Au niveau Européen, le texte applicable est : « *The rules governing Medicinal Products in the EU vol. 4 - EU guidelines to GMP Medicinal Products for Human and Veterinary Use.* » qui est divisé en plusieurs chapitres et annexes (également nommées lignes directrices) couvrant toutes les étapes et acteurs entrant en jeu avant, pendant et après la production d'un médicament.

De par ses caractéristiques, les radiopharmaceutiques émetteurs de positons sont concernées par deux annexes :

La première : *Annex 1 Eur. GMP* est traduite dans la version française par *LD.1 Fabrication des médicaments stériles* et concerne donc toutes les modalités et normes impliquées dans la production d'une spécialité injectable (production en zone à atmosphère contrôlée, assurance de la stérilité, répartition aseptiques, contraintes liées à la contamination microbiologique...).

La seconde est l'annexe qui a été créé spécifiquement pour encadrer les pratiques des médicaments utilisant des radionucléides. La *LD.3 Fabrication des médicaments radiopharmaceutiques* implique donc les contraintes de production des isotopes ou encore l'application de mesures de radioprotection qui seront détaillées par la suite.

3.2.2. Réglementation de la manipulation des isotopes

3.2.2.1. Administrations réglementaires

La détention, la manipulation et l'utilisation d'isotopes radioactifs dans les radiomédicaments doit satisfaire aussi à d'autres administrations régulatrices afin de s'assurer d'en maîtriser les risques, de prévenir les incidents et de communiquer avec le grand public.

L'autorité de sûreté nucléaire (ASN) est l'autorité administrative indépendante qui contrôle les activités nucléaires civiles en France depuis sa création en 1973. Elle délivre et contrôle les autorisations des installations nucléaires (centrale nucléaire, usine de production de radiopharmaceutiques, services de médecine nucléaire...). Elle a obtenu son indépendance des actions ministérielles depuis la loi « Transparence et sécurité nucléaire » de 2006.

Elle gère également la sûreté des transports des matières radioactives en collaboration avec l'agence internationale de l'énergie atomique (AIEA). Ces transports peuvent se faire par les voies routières, ferroviaires, maritimes ou encore aériennes dans des colis spécialement conçus en fonction du danger potentiel et assurer la protection des salariés du secteur, de la population et de l'environnement. Ainsi, les produits radiopharmaceutiques représentent environ 400 000 colis transportés chaque année en France, le plus souvent dans des colis de type A qui assurent une protection par l'isolement de la source via un blindage de plomb et par son étanchéité. (21)



Figure 11: Colis de type A et pot plombé utilisés pour le transport des radiopharmaceutiques (22)

L'institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN) est quant à elle un établissement public à caractère industriel et commercial (EPIC) sous la tutelle de plusieurs ministères. Elle veille principalement à la radioprotection des travailleurs et de la population, par exemple, en assurant la surveillance radiologique de l'environnement ou encore en gérant les suivis dosimétriques individuelles pour les employés du secteur nucléaire. La radioprotection peut être définie par l'ensemble des mesures prises pour assurer la protection de l'homme et de l'environnement contre les effets des rayonnements ionisants.

Malgré leur missions et modes de fonctionnement différents, l'ASN et l'IRSN contribuent tous deux à informer le public sur l'utilisation de l'atome dans l'industrie et la santé ainsi que sur les risques nucléaires et radiologiques. L'importance de cette communication résulte de la loi 2006-686 du 13 juin 2006 relative à la transparence et à la sécurité en matière nucléaire (loi TSN) qui indique que : « *Toute personne a le droit d'être informée sur les risques liés aux activités nucléaires et leur impact sur la santé et la sécurité des personnes, ainsi que sur l'environnement et sur les rejets d'effluents des installations* ».

L'agence nationale pour la gestion des déchets radioactifs (ANDRA) est le dernier acteur majeur de la sûreté nucléaire. Elle est chargée de la gestion à long terme des déchets radioactifs qui est un enjeu d'avenir au regard de la durée de vie et de la dangerosité de certains isotopes.

3.2.2.2. La radioprotection

L'émission de rayonnements ionisants demande la mise en place de mesures dites de radioprotection. En effet l'émission de particules (rayonnements α , β et neutrons) ou de photons (rayonnements γ) interagissent avec les tissus du vivant et endommagent particulièrement le matériel génétique.

Une exposition peut ainsi constituer un danger (i.e. augmentation significative du risque de développer des cancers). Si pour les patients recevant ces produits, l'exposition et donc le risque sont limités en temps et en dose et sont largement compensés par le bénéfice de l'acte médical. Comme indiqué dans le résumé des caractéristiques du produit radiopharmaceutique comme l'Axumin® (utilisé dans le diagnostic des cancers de la prostate) : « *Pour chaque patient, l'exposition aux rayonnements doit se justifier par le bénéfice probable. L'activité administrée doit dans tous les cas être aussi faible que raisonnablement possible pour obtenir les informations diagnostiques recherchées* ».

Cette équation n'est pas applicable pour le personnel des sites de production utilisant des radionucléides.

Ainsi pour des raisons de sécurité, l'IRSN et l'ASN régissent les activités de manipulation des radioisotopes et imposent les mesures de radioprotection. La radioprotection est mentionnée dans le code de santé publique comme « l'ensemble de mesures destinées à assurer la protection sanitaire de la population et des travailleurs au regard de l'exposition aux rayonnements ionisants. Elle satisfait les trois principes fondamentaux que sont [...] :

- La justification de ces activités, si donc elle procure un avantage sur le plan individuel ou collectif, notamment en matière sanitaire, sociale, économique ou scientifique rapportés aux risques inhérents à une exposition.
- L'optimisation des expositions au niveau le plus qu'il est raisonnablement possible d'atteindre en appliquant les règles de la radioprotection.
 - La règle du temps (temps d'exposition nécessaire le plus bas possible).
 - La règle de la distance (le plus loin possible de la source d'exposition, utilisation de pinces pour certaines manipulations).
 - La règle des écrans (utilisation d'écrans plombés atténuant les rayonnements et de systèmes de confinement).

- La limitation des doses d'expositions individuelles résultants de ces activités au-delà des limites fixées et qui sont mesurables par des dosimètres (passifs ou actifs / opérationnels).



Figure 12 : Dosimètre passif et actif (opérationnel) (23)

Sur un site utilisant des produits radioactifs, la présence d'une personne compétente en radioprotection (PCR) est nécessaire pour assurer la mise en place et le respect de ces mesures.

3.3. Les émetteurs de positons

3.3.1. Les radiomédicaments en médecine nucléaire

Les services de médecine nucléaire sont les services exclusifs où sont utilisés les radioéléments en sources non scellées ce qui exclut les techniques de radiothérapie comme la curiethérapie. Ces radiomédicaments sont utilisés dans des buts diagnostiques ou thérapeutiques et sont issus de la radiopharmacie interne de l'hôpital ou d'un fournisseur extérieur.

Les radiopharmaceutiques peuvent être divisés en plusieurs types par leur nature ou par leur mode d'action ;

- Le radiomédicament peut être composé de son seul radioisotope. Dans ce cas il est la plupart du temps l'isotope radioactif ou bien l'équivalent chimique d'un élément intégré dans une chaîne métabolique. On peut citer l'iode qui se fixe naturellement sur la glande thyroïde, il est alors possible d'administrer l'isotope 123 de cet élément qui est un émetteur de photon γ de basse énergie permettant d'effectuer des scintigraphies utiles dans la recherche de métastases thyroïdiennes. L'isotope radioactif est ici utilisé seul.

Dans le second cas, le radioélément est choisi pour ses propriétés physiques (mode de désintégration et période radioactive) mais ne possède intrinsèquement pas de spécificité dans la biologie du corps humain. Il est dans ce cas couplé chimiquement à une molécule que l'on nomme vecteur. Ce vecteur peut consister en un analogue métabolique ou bien posséder des propriétés de fixation spécifiques d'un tissu, d'une cellule ou précisément d'une molécule comme un récepteur ou une protéine. C'est le cas du ^{68}Ga -PSMA-11 qui est un marqueur ciblant spécifiquement l'antigène membranaire de la prostate (PSMA pour *prostate-specific membrane antigen*). La synthèse lie le motif de liaison au PSMA (le motif le plus utilisé est le glutamate-urée-lysine), un agent liant (linker) et le groupement radiomarqué (ici du Gallium-68 et un chélate ou un groupement prosthétique). Ce produit est de plus en plus utilisé dans la détection des métastases du carcinome prostatique. (20) (24)

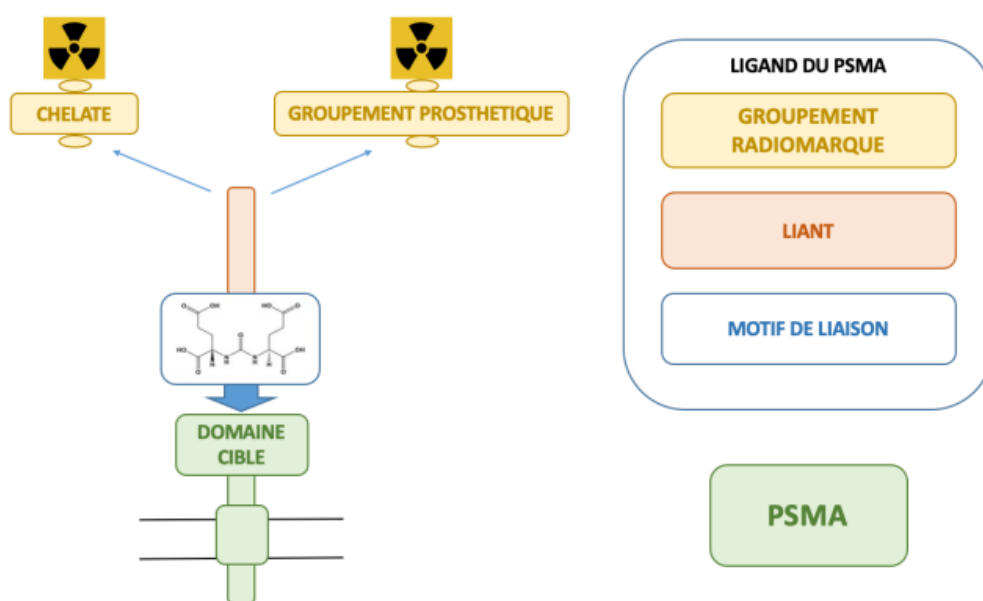


Figure 13 : Composition des ligands du PSMA (20)

- Le produit peut avoir une action en tant que traitement d'une maladie ou être utilisé dans comme marqueur diagnostic. Cette distinction peut facilement être raccordée au mode de désintégration du radioisotope utilisé et de la particule et/ou du rayonnement émis.

En effet un rayonnement ionisant qui pénètre dans la matière transfère par définition de l'énergie aux composants de ce milieu. Si cette matière est une cellule vivante, les rayonnements ou les particules peuvent avoir des conséquences. On peut notamment observer des effets sur le matériel génétique soit les acides nucléiques (ADN) du noyau de la cellule par ionisation directe ou par production d'espèces réactives de l'oxygène.

Ces dommages peuvent conduire à des mutations pouvant altérer la viabilité de la cellule. Des mécanismes de réparation de l'ADN existent mais une exposition prolongée ou à de fortes doses de radioactivité peuvent tout de même conduire à l'apoptose (mort cellulaire).

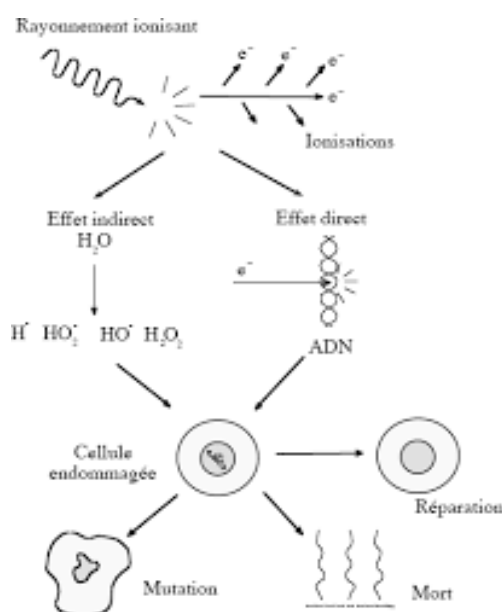


Figure 14 : Arbre des évolutions possibles d'une cellule exposée à des rayonnements ionisants (12)

Ces mécanismes sont applicables pour expliquer les cas accidentels d'irradiation mais peuvent également être utilisés dans un but thérapeutique.

En effet, comme cela avait été déjà découvert avec la curiethérapie : l'exposition de tumeurs cancéreuses à des éléments radioactifs causait une réduction du volume de ces dernières. L'évolution de cette technique s'appuie sur deux points.

La mobilisation du radionucléide au plus près de la cible tumorale que ce soit par la caractéristique chimique ou métabolique de l'isotope ou par

son adjonction à une molécule vectrice spécifique de marqueurs tumoraux comme cela est décrit dans le point précédent.

Le second point repose sur le choix du radionucléide d'intérêt. En effet, les tumeurs traitées par cette technique se retrouvent couramment au milieu de tissus sains. L'objectif est donc de choisir un radioisotope émettant une particule cédant son énergie sur une courte distance. Les émetteurs de particule α sont les plus efficaces comme c'est le cas dans la radioimmunothérapie (RIT) qui utilise un anticorps monoclonal couplé à ce type de radionucléide comme par exemple le Bismuth-213 ou le Plomb-212.

3.3.2. La tomographie par émission de positons

L'utilisation de radio émetteurs dans les radiopharmaceutiques ne repose pas uniquement que sur les capacités destructrices des rayonnements ionisants. A l'inverse des particules α , certains types d'émissions radioactives sont plus pénétrants. Le plus avantageux reste le rayonnement γ qui est détectable à l'aide d'une gamma-caméra reposant sur le principe du compteur à scintillation (qui émet de la lumière lors de l'absorption d'un rayonnement ionisant).

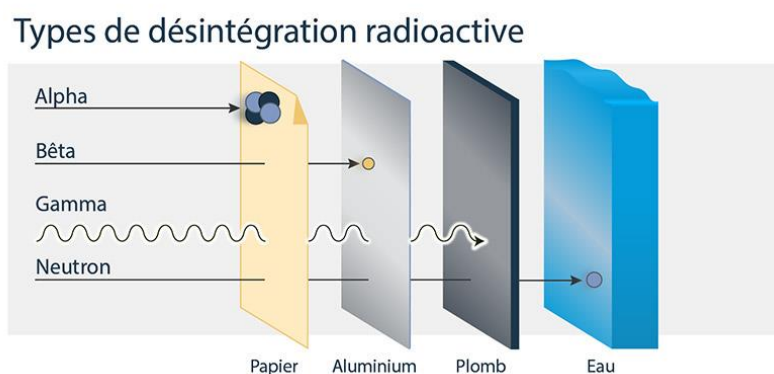


Figure 15 : Capacités de pénétration des rayonnements ionisants (25)

Ainsi lors de l'injection d'un radiopharmaceutique, les rayons γ sont détectables par la gamma-caméra permettant de développer une méthode d'imagerie médicale par émission en considérant les caractéristiques des radiopharmaceutiques de diagnostic (mode d'émission, sélectivité à une cible, temps de demi-vie).

Une des techniques de scintigraphie est celle nommée la tomographie par émission de positons. Elle repose sur le mécanisme de désintégration des radio marqueurs utilisés et sur sa détection.

Les radiopharmaceutiques utilisés en TEP (également nommé PET scan pour *Positron Emission Tomography*) sont des émetteurs β^+ . Comme cité dans un chapitre précédent, l'émission de positons (particule β^+) qui est l'antiparticule de l'électron peut conduire à un phénomène d'annihilation lorsqu'elle rencontre un électron. Cette réaction physique produit deux photons d'énergies égales mais dans des directions opposées. (13)

Les capteurs à scintillation situés autour du patient détectent donc ces photons qui arrivent en coïncidence et permettent donc la localisation du site d'émission.

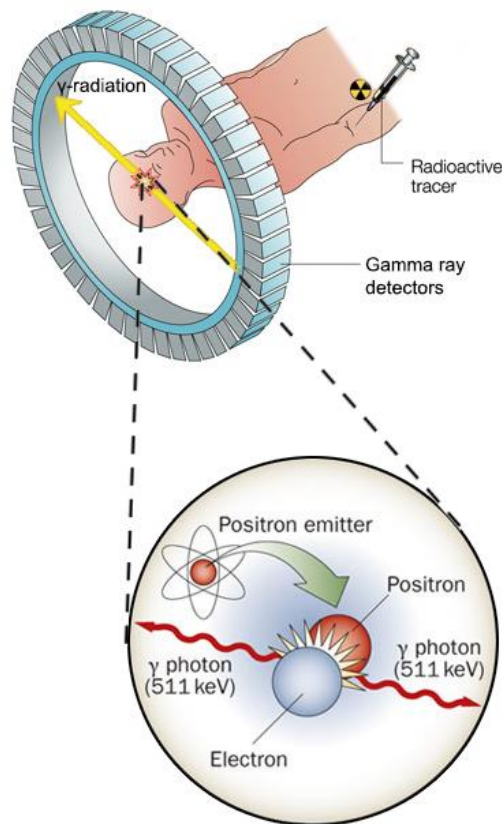


Figure 16 : Mécanisme de fonctionnement d'un PET scan (26)

Cette procédure est le plus souvent couplée à la technique de tomodensitométrie (scanographie) reposant sur la mesure d'absorption de rayons X par le corps humain. Elle fournit les données pour la reconstruction d'image en 3 dimensions des structures anatomiques en y ajoutant les informations obtenues grâce au traceur radioactif ce qui permet d'en faire une imagerie fonctionnelle.

3.3.3. Les isotopes émetteurs de positons

Les isotopes émettant un positon sont donc désignés comme émetteurs β^+ . Plusieurs éléments peuvent être utilisés pour un usage diagnostique par PET scan. Le

choix se fait en fonction de l'usage, notamment au regard de la demi-vie de l'isotope qui restreindra sa logistique d'utilisation. On peut également citer son mode de production, certains sont issus d'un générateur comme dans les radiopharmacies de médecine nucléaire tandis que d'autres sont produits dans un cyclotron, sont couplés à la molécule vectrice, sont contrôlées et sont directement livrés au client. (27)

La monographie 50700 de la Pharmacopée Européenne dresse une liste de tous les radionucléides contenus dans les radiomédicaments (utilisés comme tels ou bien couplés à une molécule vectrice).

Radionucléide	Période	Emission électronique			Emission photonique		
		Type	Energie (MeV)	Probabilité d'émission (par 100 désintégrations)	Type	Energie (MeV)	Probabilité d'émission (par 100 désintégrations)
Carbone-11 (¹¹C)	20,385 (20) min	β+	0,386 (I)	99,8	γ	0,511	199,5 (II)
			(max : 0,960)				
Azote-13 (¹³N)	9,965 (4) min	β+	0,492 (I)	99,8	γ	0,511	199,6 (II)
			(max : 1,198)				
Oxygène-15 (¹⁵O)	122,24 (16) s	β+	0,735 (I)	99,9	γ	0,511	199,8 (II)
			(max : 1,732)				
Fluor-18 (¹⁸F)	109,77 (5) min	β+	0,250 (I)	96,7	γ	0,511	193,5 (II)
			(max : 0,633)				
Cobalt-56 (⁵⁶Co)	77,27 (3) jours	eA	0,006	47	X	0,006- 0,007	25
		β+	0,179 (I)	0,9	γ	0,511	38,0 (II)
			0,631 (I)	18,1		0,847	100
						1,038	14,1
Cobalt-58 (⁵⁸Co)	70,86 (7) jours	eA	0,006	49,4	X	0,006- 0,007	26,3
		β+	0,201 (I)	14,9	γ	0,511	29,9 (II)
						0,811	99,4
Gallium-66 (⁶⁶Ga)	9,49 (7) heures	eA	0,008	21	X	0,009- 0,010	19,1
		β+	0,157 (I)	1	γ	0,511	112 (II)
			0,331 (I)	0,7		0,834	5,9
			0,397 (I)	3,8		1,039	37

Germanium-68 (68Ge) en équilibre avec Gallium 68 (68Ga)	270,82 (27) jours	eA	0,008	42,4	X	0,009-0,010	44,1
	(68Ga : 67,629 (24) min)	β^+	0,353 (I)	1,2	γ	0,511	178,3
			0,836 (I)	88		1,077	3
Gallium-68 (68Ga)	67,629 (24) min	eA	0,008	5,1	X	0,009-0,010	4,7
		β^+	0,353 (I)	1,2	γ	0,511	178,3
			0,836 (I)	88		1,077	3
Rubidium-81 (81Rb) en équilibre avec Krypton-81m (81mKr)	4,576 (5) heures	eA	0,011	31,3	X	0,013-0,014	57,2
		ec	0,176	25	γ	0,19	64
			0,188	4,3		0,446	23,2
						0,457	3
	(81mKr : 13,10 (3) s)	β^+	0,253 (I)	1,8		0,51	5,3
			0,447 (I)	25		0,511	54,2
					0,538	2,2	
Indium-110m (110mIn)	69,1 (5) min	eA	0,019	5,3	X	0,023-0,026	27,8
		β^+	1,015 (I)	61	γ	0,511	123,4 (II)
						0,658	97,8
						2,129	2,1
Iode-126 (126I)	13,11 (5) jours	eA	0,023	6	X	0,027-0,031	42,2
		ec	0,354	0,5	γ	0,388	34
			0,634	0,1		0,491	2,9
						0,511	2,3 (II)
		β^-	0,109 (I)	3,6		0,666	33
			0,290 (I)	32,1		0,754	4,2
			0,459 (I)	8		0,88	0,8
		β^+	0,530 (I)	1			
Thallium-200 (200Tl)	26,1 (1) heures	ec	0,285	3,4	X	0,01	32
			0,353	1,4		0,069-0,071	63,3
		β^+	0,495 (I)	0,3	γ	0,368	87,2
						0,579	13,8
						0,828	10,8
(I) Energie moyenne du spectre β .							
(II) Probabilité d'émission maximale correspondant à une annihilation totale dans la source par 100 désintégrations.							

Tableau 2 : Liste des principaux radionucléides émetteurs de positon utilisés en imagerie TEP (28)

Sur le tableau ci-dessus sont marqués en vert, les isotopes les plus souvent rencontrés dans les services de médecine nucléaire et dans l'imagerie TEP. On peut par exemple citer :

- L'oxygène 15, l'azote 13 ou le carbone 11 qui ont respectivement des périodes radioactives proches de 2 minutes, 10 minutes et 20 minutes. Cette courte durée de vie implique que leur injection et l'acquisition doit être réalisées à proximité, géographique et temporelle, de leur moyen de production qui est obtenu par bombardement protonique. Ce mode de fonctionnement est réalisable dans les services diagnostiques et de recherche disposant d'un cyclotron dans leurs locaux ce qui est devenu le contexte minoritaire.

On peut noter que l'azote 13 est utilisé pour marquer des dérivés nitrés afin de réaliser des imageries de perfusion myocardique.

- Le Krypton-81m est obtenu par élution d'un générateur contenant du Rubidium-81 à l'aide d'air humidifié. Le gaz obtenu émetteur de rayonnement peut être utilisé pour réaliser des scintigraphies pulmonaires. En effet il est inerte et non métabolisé mais l'inspiration profonde permet une ventilation jusqu'au niveau alvéolaire et permettre une imagerie fonctionnelle lors de la respiration (Kryptoscan®). (29)
- Le Fluor 18 est sans doute le radioisotope le plus couramment utilisé dans les techniques d'imagerie PET. Sa période radioactive d'environ 2 heures permet de le produire et de le lier à une molécule vectrice sur des sites pharmaceutiques spécialisés puis de le livrer aux services de médecine nucléaire environnants. Il est le plus couramment lié lors de la synthèse à un glucose afin de donner du fluorodésoxyglucose (FDG) que l'on retrouve sur le marché sous plusieurs noms (Gluscan®, Flucis®, GlucoTRACE®...).
- Le Gallium 68 est caractérisé quant à lui par un temps de demi-vie de 68 minutes ce qui lui permet d'être fabriqué comme le fluor 18 en un délai plus court. Cependant, il peut être également obtenu par l'intermédiaire d'un générateur contenant du Germanium 68 pouvant donner une certaine liberté logistique et de planification par rapport au fluor 18. Cette méthode permettant de synthétiser, parmi d'autre des traceurs des

marqueurs tumoraux du cancer de la prostate, se popularise grandement dans les radiopharmacies.

Tous les produits cités précédemment sont issus d'une industrie pharmaceutique de pointe qui fournit le produit fini ou bien des troussees conçues pour reconstituer le médicament juste avant son injection au patient.

4. Le contrôle qualité des radiopharmaceutiques émetteur de positons

Comme toute production de médicament, qu'elle soit centralisée ou constitue une préparation hospitalière ; les radiomédicaments exposent le patient à un substrat chimique manufacturé et doivent donc présenter un certain niveau de qualité afin d'assurer une efficacité, une qualité et une sécurité suffisante.

4.1. Le contrôle de la qualité

Si l'on se base sur le chapitre 6 des BPF ; le contrôle de la qualité :

« concerne l'échantillonnage, l'établissement de spécifications et l'analyse, ainsi que l'organisation, l'établissement des documents et des procédures de libération qui garantissent que les essais nécessaires et appropriés ont bien été effectués [...] et que les produits n'ont été libérés [...] avant que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante ».

On définit donc ce concept comme étant tous les moyens propices et nécessaires afin d'obtenir un produit de qualité. Ce terme de qualité est primordial dans la production de médicaments, nous y reviendrons.

Un autre point abordé dans le chapitre concerné de ce guide est que : *« Le contrôle de la qualité ne se limite donc pas aux activités de laboratoire mais doit participer à toutes les décisions qui peuvent concerner la qualité du produit ».* Cette phrase rappelle que dans le milieu industriel, le service de contrôle de la qualité travaille de concert avec l'assurance qualité et doit rester indépendante par rapport aux contraintes et aux objectifs de la production afin de maintenir son bon fonctionnement.

Le concept de contrôle de la qualité s'est grandement développé à la suite de l'industrialisation du monde occidental et lors de l'augmentation des cadences de production lors du 20^{ème} siècle. En effet, le passage de la manufacture artisanale à la fabrication de lots à la taille croissante a forcé la mise en place de mesures assurant l'uniformité et la qualité des pièces sortant des usines. Ainsi nous observons le passage de l'utilisation des « étalons de Colbert » surintendant des Bâtiments du Roi, des Arts et des Manufactures au 17^{ème} siècle à une équipe dédiée dans les usines pionnières de la compagnie Ford. (30) (31)

Le concept du contrôle de la qualité est indissociable de celui d'assurance qualité. On peut définir ce dernier comme étant l'ensemble des actions préétablies et systématiques, qui sont décrites dans des procédures, nécessaires pour donner confiance appropriée en ce qu'un produit ou service satisfera aux exigences données relatives à la qualité. Le contrôle qualité partage cet objectif mais s'appuie sur le produit déjà manufacturé ou en cours de fabrication et intervient donc par la suite pour conforter toutes les actions et exigences apportées par l'assurance qualité. (32)

Dans le domaine pharmaceutique, ces exigences sont centrales afin de garantir aux patients, un médicament sûr, efficace et de qualité. Cela est encore plus vrai pour les spécialités radiopharmaceutiques émetteurs de positons qui sont, dans la majorité des cas, des produits de diagnostic administrés à des personnes dont l'état de santé est déjà très altéré, souffrant de cancers, d'infections graves ou d'autres pathologies engendrant une immunodépression. (33)

Les normes des médicaments ont été développées à la suite de plusieurs scandales de santé publique. Si l'on peut citer le Thalidomide®, le Distilbène® ou encore l'affaire du Médiathor® qui a éclaté en 2010 et a conduit au remplacement de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). (34) On peut également s'intéresser au cas du Stalinon®, médicament à base délivré dans les années 1950 ; toute la chaîne de production est prise en défaut et notamment on note la quasi inexistence de contrôle de qualité qui a causé une centaine de décès et 117 intoxications avec de lourdes séquelles paralytiques. (35) (36) (37)

On comprend donc que la production d'une spécialité médicamenteuse est soumise à des obligations légales de la part des administrations comme l'ANSM ou l'EMA mais l'assurance de qualité et le contrôle de la qualité du produit fini est également une obligation morale pour la sécurité du patient.

Les essais d'identification et de dosage des médicaments finis demandent aux services de contrôle qualité la création de protocoles et des procédures et la validation des méthodes d'analyses. De plus, les locaux, les opérateurs et les équipements doivent répondre aux critères généraux et spécifiques de l'annexe 15 des BPF : la qualification et la validation. La qualification peut être définie comme « une opération destinée à démontrer que tout matériel ou équipement utilisé pour la fabrication, le

conditionnement ou le contrôle fonctionne correctement et donne des résultats attendus pour l'usage auquel il est destiné ». Cette opération est basée sur l'analyse de tests répétés et correctement enregistrés, sur de la documentation et sur des protocoles préalablement décrits.

Selon les besoins et les équipements, on peut différencier plusieurs types de protocoles de qualification à effectuer :

- Qualification d'installation (QI) qui est une « vérification de l'installation correcte [...] des équipements par rapport aux schémas techniques, aux spécifications, [...] aux critères prédéfinis » ainsi que la vérification de tous les documents liés à un équipement (instructions de fonctionnement, exigences de maintenance du fournisseur, certificat de conformité...).
- Qualification opérationnelle (QO), effectuée à la suite de la QI ou parfois raccordées en une QIO. Elle comporte les « tests développés à partir des connaissances des procédés, des systèmes et des équipements pour garantir que le système fonctionne bien comme prévu » puis des tests plus poussés qui doivent « confirmer les limites supérieures et inférieure d'utilisation [...] ».
- Qualification de performance, effectuée à la suite d'une QI et d'une QO conformes. Les tests inclus dans ce protocole doivent permettre de mettre l'équipement dans « des conditions de fonctionnement normales avec les tailles de lots correspondant au pire cas ».



Figure 17 : Les différentes étapes de qualification

En complément de ces essais physico-chimiques, le guide des bonnes pratiques de fabrication attribue d'autres missions comme le contrôle d'éléments qui font partie de la composition du médicament : les articles de conditionnement et leur présentation, le contrôle des matières premières entrantes ou encore l'assurance que l'échantillonnage du produit fini ou des matières premières

4.2. Les essais à réaliser

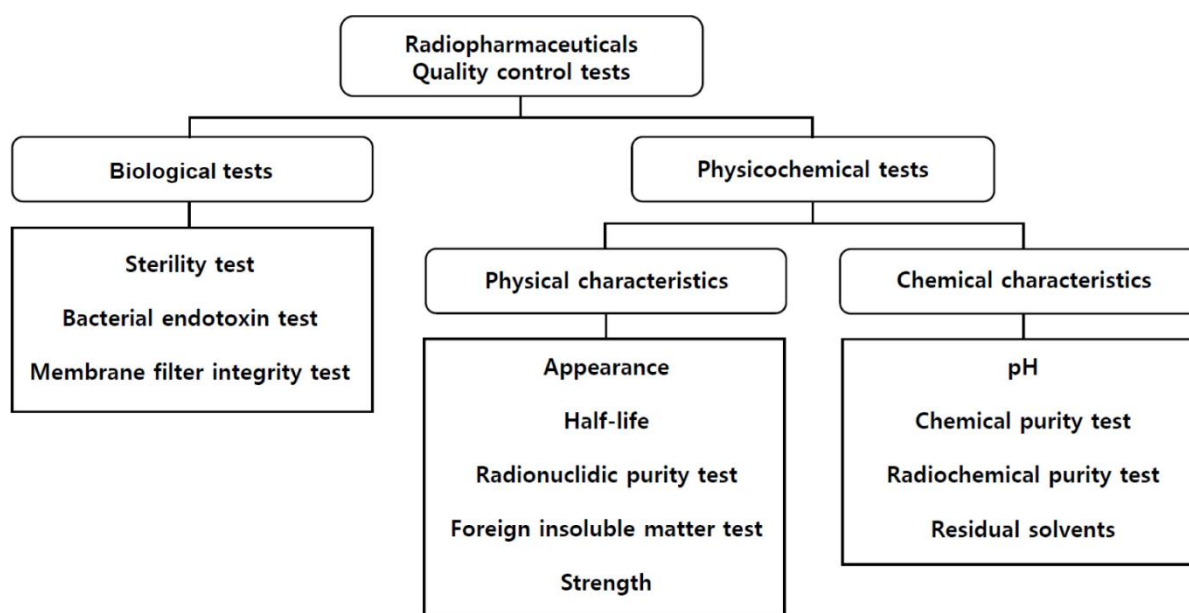


Tableau 3 : Schéma des essais à réaliser sur un radiopharmaceutique émetteur de positons (38)

Le schéma ci-dessus résume les essais et contrôles à réaliser sur un produit fini radiopharmaceutique émetteur de positons. On remarque qu'ils peuvent être séparé en trois types ; (39)

- Les essais physiques qui s'intéressent principalement au radionucléide lié à la molécule vectrice. On contrôle lors de ces essais qu'il s'agit du bon isotope par plusieurs méthodes d'identification utilisant notamment les caractéristiques de l'atome radioactif d'intérêt qui, pour rappel, constitue la capacité d'émission β^+ nécessaire à l'utilisation du médicament en TEP.
- Les essais chimiques qui se concentrent sur les caractéristiques de la solution et dont le but est de prouver que la molécule vectrice est bien liée à l'isotope, qu'il a une pureté suffisante (chimique et radiochimique) et que les impuretés (produits de dégradation, résidus et solvants de synthèse) soient à un niveau suffisamment bas pour assurer une bonne qualité du produit fini.
- Les essais biologiques qui cherchent à attester de la stérilité du médicament injectable.

En effet, la quasi-totalité des radiopharmaceutiques émetteurs de positons se présentent sous la forme d'une solution injectable. Cette forme galénique particulière

nécessite de nombreux aménagements de la production, du management de la qualité et des contrôles. En effet les préparations parentérales, à comprendre injectables, doivent être, selon la monographie 07/2021 : 0520 de la Pharmacopée Européenne, doivent répondre aux exigences suivantes :

- La limpidité ; la solution doit être pratiquement exemptes de particules visibles, ce qui implique que les flacons sont examinés dans des conditions appropriées de visibilité. Il est à noter que les préparations radiopharmaceutiques sont exemptées des exigences sur l'absence de particules non visibles. (28)
- L'isotonie ; la solution doit être mesurée comme ayant une pression osmotique aussi proche que possible que celle du plasma (≈ 278 mOsm/L) afin de ne pas affecter les cellules sanguines en particulier les hématies.
- La neutralité ; la solution doit présenter un pH proche de la valeur physiologique. Cette valeur peut être atteinte par l'ajout de tampons et doit être compatible avec la stabilité du principe actif.
- La stérilité ; selon la norme ISO 11139, on peut définir une solution stérile comme étant une solution exempte de micro-organismes viables dans le but de ne pas transmettre lors de l'injection des micro-organismes (bactéries, moisissures, prions...) potentiellement pathogènes. Les autres produits médicamenteux injectables peuvent subir une stérilisation finale, mais de par sa nature et son délai d'expiration très court, les radiopharmaceutiques doivent subir une filtration stérilisante et être préparés dans des conditions aseptiques dans une zone à atmosphère contrôlée (ZAC). (40)
- L'apyrogénicité ; la solution doit finalement être exempte de substances pouvant provoquer une élévation de la température après l'injection. Pour cela, le produit doit satisfaire à un essai des endotoxines bactériennes.

Afin de détailler, dans la suite de ce chapitre, les essais réalisés sur un produit radiopharmaceutique fini, nous allons prendre en exemple le fludésoxyglucose qui est la spécialité majoritairement présente sur le marché des radiomédicaments émetteurs de positons.

Les essais à réaliser sont décrits dans la monographie 1325 ; 01/2014 spécifique à ce produit.

4.3. La pureté radionucléidique

La détermination de la pureté radionucléidique consiste en l'identification du radioisotope d'intérêt et la quantification de sa pureté par le biais de ses émissions. En effet, on peut considérer un radioisotope spécifiquement par son type de désintégration, la nature et l'énergie de ses émissions ainsi que par son profil de décroissance radioactive relié à son temps de demi-vie (période radioactive).

4.3.1. Spectrométrie gamma

La spectrométrie gamma est une technique d'identification qui mesure l'énergie des rayonnements γ émis par une source radioactive. Elle repose sur un système de détection de ces rayonnements électromagnétiques, on peut les différencier des détecteurs comme le compteur Geiger qui ne fournit pas d'informations sur la nature des rayonnements γ détectées. Afin d'obtenir une résolution satisfaisante, la majorité des scanners disponibles sur le marché repose sur des techniques de compteur à scintillation, plus couramment appelés scintillateurs. Il est composé d'un matériau, un cristal de Germanate de bismuth (GBO) qui émet de la lumière à la suite du transfert d'énergie par interaction avec un rayonnement de haute énergie. (41)

Le photon émis est ensuite amplifié par un tube photomultiplicateur puis un compteur. La proportionnalité connue entre la quantité de lumière produite et l'énergie du rayonnement γ absorbé permet de produire un spectre d'énergie (keV) fonction de la quantification de lumière du détecteur (C/keV). (42)

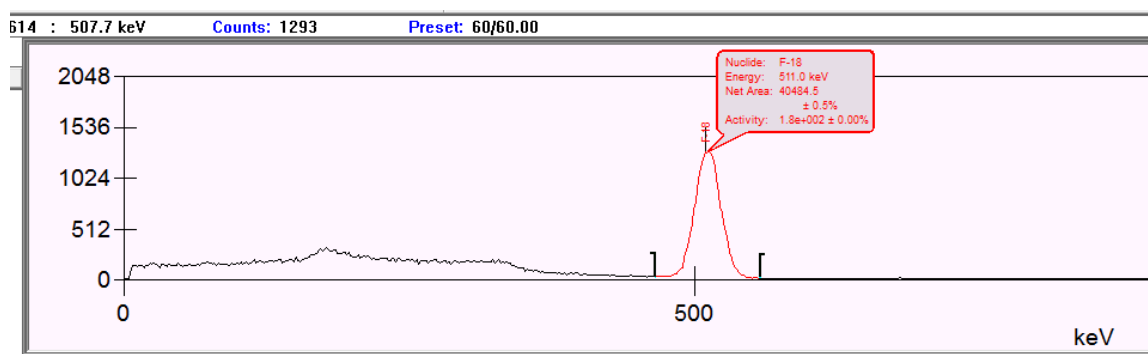


Figure 18 : Spectrométrie d'un échantillon de FDG (43)

Ainsi on observe sur un résultat spectral toutes les énergies émises par l'échantillon d'analyse ainsi que leur quantification. Sur la figure 17, on observe un pic à 511.0 keV ce qui peut nous permettre d'identifier du Fluor 18.

Ces détecteurs sont sensibles aux émissions environnementales qui pourrait parasiter le résultat final et sont donc pourvus de collimateurs permettant d'isoler les émissions de trop haute énergie et d'imposer une géométrie de détection au scintillateur. De plus, il est nécessaire de calibrer l'équipement avec un source de Césium 137 d'énergie d'émission connue (662 keV) et stable dans le temps (demi-vie de 30 ans).

En pratique, ce spectre est obtenu avec un échantillon de produit fini obtenu en sortie de la répartition aseptique mais un autre spectre gamma est réalisé après décroissance du produit fini. Lors de cet essai le Fluor 18 et les impuretés radionucléidiques dites de « longue période » sont quantifiés dans un détecteur plus sensible.

4.3.2. Détermination de la période radioactive

Il est également possible d'identifier le fluor 18 ou autre isotope en s'appuyant sur sa période radioactive qui lui est caractéristique. Pour se faire, on réalise des mesures successives dans les mêmes conditions d'un échantillon de produit fini sur un activimètre. Cet équipement est un compteur d'activité radioactive (mesuré en Bq ou en Ci) basé sur une détection par chambre d'ionisation qui repère et compte le passage d'un rayonnement ionisant en mesurant la recombinaison des atomes transformés en ions. (44) (45)

En pratique, les mesures sont prises régulièrement sur une durée de temps suffisante (entre 20 et 30 minutes). La décroissance radioactive suivant une loi exponentielle nous pouvons calculer et vérifier la demi-vie sur l'échantillon mesurée. Pour un radiopharmaceutique émetteur de positons marqué au Fluor 18, elle doit se trouver entre 105 et 115 min, la valeur théorique étant de 109.77 minutes.

$$t_{1/2} = \frac{(T_1 - T) \times \ln 2}{\ln\left(\frac{A_T}{A_{T1}}\right)}$$

T : temps à T₀

T₁ : temps à T₀ + 20 min

A_T : Activité à T₀

A_{T1} : Activité à T₁

Équation 5 : Calcul temps de demi-vie fonction de l'activité

Comme pour les détecteurs à scintillation, la mesure sur un activimètre à chambre d'ionisation nécessite un essai de conformité que l'on nomme efficacité et qui est également réalisée avec une source scellée de ¹³⁷Cs.

4.3.3. Confirmation de l'activité de la source

L'activimètre cité juste avant est également utilisé pour vérifier l'activité du produit fini à un instant donné. En connaissant le volume au moment du remplissage (pesée du flacon vide et plein), nous pouvons en déterminer l'activité volumique qui est une spécification du produit commercial.

En effet, du fait de la décroissance radioactive, le « dosage » du radiomédicament est délivré par rapport à une activité et une activité volumique à un temps donné qu'on nomme temps de calibration (T_c). Ainsi pour le produit pris en exemple, le fludésoxyglucose est calibré à 600 MBq/mL à T_c.

4.4. La pureté radiochimique

La pureté radiochimique est le rapport de la radioactivité de l'isotope considéré qui se trouve présent dans le produit sous la forme chimique indiquée, par exemple couplée à la molécule vectrice, sur la radioactivité totale de ce même radioisotope présent dans le produit.

Si nous reprenons l'exemple du fludésoxyglucose, l'isotope doit être détecté en majorité couplé au glucose : ¹⁸F-FDG. Mais ce nucléide peut être présent dans la solution sous d'autres formes qui seront alors considérées comme des impuretés et qui peuvent résulter de défauts dans la synthèse, de réactions de dégradation (due au pH, à la radiolyse, à la lumière...).

La Pharmacopée Européenne, les études analytiques et les observations sur les synthèses listent :

- Le 2-[18F]fluoro-2-désoxy-D-mannose abrégé en 18F-FDM, issu d'un défaut de synthèse, le mannose pouvant être considéré comme le précurseur, la matière première pour la synthèse du 18F-FDG.
- Le Fluor 18 sous forme d'ion fluorure qui peut résulter d'un phénomène de radiolyse de l'eau, de la molécule vectrice ou bien d'un défaut de couplage au glucose lors de la synthèse. (46) La radiolyse est la décomposition de molécules par des rayonnements ionisants ; ce phénomène est majoritaire sur l'eau qui se dissocie en hydrogène et hydroxyles sous forme de radicaux par ionisation obtenue suite au transfert de l'énergie du rayonnement.
- Les dérivés acétylés qui pourraient être issus d'une mauvaise phase de désacétylation par le NaOH lors de la synthèse, comme visible lors de la dernière étape en Figure 19.

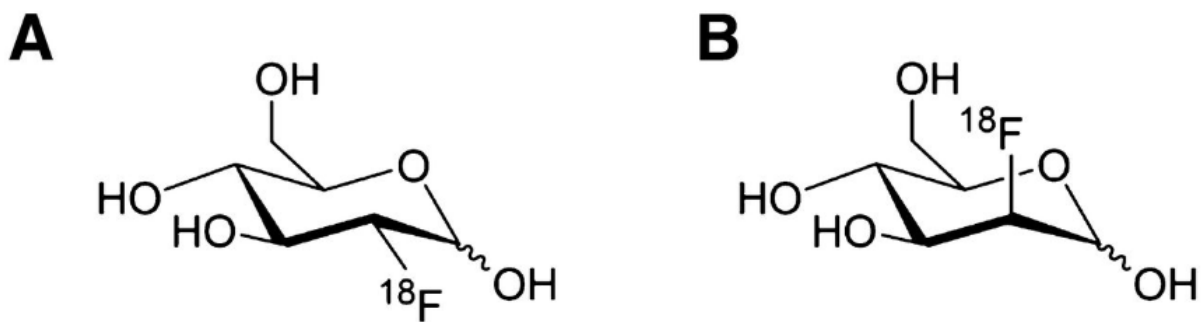


Figure 19 : Structures chimiques du 18F-FDG (A) et du 18F-FDM (B) (28)

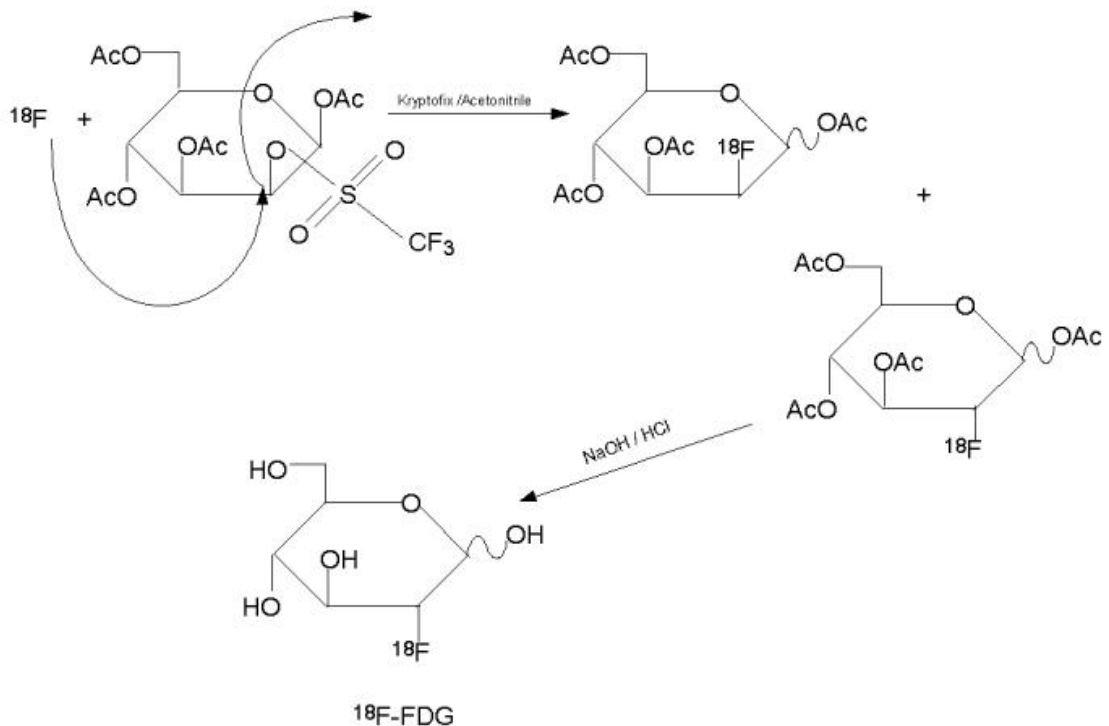


Figure 20 : Synthèse du 18F-FDG par substitution nucléophile (47)

La présence de ces impuretés en trop grande quantité dans le produit fini peut avoir des effets différents de ceux souhaités une fois injectées au patient. Par exemple, le mannose peut être détecté dans le corps humain comme étant un motif moléculaire associé aux pathogènes (trouvable naturellement sur certains champignons) et a donc une fixation immunitaire plutôt que métabologique. Cela aurait pour conséquence une dégradation de l'imagerie TEP gênant l'interprétation des examens de médecine nucléaire. De plus, le 18F-FDM et le F18 pourrait entraîner une irradiation non désirée du patient. Quant aux dérivés partiellement ou totalement acétylés du 18F-FDG peuvent comporter un risque toxique pour le patient en cas d'injection. (48)

Les techniques de prédilection pour la détection de ces impuretés et la détermination de la pureté radiochimique sont la chromatographie sur couche mince couplée à un spectromètre et la chromatographie liquide à haute performance couplée à un détecteur de radioactivité.

4.4.1. Chromatographie sur couche mince

La chromatographie sur couche mince (CCM) ou en anglais, thin layer chromatography (TLC) est une technique ancienne de séparation de substances d'un mélange mais qui a le mérite d'être plutôt simple à mettre en œuvre, d'être fiable mais surtout elle permet d'obtenir des résultats plutôt rapidement en comparaison avec d'autres techniques.

Cette technique repose sur le phénomène d'adsorption d'un mélange sur une couche de matériel (gel de silice, oxyde d'aluminium...) qui constitue la phase stationnaire tandis qu'un solvant joue le rôle de phase mobile, d'éluant. Le passage par capillarité de l'éluant sur la plaque posée verticalement va entraîner les composés du mélange à se séparer le long de la phase stationnaire.

Une fois cette phase effectuée, la révélation peut être réalisée par une technique de marquage (fluorescence, radioactivité) ou bien par un révélateur colorimétrique (permanganate de potassium, vanilline...).

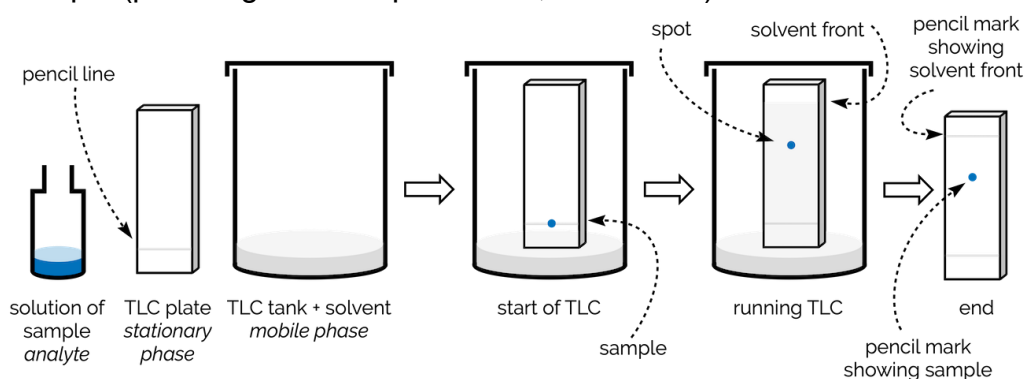


Figure 21 : Mode opératoire d'une chromatographie sur couche mince (49)

Dans notre exemple, le produit d'intérêt et les impuretés recherchées dans ce contrôle sont radioactifs, il est alors possible de le coupler à un spectromètre qui balaye toute la longueur de la plaque et enregistre l'émission de rayonnements. Les équipements peuvent utiliser un détecteur d'analyse linéaire qui est sensible sur toute la trace du chromatogramme ou bien effectuer des balayages en déplaçant le détecteur ou bien la plaque posée sur une platine mobile. Dans la plupart des laboratoires de contrôle de radiopharmacie, c'est le dernier modèle qui est utilisé ; on peut citer le miniGITA Single fabriqué par Elysia Raytest visible ci-dessous.



Figure 22 : MiniGITA single de Elysia Raytest (50)

Dans la pratique du contrôle du ^{18}F -FDG, 2 μL d'échantillon de produit fini sont déposés à 1 cm du bord d'une plaque silice et sont élués par un mélange d'acétonitrile et d'eau (95% MeCN, 5% H₂O) jusqu'à migration à 1 cm du bord supérieur de la plaque

chromatographique. La plaque est ensuite analysée par le spectromètre et fournit le comptage le long du chromatogramme comme dans la figure suivante. L'analyse se fait en fonction de la position grâce au calcul du rapport frontal (Rf) aussi appelé facteur de rétention qui est le rapport de la distance de la ligne de dépôt-composé sur la distance ligne de dépôt-front de solvant (lieu de l'arrêt de la migration de l'éluant), qui permet l'identification de produits reconnus lors de la validation analytique. Ce rapport est à comparer avec la mesure de l'aire sous la courbe de comptage photonique (counts) afin d'obtenir un rapport de surface qui pourra être considéré comme la pureté radiochimique du composé identifié.

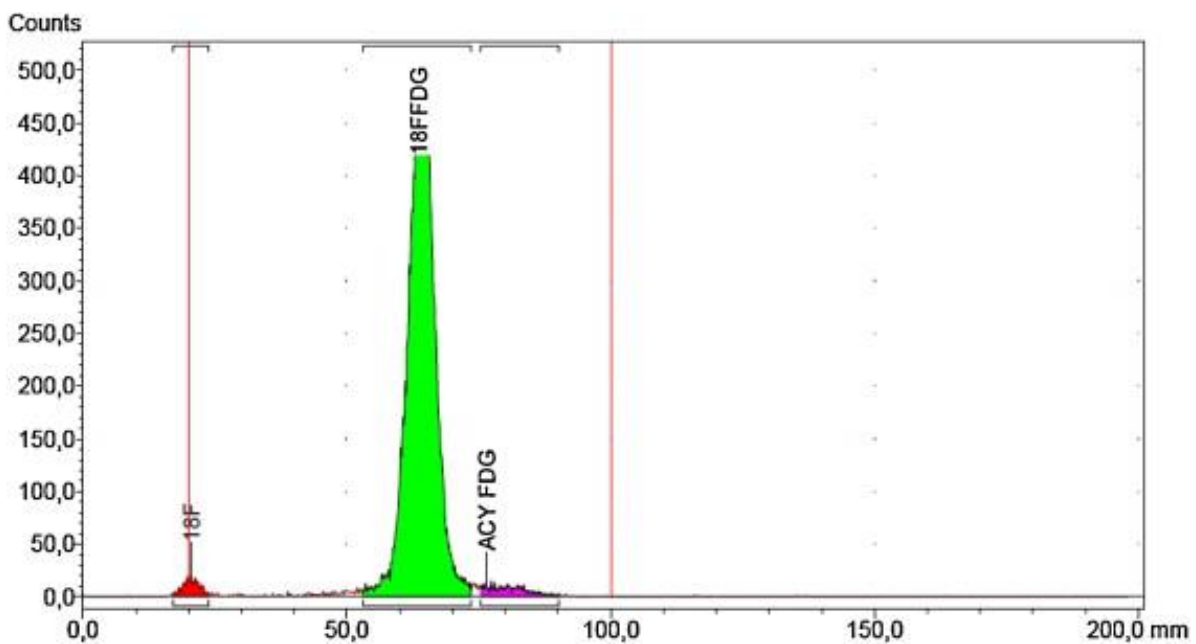


Figure 23 : Chromatogramme obtenu par Radio TLC (50)

3 pics de radioactivité peuvent apparaître sur le chromatogramme :

- Le F18 sous forme libre à un Rf de 0.0.
- Le F18-FDG qui se trouve dans une tâche avec un Rf de 0.45 environ). Dans cette zone de migration, on ne peut différencier le 18F-FDG du 18F-FDM.
- Les dérivés partiellement acétylés du 18F-FDG (ici marqués ACY FDG) qui migrent jusqu'à des Rf 0.8 à 0.95 environ.

Les spécifications pour ce produit indiquent qu'au minimum le 18F-FDG et le 18F-FDM doivent constituer 95% de la radioactivité totale due au Fluor 18. Ainsi, les autres sources de radioactivités que constituent le Fluor 18 libre et les dérivés acétylés marqués ne doivent excéder 5 % de la radioactivité totale. En pratique, la plupart des

résultats de cet essai indiquent une pureté radiochimique de 99 à 100 %, une valeur inférieure devrait faire penser à un défaut de synthèse et/ou à un rendement en-dessous des normales.

Cet essai chromatographique nécessite un test de conformité régulièrement renouvelé afin d'apprécier et de valider les capacités séparatrices de la méthode dans les conditions de routine. Cet essai se réalise via un dépôt d'une solution de référence de 1,2,3,4-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranose et de glucose qui sera associé à un dépôt de ^{18}F -FDG. La plaque est placée dans le même mélange MeCN/eau, puis est développée par un bain d'acide sulfurique et de méthanol et est révélée par la chaleur d'un décapeur thermique. L'essai est certifié conforme si un spot de couleur apparaît à un Rf de 0 et de 0.8 tandis que du côté du FDG, aucun spot n'apparaît.

4.4.2. Chromatographie liquide à haute performance (HPLC)

Nous constatons sur l'essai de pureté radiochimique par CCM que la méthode n'est pas capable de séparer suffisamment l'échantillon afin de permettre l'identification et la quantification relative du ^{18}F -FDM sur la radioactivité totale.

Pour effectuer cette analyse et séparer le ^{18}F -FDG et le ^{18}F -FDG, qui sont de structures très proches, elle doit être réalisée avec une technique chromatographique plus puissante. Ainsi, les laboratoires utilisent couramment un montage de chromatographie liquide à haute performance. Le principe reste le même que pour la CCM, mais on peut noter quelques différences avec l'HPLC.

L'équipement est composé typiquement des éléments suivants :

- Un système de pompage qui fournit la phase mobile (l'éluant) à un débit contrôlé et stable,
- Un injecteur capable de délivrer l'échantillon dans la boucle haute pression,
- Une colonne qui constitue la phase stationnaire (par exemple une résine échangeuse d'anions permettant de séparer les saccharide),
- Un système de détection qui est dans le cas de la mesure de pureté radiochimique, un détecteur de radioactivité (par exemple un détecteur Flow-Count pourvu d'un photomultiplicateur – PIN diode) (51)
- Un système d'acquisition des données.

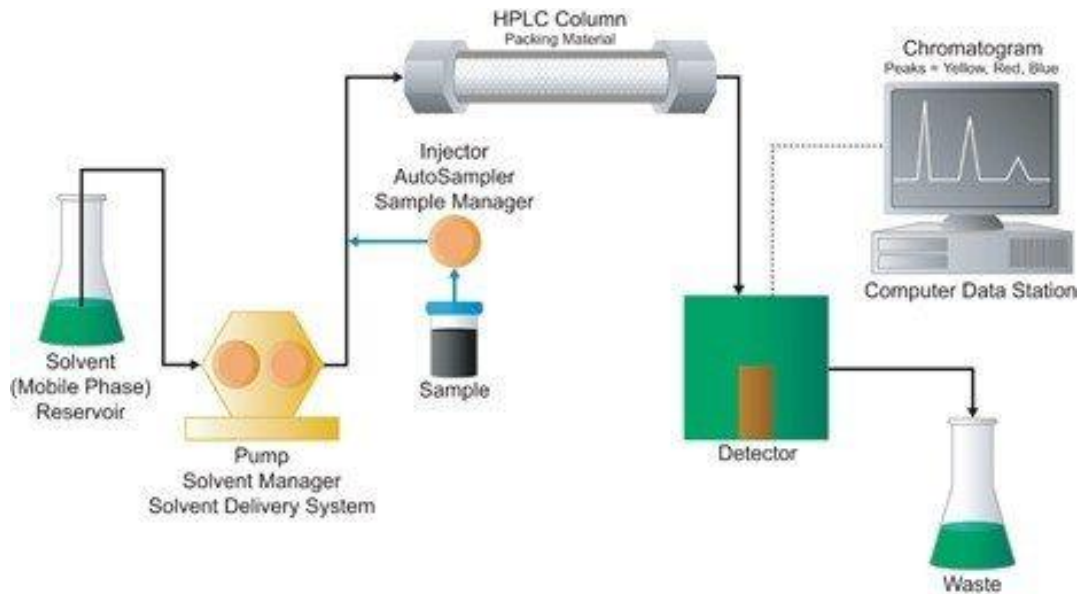


Figure 24 : Schéma de montage d'une HPLC (52)

Le temps d'acquisition sur ce type de montage est d'environ 20 minutes et permet la détection de toutes les molécules marquées au Fluor 18, y compris de séparer le FDG et le FDM.

Afin de s'assurer des capacités de séparation et de détection de l'équipement avant son utilisation avec l'échantillon de produit fini, il est important de réaliser des injections de solutions témoins, aussi appelés standards.

Pour cela sont utilisés des solutions de concentration et de qualité connues de FDG et de FDM. Les chromatogrammes sont jugés conformes s'ils sont :

- Répétables lors de la validation : capables d'être reproduits sans changements majeurs dans les résultats
- Si la résolution est supérieure aux spécifications (on estime souvent une valeur supérieure à 1.5 comme conforme) : il s'agit de la capacité du système chromatographique à séparer deux pics ayant des temps de rétention (t_r) différents. Elle est calculée selon la formule suivante :

$$R = 2 \frac{(t_{r2} - t_{r1})}{(\omega_1 + \omega_2)}$$

R : facteur de résolution

T_r : temps de rétention du composé

ω : largeur à la base du pic du composé

Équation 6 : calcul du facteur de résolution

L'échantillon est considéré comme conforme si :

- Les temps de rétention de l'échantillon sont similaires à ceux obtenus sur le chromatogramme des témoins.
- La radioactivité attribuable au ^{18}F -FDG et au ^{18}F -FDM ≥ 95 % par rapport à la radioactivité totale du ^{18}F .
- La radioactivité attribuable au ^{18}F -FDM ≤ 10 % par rapport à la radioactivité totale du ^{18}F .

4.5. La pureté chimique

La seconde composante d'un médicament radiopharmaceutique est la molécule vectrice qui est couplée à l'isotope radioactif. A eux deux, ils forment le principe actif et doivent donc être contrôlés.

Pour s'intéresser à la qualité du produit final, il faut en déduire l'identification certaine de sa composition et de sa pureté chimique. La pureté chimique, observé en complément des puretés radionucléidiques et radiochimiques, est le rapport quantitatif de notre produit, molécule d'intérêt sous la forme souhaitée sur la quantité totale de matière dans l'échantillon ou dans le produit final qu'il représente, en ne comptant pas les excipients et les solvants. On peut donc en déduire que lors de l'analyse de la pureté chimique, on recherche la quantité d'impuretés que contient notre produit. (53)

Les techniques analytiques, les modes opératoires et l'assurance de la qualité doivent être suffisamment puissants pour qu'aucun produit étranger ou non voulu ne puisse être injecté au patient.

4.5.1. Chromatographie liquide à haute performance

La Pharmacopée Européenne, premier texte de référence concernant un produit indique les impuretés possiblement trouvables dans un produit donné. Pour notre exemple, la monographie de la solution injectable de fludésoxyglucose (^{18}F) 01/2014 : 1325 nous informe sur la présence éventuelle de :

- 2-chloro-2-désoxy-D-glucopyranose (2-chloro-2-désoxy-D-glucose), couramment nommé CIDG (figure 24) qui pourrait être formé durant la synthèse. Elle est non radioactive, elle possède une structure proche du FDG mais peut être toxique pour l'organisme.

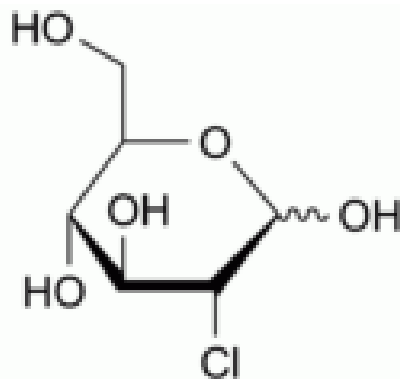


Figure 25 : Structure du CIDG (28)

Il est possible de détecter cette impureté et de la quantifier par une technique de chromatographie liquide haute performance. Cette méthode est semblable à celle détaillée dans le point précédent mais ici, la structure de la molécule et l'absence de couplage de Fluor 18 impose une modification du système de détection.

Si le flow-count est utilisé pour la quantification des composés radioactifs, un détecteur ampérométrique qui est bien plus enclin à détecter les dérivés saccharidiques. Les techniques d'ampérométrie sont basées sur la mesure de courants dus aux réactions d'oxydo-réduction aux interfaces solides conducteurs-liquides. La mesure de l'électrolyse d'une espèce entre une électrode indicatrice (majoritairement en or) et une électrode de référence permet de détecter et de mesurer la concentration de cette espèce dans l'éluant.

Avant d'injecter les échantillons du produit fini, il est primordial de vérifier la conformité du système, 3 solutions standards sont utilisées afin de vérifier les capacités d'identification, de séparation et de quantification de notre équipement :

- Une solution de FDM/FDG (0.25 g/L / 0.025 g/L) qui vérifie les capacités de séparation du système.
- Une solution de FDG/CIDG (0.01 g/L / 0.01 g/L) qui vérifie les capacités d'identification du système.
- Une solution de CIDG (0.01 g/L) qui vérifie les capacités de quantification du système.

Une première phase de détection sans injection autre que de l'éluant permet de vérifier l'absence de pics significatifs aux temps de rétention des témoins. Pour cela, le rapport de signal sur bruit (S/N pour signal on noise en anglais), aux t_r connus doivent être inférieurs à 10, il indique la qualité de la connexion avec le détecteur et l'absence de

contamination de la colonne. Cette valeur est calculée en rapportant la puissance d'un signal représentant l'information d'intérêt et le reste, qui constitue le bruit de fond.

Les différentes solutions témoins / standards sont injectées et doivent présenter plusieurs points de conformité :

- Dans le cas du témoin FDM/FDG : une résolution entre les pics ≥ 1.5 , un temps de rétention relatif (tr FDM / tr FDG) proche de 0.9 et un rapport S/N ≥ 10 .
- Dans le standard FDG/CIDG : un temps de rétention relatif (tr FDG / tr CIDG) proche de 1.1 et un rapport S/N ≥ 10 .
- Dans le standard CIDG : un rapport S/N ≥ 10 , un facteur de symétrie du pic entre 0.8 et 1.5 et une déviation de la quantification de $\pm 35 \%$.

Il est ensuite possible d'injecter l'échantillon de notre produit et dont le chromatogramme doit répondre aux spécifications suivantes :

- 19F-FDG : temps de rétention similaire à celui du témoin et quantification ≤ 0.050 g/L.
- CIDG : temps de rétention similaire à celui du témoin et quantification ≤ 0.050 g/L.

Les conditions pour réaliser cet essai doivent être correctes afin d'obtenir un résultat final en accord avec la réalité. Par exemple, la phase mobile est constituée d'hydroxyde de sodium qui est pompé à un débit de 1mL/min, elle doit être exempte de dioxyde de carbone solubilisé afin de ne pas interférer avec le détecteur. Pour cela, l'éluant est maintenu à l'abri de l'air lors de la chromatographie.

Il faut également être attention aux paramètres analytiques avant de se concentrer sur le résultat : le signal sur bruit doit avoir une valeur suffisamment haute et les concentrations doivent être en accord avec les limites de détection (limit of detection ou LOD) et les limites de quantification (limit of quantification ou LOQ) qui indique la confiance et la signification statistique d'une analyse.

En pratique les analyses en HPLC de pureté radiochimique et de pureté chimique sont le plus souvent réalisés sur un seul et même équipement car elles partagent le même éluant, la même colonne ; les deux types de détecteurs (flow-count et ampérométrie) sont simplement montés en série. Ce qui permet d'obtenir les résultats plus simplement et plus rapidement.

4.5.2. Détection des solvants résiduels en chromatographie en phase gazeuse

Dans l'exemple du FDG comme dans d'autres cas de produits radiopharmaceutiques, la synthèse automatisée met en œuvre des solvants organiques et inorganiques. Pour la synthèse du ^{18}F -FDG on peut citer l'acétonitrile et l'éthanol.

Ces solvants ne doivent se retrouver qu'à des concentrations fixées par les autorités et calculées selon leur toxicité lors d'une injection à l'être humain. Afin de les détecter et de les quantifier dans le produit fini, on met en place une autre technique chromatographique plus adaptée à des composés volatils : la chromatographie en phase gazeuse. (54)

On retrouve toujours une phase stationnaire qui est constitué d'une colonne dont les phénomènes d'adsorption et désorption permettent de séparer les composés en fonction de l'affinité de cette phase avec les produits. Cependant, ici la phase mobile est constituée d'un gaz vecteur (souvent de l'azote) qui pousse l'échantillon depuis l'injecteur à travers la colonne jusqu'au détecteur. Le tout est maintenu à une certaine température afin de vaporiser le mélange à analyser, par exemple l'injecteur peut être maintenu à 220°C , le four de la colonne à 60°C et le détecteur à 250°C .

Avant d'injecter l'échantillon de produit fini, une droite de calibration doit être tracée afin de pouvoir obtenir une quantification des solvants résiduels. Puis des standards sont injectés pour s'assurer de l'opérabilité de l'équipement :

- Solution témoin d'éthanol à 5 g/L
- Solution témoin d'acétonitrile à 0.41 g/L

L'échantillon n'est considéré conforme que s'il répond aux spécifications imposées.

- L'injection « blanc » ne présente pas de pics significatifs aux temps de rétention des témoins, les rapports S/N y sont < 10 .
- L'injection « témoin » présente les deux pics d'éthanol et d'acétonitrile aux temps de rétention attendus avec une déviation de $\pm 35\%$, les rapports S/N y sont ≥ 10 , la résolution entre les 2 pics est ≥ 1.5 .
- La concentration d'éthanol sur l'échantillon ≤ 5 g/L.
- La concentration d'acétonitrile sur l'échantillon ≤ 0.41 g/L.

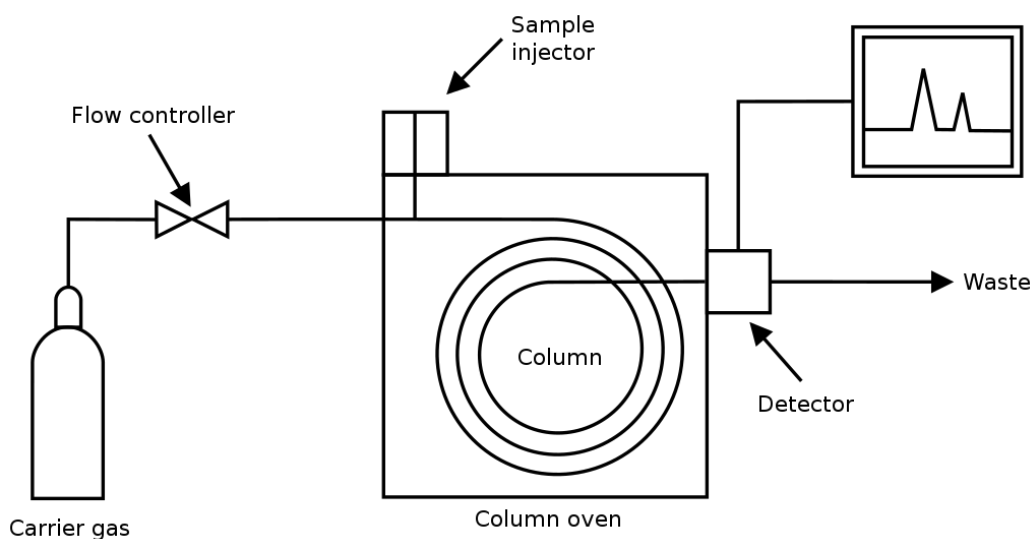


Figure 26 : schéma de fonctionnement d'une CPG (55)

4.5.3. Essai de détection des aminopolyéthers résiduels

La monographie du ^{18}F -FDG signale une autre impureté à contrôler sur le produit fini :

- 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]hexacosane (aminopolyéther) couramment nommé Cryptand 222 ou Kryptofix 222 (K222) (figure 26) qui est utilisé pour « capter » le Fluor 18 issu du résultat de tir du cyclotron afin de le coupler à la molécule vectrice lors de la substitution nucléophile.



Figure 27 : Structure de l'aminopolyéther utilisé en synthèse (Cryptand 222)

La taille et les propriétés de ce composé l'empêchent d'être analysé par les techniques conventionnelles de chromatographie comme l'HPLC. On réalise alors une analyse dite « essai des tâches » qui ne concerne que les produits radiopharmaceutiques dont le procédé de fabrication fait intervenir du Kryptofix.

L'essai réside sur une révélation colorimétrique de traces de Cryptand contenues dans une solution. Il se présente sur une plaque CCM de gel de silice qui est immergée pendant une vingtaine de secondes dans une solution révélatrice d'iodoplatinate puis qui est séchée à l'abri de la lumière.

Sont déposés sur la plaque (comme visible sur la figure 27) :

- 2.5 µL d'une solution de référence de K222 à 220 µg/mL.
- 2.5 µL de l'échantillon de produit fini à tester.
- 2.5 µL d'une solution de référence de K222 à 100 µg/mL.
- 2.5 µL de solution saline 0.9% qui joue le rôle de contrôle négatif. Le sérum physiologique étant le solvant du produit fini.



Figure 28 : Aspect de la plaque d'essai des aminopolyéthers

L'essai est considéré validé si les deux tâches des solutions de référence de K222 présentent une tâche sombre centrale dont l'intensité est proportionnelle à la concentration en aminopolyéther et si la tâche de solution saline ou autre solvant utilisé pour le produit final ne présente pas de tâche. Et finalement que la tâche dû à l'échantillon est plus semblable à celle du contrôle négatif et se démarque franchement des deux tâches de solution de référence.

Cette coloration indique que le produit fini présente une concentration en aminopolyéther Cryptand 222 $\leq 220 \mu\text{g/mL}$ soit 2.2 mg/Vmax. La deuxième référence présentée sur la photo est utilisée pour les contrôles demandés en Suisse (1.0 mg/Vmax).

4.6. L'apparence de la solution

Comme dit auparavant, l'apparence d'une solution injectable est un de ses critères d'acceptation : elle ne doit présenter aucune particule visible en suspension. Cette opération est réalisée au moment de la répartition aseptique sur chaque conditionnement primaire mais dans des conditions peu propices à ce genre de contrôle. En effet, pour des raisons de protection contre les rayonnements ionisants,

les flacons sont remplis dans un isolateur blindé à l'aide de pinces et à travers d'une vitre plombée et épaisse (légèrement déformante et jaune). Ainsi les premiers flacons à sortir sont ceux destinés au laboratoire de contrôle qualité, cet essai est réalisé par une autre personne derrière une paroi plombée qui lui permet de mieux apprécier l'aspect de la solution.

Outre la présence de particules, il est également important de s'assurer de la conformité organoleptique de la solution de produit fini. Par exemple, la fluorodopa se présente sous la forme d'une solution limpide et incolore ou jaune pâle. Un changement de la couleur, plus jaunâtre que d'habitude pourrait indiquer une dégradation de l'acide ascorbique utilisé comme excipient, ce qui pourrait impacter la qualité du produit.

Des techniques modernes de vérification de ces exigences sont au fur et à mesure implantées dans les sites de production de radiopharmaceutiques : on parle de technologie mirage. Qu'il soit automatique ou semi-automatique, le mirage des années à venir viendra renforcer le pouvoir de contrôle du produit sans augmenter les demandes en personnel et formation spécialisée comme c'est le cas pour le mirage manuel. (56)

4.7. Le pH

La pureté chimique est complétée par la vérification de la valeur de pH de la solution du produit fini. La valeur théorique a été développée en phase de formulation afin d'assurer la stabilité du produit. En effet, un pH trop acide ou trop basique peut marquer une défaillance dans le déroulement de la synthèse, il peut entraîner la dégradation du produit, la précipitation de certains composés mais également s'avérer néfaste si sa valeur s'éloigne trop du pH plasmatique.

Il est mesuré à l'aide d'un pH-mètre qui se doit d'être régulièrement étalonné sur 3 ou 4 points à l'aide de solutions de références de pH. Avant chaque utilisation, une vérification est effectuée avec une solution tampon de référence de pH 7.00 ± 0.05 .

Les spécifications pour notre exemple, le FDG, sont comprises entre 4.5 et 8.5.

4.8. L'osmolarité

Comme dit précédemment, une des exigences appliquées aux préparations injectables est l'isotonie. L'isotonie se définit comme étant une solution mesurée comme ayant une pression osmotique proche de celle du plasma qu'on considère comme la valeur physiologique cible. Cet objectif est normalement réglé au moment de la formulation du médicament, la concentration des solutés et des tampons permettant d'obtenir une valeur de 290 Osm/L.

Cette valeur peut être mesurée sur certains produits où ce contrôle est requis comme la Fluorodopa. Ceci dans le but d'éviter les phénomènes physiques délétères pouvant affecter les érythrocytes comme vu ci-dessous dans la figure 28 (déshydratation et crénelage ou hémolyse par rupture de la résistance globulaire). (57)

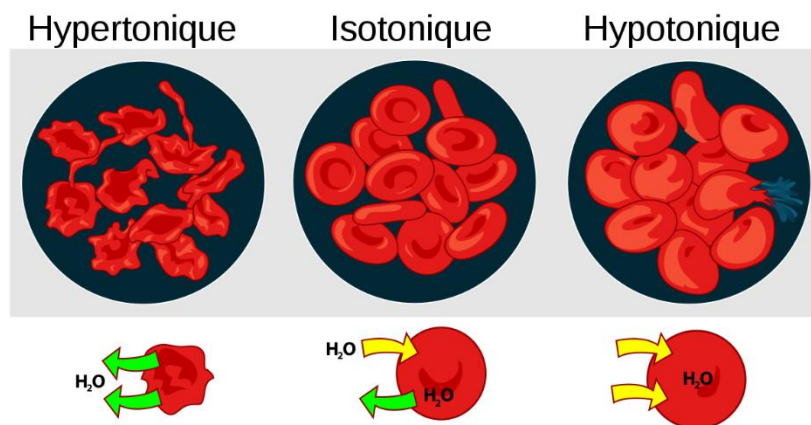


Figure 29 : Conséquences de la pression osmotique sur une hématie (57)

4.9. L'essai d'intégrité des filtres

La majorité des produits radiopharmaceutiques injectables subissent une filtration terminale avant un remplissage aseptique pour assurer leur caractère stérile. Cette filtration est réalisée à l'aide de filtres composés d'acétate de cellulose caractérisés par des pores de diamètres inférieures à 0.22 μm .

Ces dispositifs sont validés pour une taille et un volume de lot défini afin d'anticiper et de contrer la criticité d'un colmatage. Afin de renforcer l'assurance de stérilité, un contrôle est effectué sur ce filtre en fin de production afin d'attester de son intégrité durant toute la filtration du lot.

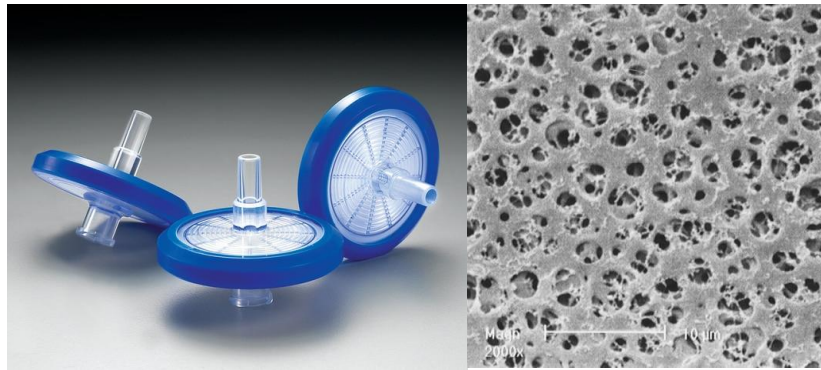


Figure 30 : Filtre stérilisant et vision des pores au microscope électronique (40)

Cet essai est nommé test d'intégrité des filtres, peut être réalisé automatiquement ou manuellement mais repose sur le phénomène de point de bulle. Le test de point de bulle cherche à déterminer la pression à laquelle un flux continu de bulles est observable en aval d'un filtre humidifié auquel est appliqué un gaz sous pression croissante. On observe que la pression nécessaire pour chasser un ou plusieurs passages établissant un trajet pour l'écoulement de l'air correspond donc au point de bulle.

Cette pression est inversement proportionnelle au diamètre des pores moyens. On enregistre ce point de bulle et il doit être au moins supérieur à la spécification donnée par le fabricant pour considérer le filtre comme intègre et qu'il a retenu les micro-organismes durant la répartition du lot.

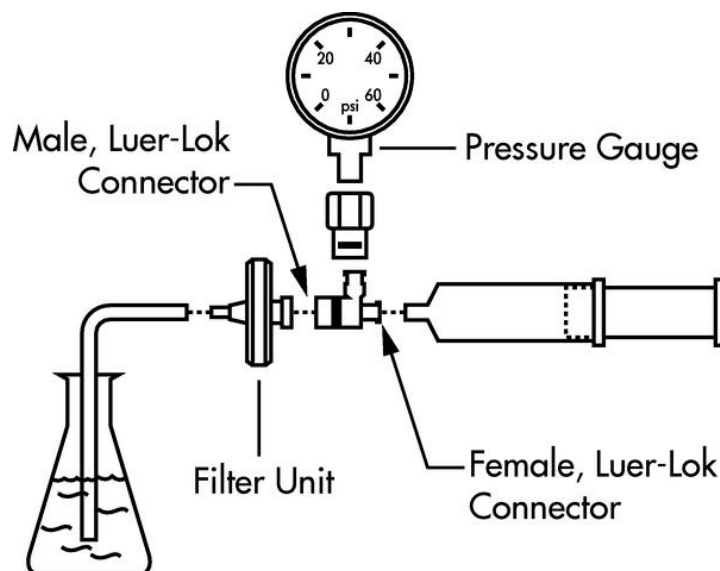


Figure 31 : Schéma de montage d'un test de point de bulle manuel (40)

4.10. L'essai des endotoxines

Les préparations injectables doivent être certifiées apyrogènes, pour cela, l'une des méthodes les plus répandues est la recherche des endotoxines bactériennes. En effet, les endotoxines sont des lipopolysaccharides (LPS) contenus dans la membrane des bactéries Gram -. Lors de la mort de la cellule et la destruction de sa membrane, elles sont libérées dans leur milieu. Si ce milieu est un médicament et qu'il est injecté à un patient, le produit peut occasionner un syndrome de réponse inflammatoire systémique ou un choc septique parfois mortels.

Indétectables lors de la mise en milieu de culture, il existe une technique très répandue permettant de les mettre en évidence : le test LAL pour lysat d'amebocyte de limule. La *Limulus polyphemus* est un arthropode dont le sang coagule en présence d'éléments étrangers, un extrait permet de détecter la présence d'endotoxines lorsqu'il est mélangé avec l'échantillon. (58)

La méthode gel-clot a longtemps été utilisée et repose sur l'observation directe de la gélification au fond d'un tube (figure 31). Mais cet essai doit durer une heure et peut donc poser des problèmes lors des essais d'un produit radiopharmaceutique avec une expiration aussi rapide.

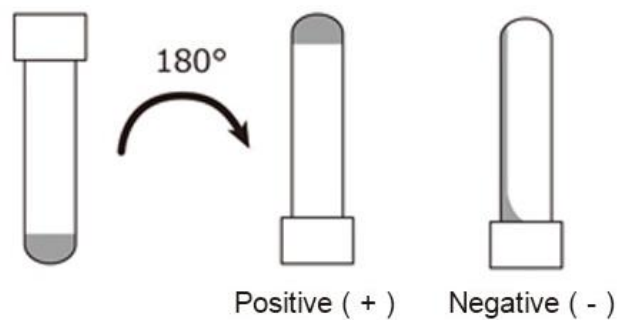


Figure 32 : Observation d'un gel-clot lors d'un test LAL (58)

Pour accélérer le processus, d'autres méthodes ont été mises au point comme des essais antigéniques Elisa ou encore un équipement reposant sur le principe de la spectrophotométrie cinétique grâce à une réaction dépendante à l'activation d'une protéase du lysat LAL qui entraîne une coloration de la solution. Cette technique permet finalement une quantification de la concentration en endotoxines.

Les spécifications de la pharmacopée pour cet essai sont l'adjonction de deux témoins ; un positif chargé en endotoxines et un négatif composé uniquement d'eau.

L'échantillon à analyser ne doit dépasser une concentration en endotoxines de 5 UI/mL.

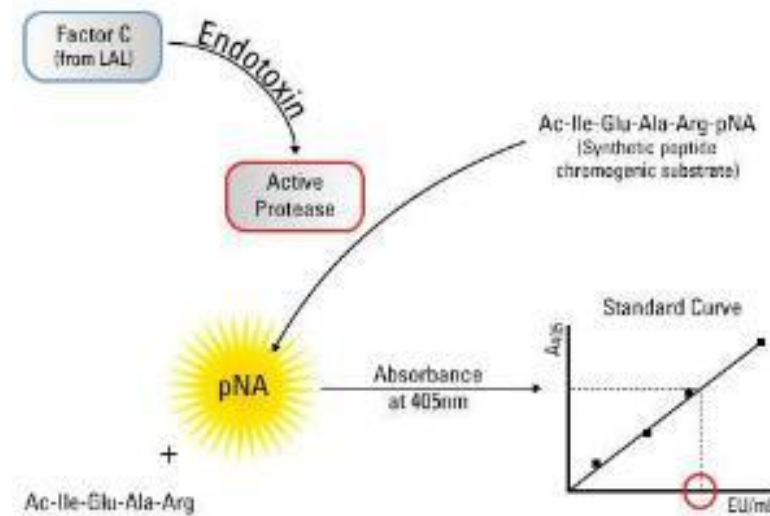


Figure 33 : Réaction colorimétrique pour l'essai aux endotoxines (59)

4.11. L'essai de stérilité

C'est une particularité des radiopharmaceutiques à durée de vie courte comme c'est le cas pour les émetteurs de positons : les essais de stérilité ne sont pas nécessaires pour la libération du lot et l'injection du lot.

Ces contrôles concernent l'environnement (ZAC, équipement de répartition aseptique...) et ceux réalisés sur le produit fini.

En suivant la monographie des essais de stérilité de la Pharmacopée Européenne 04/2011 : 20601, on remarque qu'un seul échantillon du lot est requis pour cet essai. Ainsi, un ou deux flacons sont entreposés et servent ensuite à un ensemencement de milieu de culture à la suite d'une filtration du produit fini (un volume minimum est requis) sur une membrane stérile. La membrane est coupée et introduite dans un milieu liquide à l'hydrolysate de caséine et de soja et dans un autre milieu liquide au thioglycolate.

Les milieux ensemencés sont incubés 14 jours dans des étuves à respectivement 30-35°C et 20-25°C. L'examen a lieu à 7 jours et à 14 jours et cherche les signes macroscopiques d'une prolifération microbienne comme une apparence trouble ou des UFC (unités formant colonie). S'il n'y a aucune manifestation de croissance à l'issue de l'incubation, le lot de produit testé satisfait à l'essai de stérilité.

En complément des essais de stérilité sur le produit fini et du contrôle biologique environnemental, on peut citer l'essai d'étanchéité du conditionnement primaire. En effet, le flacon n'est considéré stérile que s'il est isolé physiquement de son environnement extérieur.

Pour assurer cela ; une ancienne méthode dite « essai au bleu de méthylène » consistait à prendre un flacon serti dans les conditions et les délais similaires à la répartition du produit, de le plonger dans une cloche remplie de ce colorant auquel on connecte une pompe à vide. Les variations de pressions devraient alors faire pénétrer le liquide teinté dans les flacons qui ne serait pas parfaitement étanches. Une fois l'essai terminé, les flacons sont nettoyés et inspectés.

C'est une méthode longue, difficile à mettre en place en routine et salissante qui tend à être remplacé par des équipements pouvant automatiser cette tâche, on peut prendre comme exemple la Leak Test machine LF-S11 fournie par Bonfiglioli. (59) Elle dispose d'une chambre de test relié à une pompe à vide qui peut ainsi faire baisser la pression autour du flacon. Le système mesure la perte de pression et analyse la pente qui peut donc indiquer la conformité de l'étanchéité ou non.

Essai	Spécification (01/2014 : 1325)	Méthode
Pureté radionucléidique		
Spectrométrie γ	0.511 MeV ou 1.022 MeV Après décroissance, radioactivité des impuretés ≤ 0.1 % de la radioactivité totale	01/2014 : 1325
Détermination de la période radioactive	105 min à 115 min	
Pureté radiochimique		
Chromatographie sur couche mince	$^{18}\text{FDG} + ^{18}\text{FDM} \geq 95$ % de la radioactivité totale due au fluor-18	2.2.27
	$^{18}\text{F} +$ dérivés partiellement ou complètement acétylés ≤ 5 % de la radioactivité totale due au fluor-18	
Chromatographie liquide	$^{18}\text{FDG} + ^{18}\text{FDM} \geq 95$ % de la radioactivité totale due au fluor-18	2.2.29
	$^{18}\text{FDM} \leq 10$ % de la radioactivité totale due au fluor-18	
Pureté chimique		
Chromatographie liquide	FDG ≤ 0.5 mg/Vmax	2.2.29
	CIDG ≤ 0.5 mg/Vmax	
Solvants résiduels en chromatographie	Ethanol ≤ 50 mg/Vmax Acétonitrile ≤ 4.1 mg/Vmax <i>Libérable avant la fin de l'essai</i>	5.4
pH	4.5 à 8.5	2.2.3
Aminopolyéther	La tâche issue de l'échantillon est différente de la solution témoin (2.2mg/Vmax) et semblable au dépôt d'eau R	Essai des tâches
Essais biologiques		
Essai de stérilité	Satisfait à l'essai de stérilité <i>Libérable avant la fin de l'essai</i>	04/2023 : 0125 ; 2.6.1
Endotoxines bactériennes	≤ 175 U.I./Vmax <i>Libérable avant la fin de l'essai</i>	2.6.14
Test d'intégrité du filtre terminal	Essai du point bulle fonction du filtre	07/2017 : 50101
Vmax : dose maximale recommandée en millilitres, spécifiée pour assurer la qualification des limites de spécification qui sont fournies sous forme de concentration.		

Tableau 4 : Essais de contrôle qualité réalisés sur le FDG fini

4.12. Les autres contrôles présents et futurs

Tous les essais qui peuvent être réalisés sur un produit radiopharmaceutique émetteur de positons ne sont pas décrits dans ce chapitre. En effet, de plus en plus de produits obtiennent une autorisation de mise sur le marché dans ce domaine et leur diversité ne permet que de dresser un portrait le plus commun possible.

Un autre essai aurait pu être cité comme par exemple les essais de pureté énantiomérique qui peuvent être réalisés sur la fluorodopa. Elle est contrôlée via l'utilisation d'une HPLC couplée à une colonne chirale qui a le pouvoir de séparer les différents stéréo-isomères car seule la forme lévogyre est métabolisable par l'organisme et peut donc être utilisée dans le diagnostic de la maladie de Parkinson.

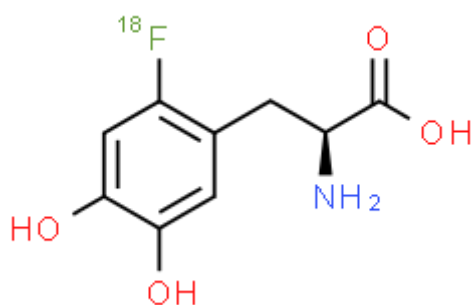


Figure 34 : Structure de la Fluorodopa en configuration lévogyre

De nouvelles méthodes analytiques sont en développement afin d'obtenir des équipements et des protocoles d'essais plus fiables, plus précis et plus rapides. (60)

Par exemple : l'équipe de Ryuji Nakao du centre d'imagerie moléculaire d'Anagawa tente de développer des méthodes d'analyse simultanée du FDG, du CIDG et du Kryptofix 222 en se basant sur un système HPLC avec détection dans l'ultra-violet. (61) A l'aide d'un passage par une pré-colonne et la dérive par ajout de Pyrazolone et de tampon borate ainsi que l'optimisation des conditions d'analyse, il arrive à faire tomber la durée de ces essais de pureté chimique en dessous des 15 minutes. (62)

Enfin, sont actuellement en développement des automates capables de réaliser l'ensemble des essais cités précédemment de façon autonome. Les équipements sont alors miniaturisés au maximum et organisés autour de tubing afin d'injecter les échantillons en sortie de synthèse ou de distribution. Cette technologie permettrait de combler les problématiques d'exposition aux rayonnements ionisants, de répétabilité,

du risque d'erreur et au manque de répétabilité qui sont malheureusement liés à l'inclusion de manipulations humaines.

4.13. Les contraintes de ces contrôles

4.13.1. La manipulation d'émetteurs de rayonnements ionisants

Pour rappel, les instances de sécurité comme l'IRSN et l'ASN régissent les activités de manipulation des radioisotopes et imposent des mesures de radioprotection comme mentionnée dans le code de santé publique.

Les techniciens réalisant les essais de contrôle de la qualité sont les premiers exposés directement au produit fini et ces manipulations ne doivent pas être anodines. On retrouve dans leurs pratiques, l'application des trois principes fondamentaux de la radioprotection que sont la justification, l'optimisation des expositions (temps, distance et écran) et la limitation des doses.

L'aménagement de nouvelles techniques analytiques, l'automatisation de certaines tâches et l'amplification des mesures de protection (visière de protection, écran plombé) sont mis en place quotidiennement dans les laboratoires où sont manipulés des radiopharmaceutiques émetteurs de positons.

4.13.2. La libération anticipée

Cette contrainte est plus particulièrement applicable aux sites de production de radiopharmaceutiques émetteurs de positons. En effet, le cycle de production courant dans l'industrie pharmaceutique ne peut être appliqué ici de par la nature même du produit. Le radioisotope le plus couramment rencontré dans ces médicaments, le fluor 18 a une « durée de vie » très courte liée à sa radioactivité. La période radioactive ou demi-vie qui caractérise la durée pour diviser par 2 le nombre de noyaux actifs est de 109.77 minutes pour ce radioisotope.

L'activité commandée et calibrée à un temps donné diminue constamment ; si l'on estime qu'au-delà de 5 périodes demi-vie, l'activité d'une source devient négligeable, c'est donc dans un intervalle bien plus court que doivent être réalisées toutes étapes de production, de contrôle de la qualité, de conditionnement et de transport jusqu'à l'hôpital.

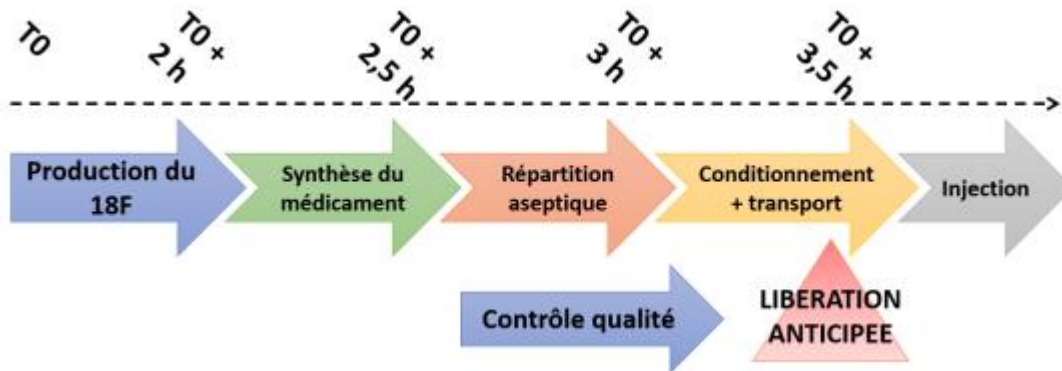


Figure 35 : Etapes de production d'un radiopharmaceutique marqué au ¹⁸F

La libération par le pharmacien est donc nécessaire dans ces délais impartis mais cette certification n'est pas considérée comme complète car plusieurs essais de contrôle de la qualité sur le produit fini sont manquants (essai de stérilité, spectrométrie gamma après décroissance). On parle alors de libération anticipée ce qui constitue un cas unique et une spécificité de la production des radiopharmaceutiques.

Le défi est donc de taille, de réaliser des essais répondant aux réglementations et pouvant satisfaire un niveau de qualité très élevé dans un minimum de temps. Les process, les techniciens et les laboratoires sont donc optimisés dans ce but, par exemple en automatisant certaines tâches ou en permettant le lancement d'analyses simultanées.

5. Conclusion

Les produits radiopharmaceutiques sont grandement utilisés depuis une vingtaine d'année et ne cessent de se développer.

Issus des grandes découvertes chimiques et physiques de la fin du 19^{ème} siècle, cette technologie de pointe rajoute une branche à l'histoire de la maîtrise et de l'utilisation de la radioactivité par l'Homme. Cette force invisible avait déjà donné lieu à des mises en pratiques civiles dans le milieu de l'énergie ou militaire mais son développement dans le monde de la santé n'est encore que très récent. Des premières utilisations en tant que source d'irradiation peu contrôlée, en passant par les pseudos remèdes miracles de la fièvre du Radium, les applications thérapeutiques et diagnostics des radioisotopes n'ont qu'à peine cent ans. Comparé à l'histoire de la pharmacie, les radiomédicaments n'en sont encore qu'à leurs balbutiements.

Aujourd'hui, la production dédiée des traceurs utilisés en imagerie TEP s'est éloignée des hôpitaux et constitue une frange encore minoritaire de l'industrie pharmaceutique. De par ses processus très pointus et ses contraintes techniques comme la production en flux tendu, ou les contraintes réglementaires (pharmaceutiques et nucléaires), l'industrie des radiopharmaceutiques émetteurs de positons n'a eu d'autre choix que de présenter un niveau de qualité des plus exigeants.

Visés à la fois par l'annexe 1 et l'annexe 3 des bonnes pratiques de fabrication, les sites de productions se sont dotés d'un système de management de la qualité performant permettant de maîtriser les impacts sur les procédés techniques qui a permis d'assurer l'injection d'un produit sûr, efficace et de qualité aux patients des services de médecine nucléaire.

La spécificité accordée aux radiopharmaceutiques qu'est la possibilité d'une libération anticipée est également possible grâce aux services et équipes responsables du contrôle de la qualité. La création, l'optimisation et la continuité opérationnelle dans un contexte de production en flux tendu est un sujet passionnant.

Que ce soit les essais de pureté radionucléidique, radiochimique ou radiochimique ou les essais assurant la stérilité et l'apyrogénicité du produit ; il a été prouvé que le maintien et la preuve de qualité de fournir aux services de médecine

nucléaire et aux patients les plus fragiles, fait de cette catégorie très spéciale des médicaments qui ont tout d'un élément clé de la santé publique.

Dans l'avenir, les industriels de ce domaine devront continuer de répondre à plusieurs défis, comme les pénuries de courant et de carburant, les capacités de livraisons parfois inégalitaires sur le territoire français... Cependant, sont présents dans les laboratoires de recherche & développement les traceurs diagnostics et les chances thérapeutiques de demain. Ils sont attendus dans de nombreux domaines comme l'oncologie, les maladies métaboliques, l'infectiologie ou encore la recherche fondamentale.

6. Références

1. ludovic miseur. Lachimie.net - cours de chimie composé de ressources didactiques pour apprendre les savoirs disciplinaires, les savoir-faire et compétences de base en chimie [Internet]. La Chimie.net. [cité 8 déc 2022]. Disponible sur: <http://www.lachimie.net>
2. Jacques Foos, Eugène Bonfand, Jean-Noël Rimbart, Manuel de radioactivité : Atome, noyau, désintégrations, énergie nucléaire, interactions, applications, Hermann, 2012. - Recherche Google [Internet]. [cité 4 déc 2022].
3. Pierre and Marie Curie at work in their laboratory. [Internet]. Wellcome Collection. [cité 8 déc 2022]. Disponible sur: <https://wellcomecollection.org/works/yt9t44t5>
4. Archives des Périodes et activités [Internet]. laradioactivite.com. [cité 8 déc 2022]. Disponible sur: <https://laradioactivitefr.gatsbyjs.io/le-phenomene/periodeactivite>
5. Radvanyi P. La découverte de la radioactivité artificielle. Bibnum Textes Fond Sci [Internet]. 1 avr 2009 [cité 16 août 2022]; Disponible sur: <https://journals.openedition.org/bibnum/840>
6. Radvanyi P. La radioactivité artificielle [Internet]. Purlascience.fr. Pour la Science; [cité 16 août 2022]. Disponible sur: <https://www.purlascience.fr/sd/histoire-sciences/https://www.purlascience.fr/sd/histoire-sciences/la-radioactivite-artificielle-4517.php>
7. Nuclear and Particle Physics by Paul, E.B.: Very Good Cloth (1969) First Edition | Clausen Books, RMABA [Internet]. [cité 8 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.abebooks.com/first-edition/Nuclear-Particle-Physics-Paul-E.B-North-Holland/286915956/bd>
8. Cyclotron | Description, History, & Facts | Britannica [Internet]. [cité 8 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.britannica.com/technology/cyclotron>
9. Sergey, Korenev S. Accelerators system for production of medical isotopes 18 F for PET Accelerators system for production of medical isotopes 18 F for PET Sergey Korenev. In 2014.
10. Macklis RM. Radithor and the Era of Mild Radium Therapy. JAMA J Am Med Assoc. 1 août 1990;264(5):614.
11. Macklis RM. The Radiotoxicology of Radithor: Analysis of an Early Case of Iatrogenic Poisoning by a Radioactive Patent Medicine. JAMA. 1 août 1990;264(5):619.
12. Utilisation de la radioactivité [Internet]. Drupal. [cité 17 août 2022]. Disponible sur: <https://www.andra.fr/les-dechets-radioactifs/la-radioactivite/utilisation-de-la-radioactivite>
13. Imagerie moléculaire et radiopharmaceutiques [Internet]. CIC 1415 Tours. [cité 6 déc 2022]. Disponible sur: <https://cic-tours.fr/imagerie-moleculaire-et-radiopharmaceutiques/>
14. Parc nucléaire mondial : nombre de réacteurs par pays, production, âge, histoire [Internet]. [cité 17 août 2022]. Disponible sur: <https://www.connaissancedesenergies.org/fiche-pedagogique/parc-nucleaire-mondial-production-deelectricite>
15. Baromètre IRSN sur la perception des risques et de la sécurité [Internet]. [cité 5 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.irsn.fr/FR/IRSN/Publications/barometre/Pages/default.aspx>

16. Série Tchernobyl : origine des explosions et du plus grave accident du secteur nucléaire » IFSN [Internet]. ENSI FR. 2016 [cité 5 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.ensi.ch/fr/2016/02/11/tchernobyl-origine-des-explosions-et-du-plus-grave-accident-du-secteur-nucleaire/>
17. Sommelet D. Faut-il avoir peur de la radioactivité ? Pierre Bey, Jean-Pierre Gérard et Martin Schlumberger. Éditions Odile Jacob – 2013 – 198 pages. *Hegel*. 2013;4(4):307-8.
18. Directive 89/343/CEE du Conseil du 3 mai 1989 élargissant le champ d'application des directives 65/65/CEE et 75/319/CEE et prévoyant des dispositions complémentaires pour les médicaments radiopharmaceutiques [Internet]. OJ L mai 3, 1989. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/1989/343/oj/fra>
19. Desuzinges D. les radiopharmaceutiques et la radiopharmacie : aspects règlementaires et techniques. :56.
20. Valentin B. 68Ga-PSMA-11, un nouveau traceur TEP pour l'imagerie du carcinome prostatique : essais de production au sein de la radiopharmacie du CHU d'Angers --. :105.
21. Comment s'organise le transport de matières radioactives ? [Internet]. Sfen. [cité 4 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.sfen.org/rgn/organise-transport-matieres-radioactives/>
22. Posisafe® Pb 30 Type A - Transport de sources radioactives [Internet]. Ima-x. [cité 8 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.ima-x.com/fr/transport/458-posisafe-pb-30-type-a-transport-de-sources-radioactives.html>
23. NOS PRODUITS [Internet]. [cité 8 déc 2022]. Disponible sur: <https://dosimetrie.irsn.fr/fr/prestations/dosimetrie-passive>
24. Gallium (68Ga) PSMA-11 (soluti... - European Pharmacopoeia 11.1 [Internet]. [cité 4 déc 2022]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/11-1/content/11-1/3044F.htm>
25. Catégories et sources de rayonnement [Internet]. Date published (YYYY-MM-DD) / Date de publication (AAAA-MM-JJ) [cité 8 déc 2022]. Disponible sur: <https://nuclearsafety.gc.ca/fra/resources/radiation/introduction-to-radiation/types-and-sources-of-radiation.cfm>
26. Vodovar D, Aboab J, Silva S, Tournier N, pour la Commission de recherche translationnelle de la SRLF. Comprendre la tomographie par émission de positons (TEP) — une modalité d'imagerie pour la réanimation ? Oziel J, Charles PE, éditeurs. *Médecine Intensive Réanimation*. juill 2019;28(4):347-52.
27. Radionucléides émetteurs de positons | Le monde en images [Internet]. [cité 4 déc 2022]. Disponible sur: <https://monde.ccdmd.qc.ca/ressource/?id=55762&demande=desc>
28. Préparations radiopharmaceutiq... - European Pharmacopoeia 11.1 [Internet]. [cité 7 déc 2022]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/11-1/content/11-1/0125F.htm>
29. Notice patient - KRYPTOSCAN, générateur de rubidium [81 Rb]/ krypton [81m Kr] pour l'élution par l'air - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 4 sept 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66799366&typedoc=N>
30. Approche historique de la qualité - VDIC [Internet]. <https://www.vdic.eu/>. [cité 6 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.vdic.eu/approche-historique-de-qualite/>

31. Jean-Baptiste Colbert : Bâtitteur de la Nation ou le Grand Dessein [Internet]. [cité 6 déc 2022]. Disponible sur: <https://solidariteetprogres.fr/documents-de-fond-7/histoire/jean-baptiste-colbert-batisseur-nation.html>
32. qualitiens. Historique de la « Qualité » [Internet]. Acteurs de la Qualité (qualitiens...). 2012 [cité 6 déc 2022]. Disponible sur: <https://qualitiens.wordpress.com/2012/05/21/historique-de-la-qualite/>
33. Que signifie Contrôle qualité? - Définition IT de Whatis.fr [Internet]. LeMagIT. [cité 6 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.lemagit.fr/definition/Contrôle-qualité>
34. Lellinger S. Innovation thérapeutique et accident médicamenteux : socio-génèse du scandale du benfluorex (Mediator®) et conditions de reconnaissance d'une pathologie émergente : les valvulopathies médicamenteuses [Internet] [Thèse de doctorat]. Strasbourg; 2018 [cité 6 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.theses.fr/2018STRAG054>
35. Bonah C, Gaudillière JP. Faute, accident ou risque iatrogène? La régulation des événements indésirables du médicament à l'aune des affaires Stalidon et Distilbène. Rev Fr Aff Soc. 2007;(3-4):123-51.
36. Les scandales de l'industrie pharmaceutique [Internet]. Médecine Intégrée. 2012 [cité 6 déc 2022]. Disponible sur: <https://medecine-integree.com/le-scandale-du-mediator/>
37. Sécurité du médicament : retour sur cinq affaires très médiatisées [Internet]. Le Quotidien du Médecin. [cité 6 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendumedecin.fr/actus-medicales/medicament/securite-du-medicament-retour-sur-cinq-affaires-tres-mediatisees>
38. Park JY. Quality Control Tests and Acceptance Criteria of Diagnostic Radiopharmaceuticals. Korean J Clin Lab Sci. 31 mars 2021;53(1):1-10.
39. Yu S. Review of 18F-FDG Synthesis and Quality Control. Biomed Imaging Interv J. 1 oct 2006;2(4):e57.
40. Bessière Y. Filtration frontale sur membrane: mise en évidence du volume filtré critique pour l'anticipation et le contrôle du colmatage. :205.
41. Cooper RJ, Amman M, Luke PN, Vetter K. A prototype High Purity Germanium detector for high resolution gamma-ray spectroscopy at high count rates. Nucl Instrum Methods Phys Res Sect Accel Spectrometers Detect Assoc Equip. 21 sept 2015;795:167-73.
42. Elysia. Genie 2000 [Internet]. Elysia. [cité 7 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.elysia-raytest.com/fr/cataloglight/genie-2000~ee21b085-e67b-46bc-b26d-2d9c69b2b961>
43. Spectrométrie Gamma [Internet]. HTDS. [cité 7 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.htds.fr/nucleaire-radioprotection/spectrometrie-gamma/>
44. Elysia. Activimètre [Internet]. Elysia. [cité 7 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.elysia-raytest.com/fr/cataloglight/c25~activimetre>
45. Farradèche M. Chambre d'ionisation liquide détecteur de photons γ pour l'imagerie TEP [Internet] [Thèse de doctorat]. Université Paris-Saclay (ComUE); 2019 [cité 7 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.theses.fr/2019SACLS115>
46. Goulet T, Jay-Gerin JP, Frongillo Y, Cobut V, Fraser MJ. Rôle des distances de thermalisation des électrons dans la radiolyse de l'eau liquide. J Chim Phys. 1996;93:111-6.

47. Synthesis of 18F-FDG by nucleophilic substitution. [Internet]. ResearchGate. [cité 7 déc 2022]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Synthesis-of-18F-FDG-by-nucleophilic-substitution_fig4_51166936
48. Furumoto S, Shinbo R, Iwata R, Ishikawa Y, Yanai K, Yoshioka T, et al. In Vitro and In Vivo Characterization of 2-Deoxy-2-18F-Fluoro-d-Mannose as a Tumor-Imaging Agent for PET. *J Nucl Med.* 1 août 2013;54(8):1354-61.
49. Thin Layer Chromatography (TLC) — Making Molecules [Internet]. [cité 8 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.makingmolecules.com/blog/thin-layer-chromatography-tlc>
50. Elysia. miniGITA Dual [Internet]. Elysia. [cité 7 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.elysia-raytest.com/fr/cataloglight/minigita-dual-967c76c8-7dc4-7e17-7f4a-39e4587ddb79>
51. Bioscan - Flow-Count Community, Manuals and Specifications | LabWrench [Internet]. [cité 7 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.labwrench.com/equipment/9512/bioscan-flow-count>
52. HPLC Principe et appareillage. :11.
53. Pureté — Qualitionnaire [Internet]. [cité 7 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.qualitionnaire.eu/index.php?title=Purete%C3%A9>
54. 5.4. Solvants résiduels - European Pharmacopoeia 11.1 [Internet]. [cité 7 déc 2022]. Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/11-1/content/11-1/50400F.htm>
55. Chapitre 1 : Techniques de prélèvement et Méthodes d'analyse de la pollution intérieure. :24.
56. Nouvelle L. Mirage : Les industriels maîtrisent toutes les solutions techniques existantes. 1 avr 2016 [cité 7 déc 2022]; Disponible sur: <https://www.usinenouvelle.com/article/mirage-les-industriels-maitrisent-toutes-les-solutions-techniques-existantes.N1479642>
57. Isotonique : définition et explications [Internet]. AquaPortail. [cité 8 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.aquaportail.com/definition-2564-isotonique.html>
58. Rietschel ET, Kirikae T, Schade FU, Mamat U, Schmidt G, Loppnow H, et al. Bacterial endotoxin: molecular relationships of structure to activity and function. *FASEB J.* 1994;8(2):217-25.
59. Lei C, Qiao Z, Fu Y, Li Y. Colorimetric detection of lipopolysaccharides based on a lipopolysaccharide-binding peptide and AuNPs. *Anal Methods.* 2016;8(45):8079-83.
60. LF-S11 - Pharmaceuticals Leak Testing Machine - Bonfiglioli [Internet]. [cité 7 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.bonfiglioliengineering.com/products/lf-s11>
61. Toward miniaturized analysis of chemical identity and purity of radiopharmaceuticals via microchip electrophoresis | SpringerLink [Internet]. [cité 4 déc 2022]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00216-018-0924-y>
62. Nakao R, Ito T, Yamaguchi M, Suzuki K. Simultaneous analysis of FDG, CIDG and Kryptofix 2.2.2 in [18F]FDG preparation by high-performance liquid chromatography with UV detection. *Nucl Med Biol.* févr 2008;35(2):239-44.

63. Kilian K, Chabecki B, Kiec J, Kunka A, Panas B, Wójcik M, et al. Synthesis, quality control and determination of metallic impurities in ^{18}F -fludeoxyglucose production process. *Rep Pract Oncol Radiother.* 1 mai 2014;19:S22-31.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2022/2023

Nom : BUZIAU
Prénom : BASIL

Titre de la thèse : Le contrôle de la qualité des radiopharmaceutiques émetteurs de positons

Mots-clés :
RADIOPHARMACEUTIQUE – PRODUCTION – CONTROLE QUALITE – ESSAIS
ANALYTIQUES – ASSURANCE QUALITE

Résumé :

Depuis la découverte des phénomènes de radioactivité, son utilisation par l'Homme a couvert beaucoup de domaines. Dans le domaine de la santé, outre l'utilisation des capacités destructrices de certains rayons, c'est l'imagerie médicale qui a le plus incorporé ces technologies.

La tomographie par émission de positons est aujourd'hui au centre des services de médecine nucléaire et est indispensable dans de nombreuses stratégies diagnostiques. La production des traceurs qui y sont utilisés est encore une part minime de l'industrie pharmaceutique mais elle se situe à la pointe dans les domaines techniques, de management de la qualité et dans le contrôle de ses produits finis.

Le contrôle des puretés radionucléidiques, radiochimiques et chimiques et l'assurance de la stérilité sont les obligations pour s'assurer de fournir un produit sûr, efficace et de qualité.

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur des Universités SIEPMANN Juergen

Assesseur(s) : Madame le Professeur des Universités SIEPMANN Florence

Assesseur(s) : Docteur Jean-François LEGRAND Radiopharmacien – Praticien Hospitalier