

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

**Soutenue publiquement le 12 Octobre 2023  
Par M. BECQUEREL Jean-Christophe**

---

**Mise en place d'une activité de sous-traitance au sein d'une unité  
de production de radiopharmaceutiques au CHU de Lille**

---

**Membres du jury :**

**Président :**

**Monsieur le Professeur ODOU Pascal**  
Pharmacien, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier.  
Université de Lille (Faculté de pharmacie), CHU de Lille.

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur LEGRAND Jean-François**  
Pharmacien, Praticien Hospitalier.  
CHU de Lille.

**Assesseur(s) :**

**Monsieur le Docteur LANNOY Damien**  
Pharmacien, Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier.  
Université de Lille (Faculté de pharmacie), CHU de Lille.

**Monsieur le Docteur LHEUREUX Nicolas**  
Pharmacien, Praticien Hospitalier.  
CHU d'Amiens.



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

**Soutenue publiquement le 12 Octobre 2023  
Par M. BECQUEREL Jean-Christophe**

---

**Mise en place d'une activité de sous-traitance au sein d'une unité  
de production de radiopharmaceutiques au CHU de Lille**

---

**Membres du jury :**

**Président :**

**Monsieur le Professeur ODOU Pascal**  
Pharmacien, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier.  
Université de Lille (Faculté de pharmacie), CHU de Lille.

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur LEGRAND Jean-François**  
Pharmacien, Praticien Hospitalier.  
CHU de Lille.

**Assesseur(s) :**

**Monsieur le Docteur LANNOY Damien**  
Pharmacien, Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier.  
Université de Lille (Faculté de pharmacie), CHU de Lille.

**Monsieur le Docteur LHEUREUX Nicolas**  
Pharmacien, Praticien Hospitalier.  
CHU d'Amiens.



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	Youness	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	Hai 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**

### **Aux membres du jury**

#### **A Monsieur le Professeur ODOU Pascal,**

*Je vous remercie de l'honneur que vous me faites de présider mon jury de thèse ainsi que pour votre accompagnement lors de mes nombreuses hésitations au cours de mon internat. Recevez l'expression de toute ma gratitude et de mon profond respect.*

#### **A Monsieur le Docteur LEGRAND Jean-François,**

*Je tiens à t'exprimer ma profonde reconnaissance pour m'avoir encadré sur ce travail de thèse et pendant mon internat au cours duquel j'ai bénéficié de ton expérience et de ta bienveillance. Reçois le témoignage de ma profonde estime et de mes sincères remerciements.*

#### **A Monsieur le Docteur LANNOY Damien,**

*Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury et thèse et de juger ce travail. Recevez le témoignage de ma considération et de ma reconnaissance.*

#### **A Monsieur le Docteur LHEUREUX Nicolas,**

*Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et de juger ce travail. Pour ton soutien et ton encadrement qui ont m'ont encouragé dans le choix de ma discipline, sois assuré de ma gratitude et de mon profond respect.*

### **A ceux qui m'ont apporté leur aide pour ce travail**

#### **A Monsieur le Docteur AUGER Florent (PLBS, Plateforme LIIFE)**

*Je tiens à t'exprimer ma profonde gratitude pour m'avoir fait découvrir les activités de la plateforme LIIFE ainsi que pour tes conseils sur ce travail.*

#### **A Messieurs LENOIR Benjamin et SOUIA Axel (CHU Lille)**

*Je tiens à vous exprimer mes remerciements pour votre aide et votre réactivité dans l'établissement de la convention type et de la tarification.*

#### **A Madame ROUCHETTE Sandrine (IRSN)**

*Je tiens à vous remercier pour votre assistance précieuse dans la mise en place du bilan trimestriel de fournisseur de sources.*

### **A mes Maîtres.**

*A mes professeurs et enseignants de Reims, de Lille et de Saclay,  
Aux pharmaciens et chercheurs rencontrés pendant ma formation,  
Soyez assuré de mon plus grand respect pour m'avoir permis d'acquérir  
compétences et intérêt pour la profession.*

### **Aux équipes avec qui j'ai travaillé, préparateurs et MERM.**

### **A mes amis et co-internes Lillois, Amiénois et Saclaysiens, ainsi qu'à la Promotion FABRE de la faculté de Pharmacie de Reims.**

*En particulier Ali, Arthur, Clara, Gülseren, Justine, Louis, Lucas, Maïlys,  
Mohamed, Romane, Timothée, Valentine et Yann. Merci pour votre soutien,  
votre bienveillance et ces moments passés ensemble.*

### **A mes amis et proches**

*A Franklin, Louison et Valentin, les moments que nous avons passés  
ensemble resteront mes meilleurs souvenirs de mes années universitaires.  
Ainsi qu'à Aymeric, Christiane, Claudine, Jean-Claude, Justine, Laenaïc,  
Michel, Mickaël, Pascal, Véronique et Victor. Votre amitié et ces moments  
passés ensemble ont beaucoup d'importance pour moi.*

### **A ma famille.**

*A mes parents, René et Anne, ainsi qu'à mes oncles, Pierre et Jean, pour  
votre amour inconditionnel, pour avoir toujours cru en moi et pour toujours  
m'accompagner.*

*A Guy, Christine, Marie, Christelle et Philippe pour m'avoir toujours soutenu  
et pour tout ce que vous m'avez apporté.*



## Table des matières

<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>16</b>
<b>Liste des équations</b> .....	<b>18</b>
<b>Liste des figures</b> .....	<b>18</b>
<b>Liste des tableaux</b> .....	<b>19</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>20</b>
Spécificités liées aux radiopharmaceutiques .....	21
Production des radiopharmaceutiques.....	22
<b>1 Première partie - Contexte réglementaire</b> .....	<b>24</b>
1.1 Réglementation du nucléaire de proximité .....	24
1.1.1 Radioprotection.....	24
1.1.2 Nucléaire médical .....	25
1.1.3 Transport des substances radioactives .....	26
1.2 Réglementation pharmaceutique .....	31
1.2.1 Radiopharmacie.....	31
1.2.2 Bonnes pratiques de préparation.....	31
1.2.3 Vigilances sanitaires .....	36
<b>2 Deuxième partie - Mise en place organisationnelle</b> .....	<b>37</b>
2.1 Processus management.....	37
2.1.1 Management stratégique .....	37
2.1.2 Management qualité et gestion de risques .....	45
2.2 Processus support.....	48
2.2.1 Système d'information : plateforme AStRaL .....	48
2.2.2 Formation et habilitation .....	51
2.2.3 Tarification .....	52
2.2.4 Facturation.....	55
2.2.5 Gestion des déchets .....	55
2.2.6 Hygiène et sécurité .....	55
2.3 Processus opérationnel.....	56
2.3.1 Planification .....	56
2.3.2 Validation pharmaceutique .....	58
2.3.3 Préparation et contrôle .....	62
2.3.4 Expédition.....	64
2.3.5 Modifications et annulations de commande .....	68
<b>3 Troisième partie - Discussion</b> .....	<b>69</b>
3.1 Sous-traitance de MRP à usage vétérinaire .....	69
3.2 Organisation mise en place.....	69
3.2.1 Plateforme de sous-traitance.....	69
3.3 Actions à mener à court terme .....	70
3.4 Actions à mener à moyen-long terme.....	70
3.4.1 Validation de l'étape de transport .....	70
3.4.2 Nouvelles opportunités .....	71
<b>Conclusion</b> .....	<b>72</b>
<b>Bibliographie</b> .....	<b>73</b>
<b>Annexes</b> .....	<b>80</b>

## Liste des abréviations

<b>ADR</b>	Accord relatif au transport international des marchandises dangereuses par route
<b>AStRaL</b>	Activité de sous-traitance radiopharmaceutique lilloise
<b>AIEA</b>	Agence internationale de l'énergie atomique
<b>AMDEC</b>	Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité
<b>AMM</b>	Autorisation de mise sur le marché
<b>ANAP</b>	Agence nationale de la performance sanitaire et médico-sociale
<b>ANSM</b>	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
<b>ARS</b>	Agence régionale de Santé
<b>ASN</b>	Autorité de sûreté nucléaire
<b>BPF</b>	Bonnes pratiques de fabrication
<b>BPMN</b>	Business process model and notation
<b>BPP</b>	Bonnes pratiques de préparation
<b>BTFS</b>	Bilan trimestriel de fournisseur de sources
<b>CE</b>	Conformité européenne
<b>cGRPP</b>	Current good radiopharmacy practice
<b>CHU</b>	Centre Hospitalier Universitaire
<b>CRES</b>	Compte-rendu d'événement significatif
<b>CRP</b>	Conseiller en Radioprotection
<b>CSP</b>	Code de la santé publique
<b>CST</b>	Conseiller à la sécurité pour le transport de matières dangereuses
<b>CTA</b>	Centrale de traitement d'air
<b>DEMR</b>	Déclaration d'expédition de matières radioactives
<b>DO</b>	Donneur d'ordre
<b>DRN</b>	Direction des ressources numériques et du système d'information
<b>DFSNS</b>	Formulaire de demande de radionucléides en sources non scellées
<b>EANM</b>	European Association of Nuclear Medicine
<b>EIAS</b>	Événement indésirable associés aux soins
<b>EIGS</b>	Évènement indésirable grave associés aux soins
<b>EIT</b>	Événement intéressant les transports
<b>EPC</b>	Équipement de protection collectif
<b>EPI</b>	Équipement de protection individuel
<b>ESR</b>	Événement significatif de radioprotection

<b>EST</b>	Événement significatif dans le domaine du transport de substances radioactives
<b>ETP</b>	Équivalent temps plein
<b>FT</b>	Forfait technique
<b>GHT LMF1</b>	Groupement hospitalier de territoire Lille Métropole Flandre Intérieure
<b>HPLC</b>	Chromatographie en phase liquide à haute performance
<b>IRSN</b>	Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire
<b>ISO</b>	Organisation internationale de normalisation
<b>IT</b>	Indice de transport
<b>LD</b>	Ligne directrice
<b>LIIFE</b>	Lille In vivo Imaging and Functional Exploration
<b>MAQ</b>	Manuel d'assurance qualité
<b>MPUP</b>	Matières premières à usage pharmaceutique
<b>MRP</b>	Médicament radiopharmaceutique
<b>ONP</b>	Ordre national des pharmaciens
<b>ONU</b>	Organisation des Nations unies
<b>PIC/S</b>	Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme
<b>PPH</b>	Préparateurs en pharmacie hospitalière
<b>PST</b>	Plateforme de sous-traitance
<b>PUI</b>	Pharmacie à usage intérieur
<b>RCP</b>	Résumé des caractéristiques du produit
<b>RH</b>	Ressources humaines
<b>S3P</b>	Pôle Santé Publique, Pharmacie et Pharmacologie
<b>SFPO</b>	Société Française de Pharmacie Oncologique
<b>SI</b>	Système d'information
<b>SNS</b>	Source non scellée
<b>SoFRa</b>	Société française de radiopharmacie
<b>SSG-66</b>	Specific Safety Guide No. SSG-66
<b>SSR-6</b>	Prescriptions de sûreté particulières n° SSR-6 (Rev. 1)
<b>TEP</b>	Tomographie par émission de positons
<b>TMD</b>	Transports de marchandises dangereuses
<b>TSR</b>	Transport de substances radioactives
<b>UN</b>	Organisation des Nations unies
<b>ZAC</b>	Zone à atmosphère contrôlée

## Liste des équations

Équation 1. Limite d'exception dans le cas d'un mélange de radionucléides. _____	27
Équation 2. Limite d'exception corrigée pour une commande sous-traitée. _____	57
Équation 3. Heure de préparation, d'enlèvement du colis et de livraison. _____	59
Équation 4. Activité à produire pour une préparation sous-traitée. _____	60

## Liste des figures

Figure 1. Approche théranostique. _____	20
Figure 2. Structure d'un radiopharmaceutique. _____	20
Figure 3. Chaîne d'approvisionnement des radiopharmaceutiques. _____	22
Figure 4. Réglementation applicable au transport de matières radioactives. _____	26
Figure 5. Robustesse des colis pour le transport de substances radioactives. _____	28
Figure 6. Cartographie processus de la radiopharmacie. _____	38
Figure 7. Zone de chalandise pour une activité maximale à produire de 200%. ____	40
Figure 8. Dispositifs de conditionnement des radiopharmaceutiques. _____	41
Figure 9. Déclarations d'évènements indésirables liés aux radiopharmaceutiques. _____	47
Figure 10. Fonctionnalités de la plateforme AStRaL. _____	48
Figure 11. Plateforme AStRaL – Tableau de bord - Cartographie des risques. ____	50
Figure 12. Installation pour la radiosynthèse d'une préparation de 68Ga-Dotatoc. _____	52
Figure 13. Exemple de tarification pour une commande de 68Ga-Dotatoc. _____	55
Figure 14. BPMN du processus opérationnel – Planification. _____	56
Figure 15. Plateforme AStRaL – Module de commande. _____	57
Figure 16. BPMN du processus opérationnel – Validation pharmaceutique. _____	58
Figure 17. Plateforme AStRaL - Module de validation pharmaceutique. _____	60
Figure 18. BPMN du processus opérationnel – Préparation et contrôle. _____	62
Figure 19. Plateforme AStRaL - Module de libération pharmaceutique. _____	63
Figure 20. BPMN du processus opérationnel – Expédition. _____	64
Figure 21. Plateforme AStRaL - Module d'expédition de colis. _____	65
Figure 22. Zone d'expédition des radiopharmaceutiques sous-traités. _____	66
Figure 23. QR code de la caisse de transport de radiopharmaceutiques. _____	67
Figure 24. Avancement du projet de sous-traitance de radiopharmaceutiques. ____	71

## Liste des tableaux

Tableau 1. Contraintes liées à la production de radiopharmaceutiques. _____	21
Tableau 2. Colis exceptés : caractéristiques. _____	27
Tableau 3. Colis exceptés : désignations officielles de transport et numéro ONU. _	27
Tableau 4. Colis de type A : caractéristiques. _____	28
Tableau 5. Étiquetage des colis de classe 7. _____	29
Tableau 6. Éléments d'évaluation pour la sous-traitance de radiopharmaceutiques.	35
Tableau 7. Gouvernance du projet de sous-traitance de radiopharmaceutiques. __	37
Tableau 8. Marge de production en fonction du temps de transport nécessaire. __	40
Tableau 9. Dossier interne de préparation radiopharmaceutique sous-traitée. ____	42
Tableau 10. Statuts des préparations sous-traitées. _____	43
Tableau 11. Responsabilités des parties impliquées dans la sous-traitance. _____	44
Tableau 12. Indicateurs qualité pour la sous-traitance de radiopharmaceutiques. _	45
Tableau 13. Avancée de la cartographie des risques de l'activité de sous-traitance.	47
Tableau 14. Modèle de tarification pour l'établissement de la grille tarifaire. ____	54
Tableau 15. Situations d'annulations et de modifications de commande. _____	68

# Introduction

La médecine nucléaire est une spécialité médicale utilisant des médicaments radiopharmaceutiques (MRP) en sources non scellées (SNS) à des fins diagnostiques ou thérapeutiques (1). Elle ouvre également la voie de la « théranostique », récente approche de médecine personnalisée permettant d'utiliser un test diagnostique afin de prédire et suivre la réponse du patient à sa thérapie spécifique (2).

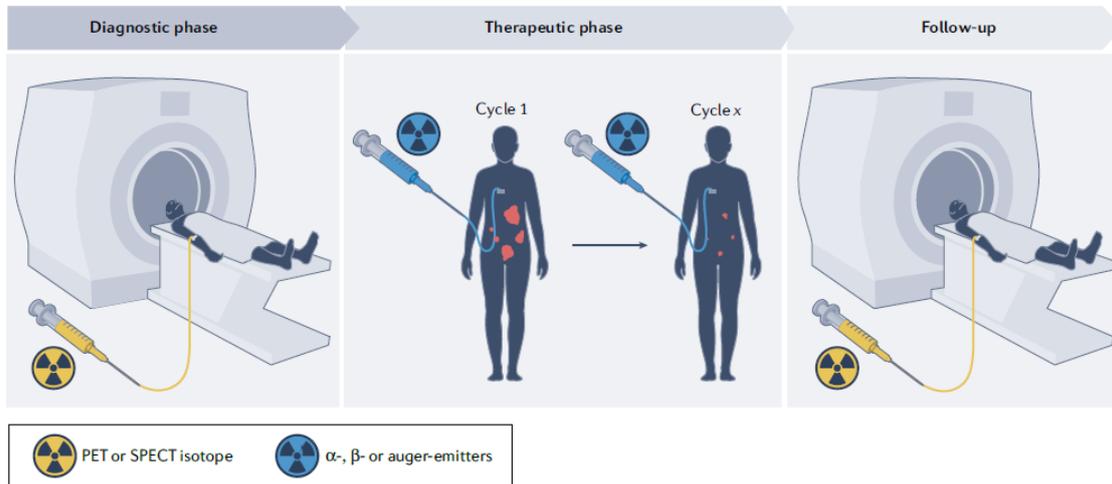


Figure 1. Approche théranostique (3).

Les MRP diffèrent des autres médicaments de par la présence de radionucléides liés (ou non) à un vecteur (4), entraînant des conséquences techniques et réglementaires dans leur usage. La diversité des radionucléides à usage médical et des vecteurs utilisés font que les MRP sont employés dans de nombreux domaines thérapeutiques.

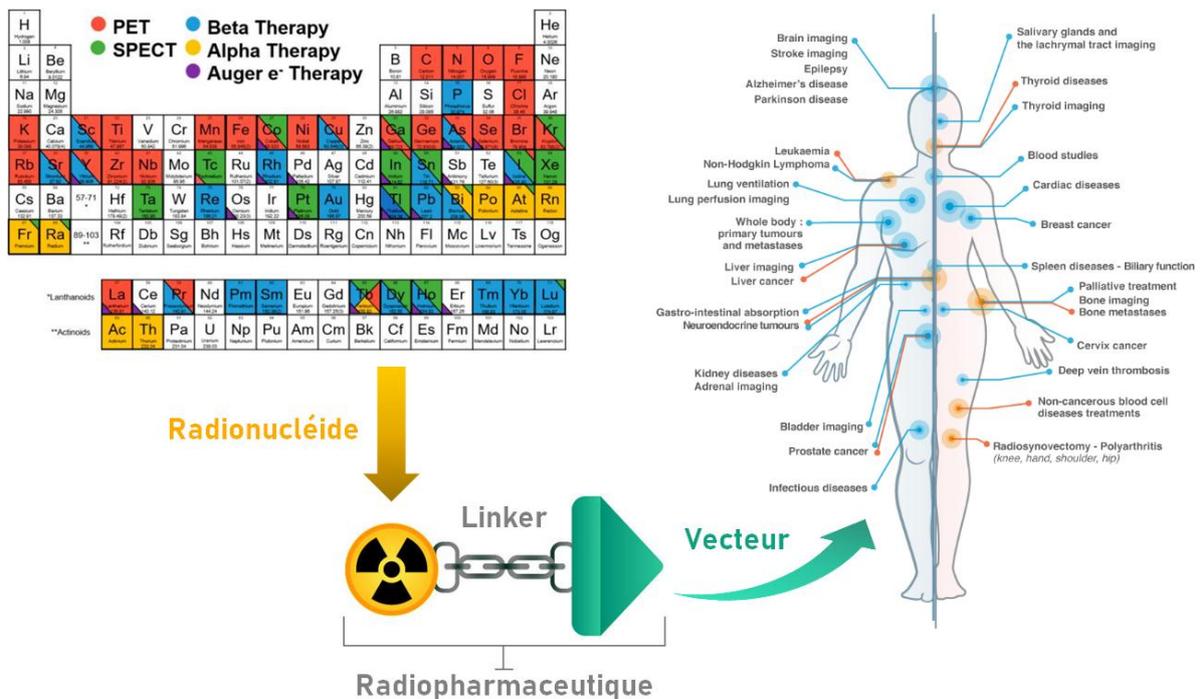


Figure 2. Structure d'un radiopharmaceutique (adapté de (5; 6; 7)).

## Spécificités liées aux radiopharmaceutiques

Sur le plan réglementaire, les MRP sont soumis à une double réglementation : celle de l'utilisation des radionucléides et celle du médicament depuis leur changement de statut par la directive européenne 89/343/CEE (8), intégrée au droit français (9).

Sur le plan technique, les radionucléides sont des atomes instables émettant de l'énergie après désintégration ou désexcitation pour retrouver un état de plus grande stabilité : c'est le phénomène de radioactivité. Ils sont caractérisés par la nature de leurs émissions et leur probabilité de désintégration qui se traduit dans la période radioactive, temps au bout duquel il ne restera que la moitié des radionucléides initiaux, les autres ayant subi la radioactivité. C'est la décroissance radioactive. L'utilisation de la radioactivité entraîne alors un enjeu de radioprotection du fait des émissions des radionucléides et un enjeu logistique du fait de leur décroissance.

CONTRAINTES	MEDICAMENT	RADIOACTIF
<b>REGLEMENTAIRES</b>	Code de la santé publique Normes / Bonnes pratiques	Code de la santé publique Code du travail Code de l'environnement
<b>MATERIELLES</b>	Zone à Atmosphère Contrôlée Contrôle analytique	Radioprotection (Homme/Environnement) Systèmes de mesure et de détection
<b>TECHNIQUES</b>	Pureté chimique Stabilité physico-chimique Stabilité microbiologique	Pureté radionucléidique Demi-vie physique (période) Méthodes de production
<b>ORGANISATIONNELLES</b>	Personnel qualifié / Démarche qualité / gestion de risque	

Tableau 1. Contraintes liées à la production de radiopharmaceutiques.

Ces différences et contraintes ont des conséquences dans l'usage des MRP (10).

Leur dose, infra-pharmacologique, n'est pas exprimée en unité de masse mais en unité de radioactivité, le Becquerel (Bq), complétée par une date et une heure de calibration. La décroissance des radionucléides à demi-vie courte peut apparenter certains MRP à des produits de faible stabilité, imposer qu'ils soient préparés extemporanément et peut obliger que leur libération soit effectuée avant la fin de contrôles exhaustifs.

A l'inverse, les radio-isotopes à longue demi-vie entraînent des conséquences en termes de radioprotection et de gestion des déchets.

Enfin, le diagnostic en médecine nucléaire nécessite l'utilisation de dispositifs d'imagerie médicale, comme les gamma-caméras ou caméra pour tomographie à émission de positons (TEP). Les contraintes liées à l'utilisation de ces dispositifs, comme le temps d'acquisition des images, entraîne également une contrainte dans l'utilisation des MRP.

## Production des radiopharmaceutiques

La production de MRP constitue une problématique singulière compte tenu des méthodes de production complexes des radionucléides médicaux et de leur décroissance. Ils peuvent être obtenus par filiation radioactive d'autres radionucléides ou par l'irradiation d'une cible en réacteur nucléaire ou en accélérateur de particules.

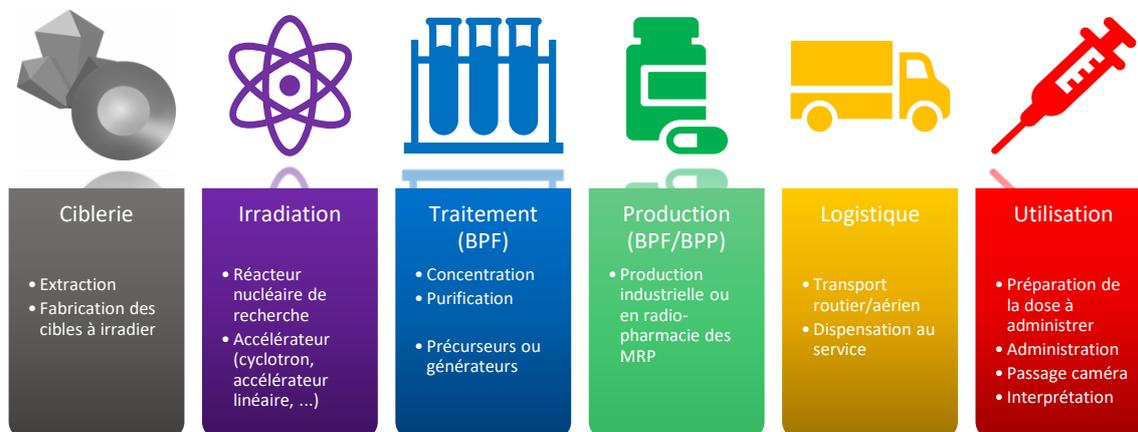


Figure 3. Chaîne d'approvisionnement des radiopharmaceutiques (adapté de (11)).

Ces méthodes de production complexes, potentiellement dépendantes d'infrastructures importantes, parfois en nombre limité, ainsi que d'autres facteurs (réglementaires, géopolitiques, économiques, environnementaux ...) peuvent entraîner une problématique d'approvisionnement. Cette dépendance se voit réduite par le déploiement croissant des cyclotrons, y compris en milieu hospitalier, ainsi que l'utilisation de générateurs, systèmes permettant d'obtenir sur demande un radionucléide par filiation radioactive (4). En parallèle, des recherches sont menées pour trouver de nouvelles voies de production plus optimales, plus accessibles et moins génératrices d'impuretés à demi-vie longue.

En pratique, si les MRP les plus utilisés ou disposant d'une demi-vie suffisamment longue sont produits à l'échelle industrielle pour être utilisés « prêts à l'emploi », la majeure partie est produite « sur site » généralement avec des spécialités fournies par les industriels et disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). Ce sont les trousse (composante non radioactive du MRP) à marquer avec un précurseur lors d'une étape de radiomarquage (4).

Produits de haute technicité, la production de MRP nécessite d'importantes ressources (humaines, matérielles, financières, organisationnelles...) afin de garantir leur qualité et satisfaire aux exigences réglementaires les concernant. L'importance de ces moyens, évoluant avec la réglementation, peut remettre en question l'existence d'une unité de production. La préparation de MRP au sein des établissements de santé est soumise aux mêmes exigences que la préparation de chimiothérapies qui a fait l'objet de recommandations de la Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO) dès 2012 invitant les établissements produisant moins de 5'000 préparations par an à étudier l'opportunité d'une sous-traitance (12).

Ces contraintes font que face à un besoin réel mais insuffisant pour justifier l'acquisition de moyens de production spécifiques à certains MRP ou l'existence d'une unité de production dédiée, la sous-traitance peut représenter une solution de choix.

Le projet de débiter une activité de sous-traitance de MRP au CHU de Lille a été impulsé par une demande de la plateforme de recherche préclinique Lille In vivo Imaging and Functional Exploration (LIIFE) de l'Université de Lille sur le site du CHU, par l'éventuelle opportunité de proposer une sous-traitance de MRP à une clinique vétérinaire disposant d'un plateau de médecine nucléaire vétérinaire. L'objectif à plus long terme est de pouvoir sous-traiter à d'autres services de médecine nucléaire.

L'objet de ce travail est de mettre en place les éléments réglementaires, techniques, organisationnels, financiers et de gestion de la qualité nécessaires au démarrage d'une activité de sous-traitance de MRP au CHU de Lille. Dans un premier temps sera exposé le contexte réglementaire entourant les MRP. La seconde partie développera l'organisation mise en place qui sera discutée en troisième partie, avant la conclusion.

## **Première partie - Contexte réglementaire**

### **1.1 Réglementation du nucléaire de proximité**

En France, l'Autorité de Sureté Nucléaire (ASN) a été créée suite à la loi n°2006-686 du 13 juin 2006 relative à la transparence et à la sécurité en matière nucléaire en tant qu'autorité administrative indépendante (13). Outre ses missions de réglementation et d'information, l'ASN est chargée du régime des autorisations (14) prévues dans le code de la santé publique (CSP) (15) et pour le transport des substances radioactives (TSR) (16). Toute nouvelle activité nucléaire fait l'objet d'une autorisation (ou d'une modification d'autorisation dans les mêmes modalités (17)). Le dossier d'autorisation détaille notamment la nature de l'activité, l'utilisation des sources et l'organisation de la radioprotection (18). L'ASN délivre son avis dans un délai de 6 mois après instruction du dossier d'autorisation, l'absence de réponse valant pour rejet de la demande (19).

#### **1.1.1 Radioprotection**

Établie dans le CSP, le code du travail et le code de l'environnement, la radioprotection est définie comme l'ensemble de règles visant à empêcher ou réduire les effets nocifs des rayonnements ionisants sur les personnes et l'environnement (20).

Mise en œuvre par une adaptation des locaux, de l'équipement, de la formation du personnel et de la gestion de risques, c'est l'un des points majeurs contrôlés par l'ASN.

Les évènements indésirables liés aux rayonnements ionisants doivent être déclarés à l'ASN (21; 22). Ces évènements, évènements significatifs en radioprotection (ESR) ou évènements liés au TSR (EST) font respectivement l'objet des guides n°11 et 31 publiés l'ASN et doivent être déclarés dans des délais respectifs de 2 et 4 jours ouvrés (23; 24). La déclaration de ces évènements est complétée par un compte rendu d'évènement significatif (CRES) à transmettre dans les 2 mois suivant la déclaration.

Des anomalies ne répondant pas aux critères de déclaration des EST peuvent faire l'objet d'une déclaration non obligatoire d'évènement intéressant la sureté des transports (EIT).

## **1.1.2 Nucléaire médical**

### **1.1.2.1 Service de médecine nucléaire**

Autorisée par l'Agence Régionale de Santé (ARS), la médecine nucléaire a vu son statut d'activité d'imagerie médicale évoluer vers le statut d'activité de soins à part entière depuis l'application du décret n° 2021-1930 du 30 décembre 2021 (25). Selon les actes réalisés, ils sont qualifiés de mention « A » ou « B », déterminant leurs conditions de fonctionnement (26).

C'est également une activité nucléaire autorisée par l'ASN (15). La demande d'autorisation ASN détaille pour la structure ses activités, ses moyens, les sources utilisées et son organisation (dont celle de la radioprotection du patient) (27).

Une fois autorisé, le service de médecine nucléaire peut s'approvisionner en MRP. Pour commander des sources non scellées, l'acquéreur doit transmettre à l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN) un formulaire de demande de radionucléides en sources non scellées (DFSNS) (28). Ces formulaires à remplir par l'acquéreur et le fournisseur pour chaque radionucléide, pour chaque utilisation définie par l'IRSN et sont valides pour une durée définie. Ils sont transmis par l'Unité d'Expertise des Sources de l'IRSN et sont préremplis avec les informations d'autorisation ASN du demandeur (numéro d'autorisation, seuil de détention, date de validité, code utilisation, radionucléide autorisé). Annuellement, les détenteurs de sources transmettent à l'IRSN un inventaire annuel de leurs sources radioactives (29).

### **1.1.2.2 Distribution de radionucléides médicaux**

La distribution de radionucléides médicaux est soumise à autorisation de l'ASN (15). Le dossier d'autorisation détaillant notamment la nature des mouvements et leur finalité est transmis à la Direction du transport et des sources de l'ASN (30).

Une fois autorisé, le fournisseur doit transmettre un bilan trimestriel de fournisseur de sources (BTFS) à l'IRSN au plus tard un mois après la fin du trimestre civil (29). Ses modalités de rendu sont définies dans un guide de l'IRSN (31).

### 1.1.3 Transport des substances radioactives

Les exigences de sûreté relatives au transport des matières dangereuses (TMD) sont définies dans Le Règlement type sur le transport des marchandises dangereuses de l'Organisation des Nations Unies (ONU) (32). Les matières radioactives représentent la classe 7 de ce règlement.

Les exigences spécifiques à cette classe sont définies dans le Règlement de transport de matières radioactives (Specific Safety Requirements – 6, ou SSR-6), élaboré par l'Agence Internationale de l'Énergie Atomique (AIEA) (33). Ces exigences de sûreté sont transposées dans des réglementations « modales » selon le mode de transport pour devenir juridiquement contraignantes.

Pour la voie routière, il s'agit de l'Accord relatif au transport international des marchandises dangereuses par route (ADR) (34), ratifié par la France en 1960 (35). Ce règlement s'applique au niveau national via l'arrêté TMD du 29 mai 2009 et concerne les voies routières, ferroviaires et fluviales (36). L'application de cet arrêté a fait l'objet d'une synthèse et de recommandations de la Société Française de Radiopharmacie (SoFRa) dans le contexte des produits radiopharmaceutiques (37).

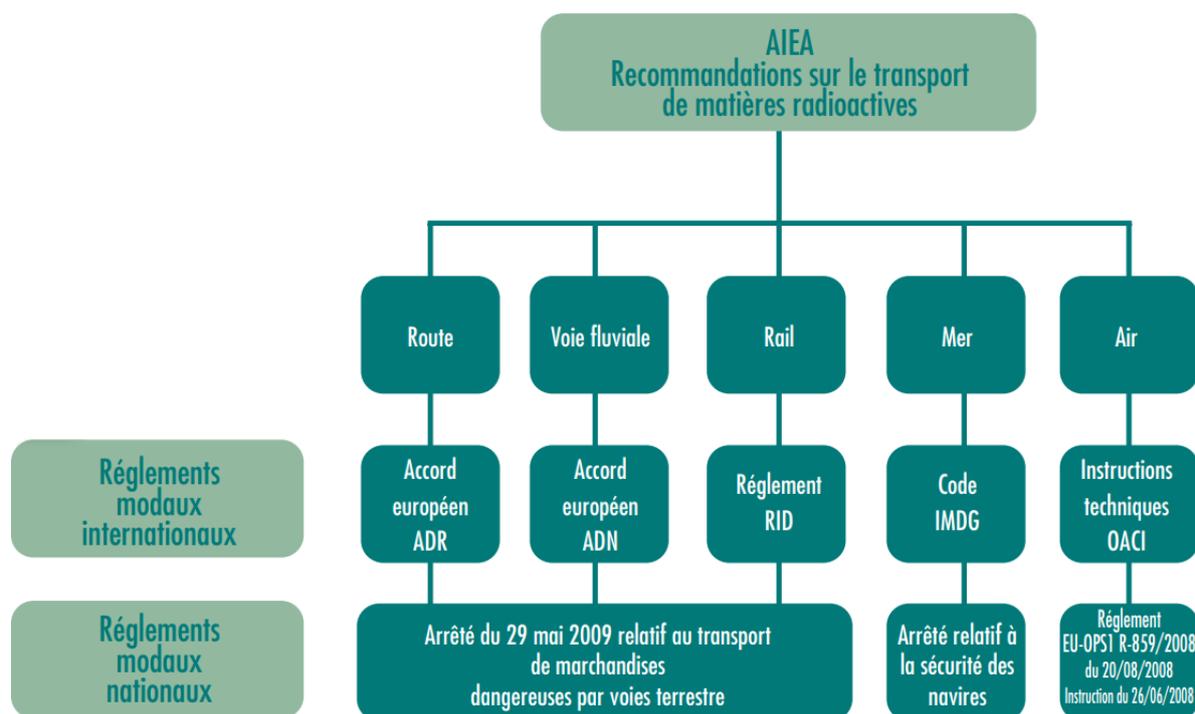


Figure 4. Réglementation applicable au transport de matières radioactives (38).

La réglementation du TSR s'applique dès lors que les valeurs des deux seuils d'exemption définies dans les tables 2.2.7.2.2.1 et 2.2.7.2.2.2 de l'ADR pour chaque radionucléide sont dépassées. Dans le cas contraire on parle de matières exemptées qui, en pratique, ne concerne pas les MRP avant décroissance (34).

### 1.1.3.1 Types de colis

La réglementation du TSR définit 5 types de colis (Excepté, Industriel, Type A, B, C). Dans le cadre des activités de médecine nucléaire, seuls les cas des colis exceptés et des colis de type A sont pertinents. Représentant 90% des colis au sein du TSR et ayant un profil de risque limité, ils ne nécessitent pas d'agrément ASN (39).

#### 1.1.3.1.1 Colis exceptés

Les colis exceptés permettent de transporter des substances radioactives de très faible activité. Ils représentent plus de la moitié des colis contenant des substances radioactives transportés annuellement (39).

<b>Débit de dose au contact (H)</b>	H ≤ 5 µSv/h
<b>Activité maximale autorisée</b>	Formes solides et gaz (sauf <sup>3</sup> H): 10 <sup>-3</sup> A <sub>2</sub>
	Formes liquides : 10 <sup>-4</sup> A <sub>2</sub>

Tableau 2. Colis exceptés : caractéristiques.

Les valeurs de A<sub>2</sub> sont définies pour chaque radionucléide dans le SSR6 (Section IV, Tableau 2) (33). La formule décrite au 2.2.7.2.2.4 de l'ADR (34) peut être utilisée dans le cas de mélange de radionucléides pour recalculer ce seuil d'exception.

$$x_m = \frac{1}{\sum_i \frac{f(i)}{X(i)}}$$

$x_m$ : limite d'activité pour un envoi excepté  
 $f(i)$ : fraction d'activité du radionucléide i  
 $X(i)$ : valeur de A<sub>2</sub> pour le radionucléide i

Équation 1. Limite d'exception dans le cas d'un mélange de radionucléides.

Trois désignations officielles de transport sont prévues pour les colis exceptés.

N° ONU	Désignation officielle de transport
UN 2910	Matières radioactives, quantités limitées en colis exceptés
UN 2911	Matières radioactives, appareils ou objets en colis exceptés
UN 2908	Matières radioactives, emballages vides comme colis excepté

Tableau 3. Colis exceptés : désignations officielles de transport et numéro ONU.

Pour les colis exceptés UN2910 ou UN2911, la marque « RADIOACTIVE » doit apparaître à l'ouverture du colis (ADR (34), 2.2.7.2.4.1.4).

### 1.1.3.1.2 Colis de type A

Les colis de type A, prévus pour le transport de faibles quantités de matières radioactives représentent le tiers des colis contenant des substances radioactives transportés annuellement. Ils sont classés en 3 catégories selon leur débit de dose au contact et leur indice de transport (IT), dixième du débit de dose ( $\mu\text{Sv/h}$ ) mesuré à 1m.

Catégorie	I	II	III
Débit de dose au contact (H)	$H \leq 5 \mu\text{Sv/h}$	$H \in ]5-50] \mu\text{Sv/h}$	$H \in ]0,5-2] \text{mSv/h}$
Indice de transport (IT)	0	$0 < IT < 1$	$1 < IT < 10$

Tableau 4. Colis de type A : caractéristiques.

Quatre désignations officielles de transport sont prévues pour les colis de type A, mais seule est pertinente dans le contexte des radiopharmaceutiques la désignation « Matières radioactives en colis de type A, qui ne sont pas sous forme spéciale, non fissiles ou fissiles exceptées », correspondant au numéro ONU UN2915 (34).

### 1.1.3.2 Défense en profondeur

La sureté du TSR est garantie par une approche de défense en profondeur basée sur plusieurs niveaux de protection, techniques ou organisationnels (39).

#### 1.1.3.2.1 Robustesse des colis

Les emballages des colis doivent répondre à des spécifications de robustesse selon leur type. La conformité des colis étant de la responsabilité de l'expéditeur, il dispose du dossier de sûreté du modèle de colis utilisé. Les colis exceptés sont également concernés, bien que les exigences soient moindres par rapport aux colis de type A. Le guide ASN n°7 relatif au transport à usage civil de substances radioactives sur la voie publique (40), le guide technique européen « Package Design Safety Reports for the Transport of Radioactive Material » (41) et le guide SSG-66 de l'AIEA (42) peuvent être utilisés dans le cadre de l'élaboration d'un rapport de sûreté d'un modèle de colis.

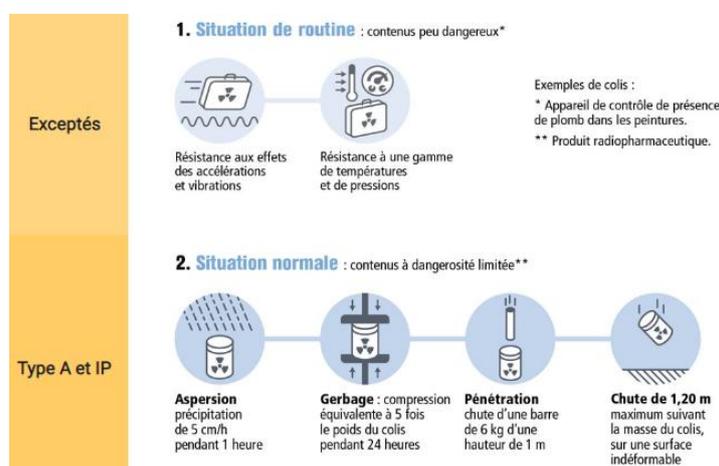


Figure 5. Robustesse des colis pour le transport de substances radioactives (43).

### 1.1.3.2.2 Fiabilité des opérations de transport

#### 1.1.3.2.2.1 Étiquetage

Conformément aux dispositions de l'ADR (5.2.2.1.11) (34), l'étiquetage des colis de type A fait notamment figurer un trisecteur radioactif, la catégorie du colis, le radionucléide contenu, l'activité maximale transportée et l'IT. Ces étiquettes sont à apposer sur deux faces opposées du colis (34). Un modèle d'étiquette est proposé pour les colis exceptés où seul le numéro UN est exigé (44).

Colis excepté	Colis de type A		
	I	II	III
	 Etiquette 7A	 Etiquette 7B	 Etiquette 7C

Tableau 5. Étiquetage des colis de classe 7.

#### 1.1.3.2.2.2 Documents de transport

La réglementation du TSR prévoit que les colis sont accompagnés de documents de transport. Les colis de type A doivent inclure une déclaration d'expédition de matières radioactives (DEMR) dont le contenu est défini dans l'ADR (5.4.1) (34) :

- Numéro UN et la désignation officielle de transport classe 7
- Nombre et description des colis
- Nom et adresse de l'expéditeur et du destinataire
- Nom des produits radioactifs, leur état physico-chimique
- Activité maximale du contenu
- Catégorie des colis (I – Blanche ; II – Jaune ; III – Jaune), indice de transport
- Engagement signé de l'expéditeur

La DEMR doit être conservée au minimum 3 mois (ADR, 5.4.4.1).

Pour les colis exceptés, elle se résume au numéro UN, la désignation officielle de transport, le nom et l'adresse de l'expéditeur et du destinataire (34).

#### 1.1.3.2.3 Acteurs du transport de substances radioactives

Différents acteurs prennent part au TSR, leurs responsabilités sont clairement définies. Ils gèrent l'assurance qualité (procédures, enregistrement des opérations de contrôle, registre des expéditions/retours des sources radioactives) entourant les opérations de transport dont ils sont responsables (37; 45).

#### **1.1.3.2.3.1 Expéditeur**

L'expéditeur est responsable de la sûreté du colis, à ce titre il effectue plusieurs contrôles avant expédition. Il vérifie la conformité réglementaire du colis, son intégrité et son absence de contamination surfacique dont les valeurs seuils sont définies dans l'ADR (4.1.9.1.2) (34) selon le type d'émetteur (34). Enfin il remet au transporteur un protocole de sécurité comportant les informations définies dans le code du travail, notamment les consignes de sécurité et les modalités entourant les opérations de chargement/déchargement (46).

#### **1.1.3.2.3.2 Transporteur**

Le transporteur est responsable de l'acheminement du colis. Il est déclaré auprès de l'ASN et complète le protocole de sécurité pour les opérations le concernant (47).

Le conducteur du véhicule doit avoir une formation spécialisée « Classe 7 » en cours de validité et dispose de consignes précisant les coordonnées téléphoniques des services de secours, gendarmerie, transporteur, expéditeur et destinataire (Arrêté TMD (36), Annexe 1, 2.6.2). Le véhicule dispose d'un équipement et d'une assurance spécifique au TSR. Un placardage approprié au type de danger est apposé sur les deux côtés du véhicule ainsi qu'à l'arrière du véhicule avec une plaque orange affichant le code Kemler (numéro d'identification du danger ADR) et code matière (UN). La somme des IT des colis transportés ne doit pas excéder 50 (34).

#### **1.1.3.2.3.3 Conseiller Sécurité Transports**

Toute entreprise réalisant des opérations de TSR (emballage, chargement, remplissage, acheminement, déchargement) nécessite le concours d'un Conseiller à la Sécurité des Transport (CST) classe 7 (Arrêté TMD (36), Article 6). Celui-ci peut être interne ou externe à l'entreprise et ses missions sont définies dans l'ADR (1.8.3) (34). Il a notamment un rôle de conseil et d'audit concernant les opérations de transport. Certains cas cependant peuvent exempter l'entreprise du besoin d'un CST, comme celui du cas du chargement/déchargement dans les établissements de santé si le fournisseur dispose d'un CST interne à sa société (34).

#### **1.1.3.2.3.4 Destinataire**

Le destinataire est responsable de l'étape de réception et a l'obligation d'effectuer sans délai les contrôles obligatoires prescrits dans l'ADR (1.4.2.3.1). Ces contrôles sont analogues aux contrôles réalisés avant expédition (conformité, intégrité et non-contamination du colis) (34).

## **1.2 Réglementation pharmaceutique**

### **1.2.1 Radiopharmacie**

Les services de médecine nucléaire de type « B » doivent disposer d'une Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) (26) pour assurer leur besoin pharmaceutique. Celle-ci peut avoir une activité de préparation de MRP dans une radiopharmacie (48) ou confier la préparation des MRP à un établissement pharmaceutique (49) ou à une PUI autorisée dans le cadre d'une coopération. La préparation de MRP fait partie des activités des PUI comportant des risques particuliers, la soumettant à autorisation de l'ARS (50).

La demande d'autorisation de préparation de MRP complète l'autorisation de la PUI et est formalisée dans un dossier technique dont un modèle est mis à disposition par l'ARS Île-de-France (51). Ce dossier détaille la demande, l'activité de la radiopharmacie ainsi que les moyens dont elle dispose (personnel, locaux, équipements, systèmes d'information, son fonctionnement et sa gestion de la qualité).

Le référentiel d'évaluation des demandes d'autorisation de PUI publié par la section H de l'Ordre national des pharmaciens (ONP) répertorie les éléments d'évaluation pris en compte par l'ARS dans sa prise de décision (52). La décision d'autorisation est rendue après avis de l'ARS dans un délai de 4 mois et du conseil central compétent de l'ONP (dans un délai de 3 mois) (53; 54). Cette autorisation est délivrée par le directeur de l'ARS pour une durée de 7 ans (55).

### **1.2.2 Bonnes pratiques de préparation**

La préparation hospitalière de médicaments est réalisée en accord avec les bonnes pratiques de préparation (BPP), référentiel opposable publiée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) garantissant la qualité des préparations pharmaceutiques réalisées par les PUI (56).

La nouvelle version des BPP est entrée en vigueur depuis le 20 Septembre 2023 (57). La ligne directrice 4 (LD4) des BPP définit les recommandations spécifiques aux MRP.

D'autres référentiels peuvent être mis à contribution comme le « PIC/S guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments » (58), ou plus spécifiquement le guide « Current Good Radiopharmacy Practices » (cGRPP) de l'European Association of Nuclear Medicine (EANM) (59) ou le chapitre 5.19 de la pharmacopée européenne sur la préparation extemporanée de radiopharmaceutiques (60).

### **1.2.2.1 Personnel**

La radiopharmacie et ses activités sont placées sous la responsabilité technique d'un pharmacien titulaire du diplôme d'études spécialisées de pharmacie hospitalière option radiopharmacie (anciennement diplôme d'études spécialisées complémentaires de radiopharmacie et de radiobiologie), ou radiopharmacien (61) par délégation écrite du gérant de la PUI (BPP (57), LD4, 50.). Son concours est obligatoire pour les services de médecine nucléaire de mention « A » et sa présence sur site obligatoire pour les services de mention « B ».

Il peut se faire seconder par des préparateurs en pharmacie hospitalière (PPH) (62) ou d'autres catégories de personnels spécialisés comme les manipulateurs en électroradiologie médicale (MERM) (63) sur lesquels il dispose d'une autorité technique. Ceux-ci bénéficient d'une formation initiale et continue en radiopharmacie et en radioprotection (64).

### **1.2.2.2 Locaux et équipements**

La radiopharmacie nécessite des locaux et des équipements spécifiques pour garantir la qualité pharmaceutique des préparations ainsi que la protection du personnel et de l'environnement par l'emploi d'équipements de protection individuel (EPI) et collectifs (EPC). Ces exigences sont définies dans les BPP (57) et par l'ASN (65).

Les MRP sont pour la plupart des médicaments injectables réalisés par préparation aseptique ou par filtration stérilisante. Leur préparation est donc soumise aux lignes directrices des BPP relatives à la préparation de médicaments stériles (LD1). Pour satisfaire à ces recommandations, la préparation est réalisée dans une zone à atmosphère contrôlée (ZAC). Le maintien de la qualité de l'atmosphère repose notamment sur une centrale de traitement d'air (CTA), assurant la filtration de l'air ainsi que le maintien de la température, de l'hygrométrie et des cascades de pression définies entre les différentes zones de la ZAC. La qualification des équipements et des locaux de la radiopharmacie sont sous la responsabilité du radiopharmacien.

### **1.2.2.3 Dossier de préparation**

La faisabilité d'une préparation est formalisée dans un dossier de préparation pharmaceutique conservé 5 ans après péremption du dernier lot de préparation produit (BPP (57), 4.47). Celui-ci atteste la décision du pharmacien responsable d'entreprendre la préparation, décision justifiée dans les trois parties du dossier détaillant la validité technico-réglementaire de la préparation, ses caractéristiques et procédé de préparation ainsi que contrôles et assurance qualité mise en place. Selon l'aide à l'analyse de risque décrite dans l'annexe 3 des BPP (57) pour la constitution du dossier de préparation, les MRP sont des préparations de catégorie 3 (risque élevé), notamment du fait qu'elles sont, dans la plupart des cas destinée à une voie d'administration parentérale.

### **1.2.2.4 Analyse pharmaceutique de la préparation**

L'analyse pharmaceutique est intégrante à l'évaluation du risque de la préparation pharmaceutique (BPP (57), 1.12). L'analyse pharmaceutique clinique peut-être déléguée au pharmacien responsable de l'établissement sous-traitant, l'établissement prestataire restant responsable de la validation pharmaceutique technico-réglementaire.

### **1.2.2.5 Contrôles**

Les contrôles, formalisés dans le dossier de préparation, sont à effectuer sur chaque lot de préparation. Ils concernent les matières premières à usage pharmaceutique (MPUP), les préparations terminées ainsi que les conditions de réalisation des préparations. Les modalités de contrôle des MPUP font l'objet de recommandations dans les BPP (57) ainsi que d'un logigramme (66) et d'un tableau récapitulatif (67) mis à disposition par l'ANSM. Ce sont les troussees froides et les précurseurs radioactifs qui constituent les MPUP des MRP. Les contrôles à effectuer sont adaptés selon la préparation et des contrôles spécifiques existent pour les MRP : pureté radionucléidique et contrôle d'impuretés métalliques pour le précurseur, pureté radiochimique pour les préparations terminées. Ils sont issus des monographies des pharmacopées européenne et française ainsi que dans leur Résumé des Caractéristiques Produit (RCP). D'autres contrôles peuvent être réalisés si leur pertinence est documentée. Pour les produits à faible stabilité ou MRP à demi-vie courte, un essai de stérilité ne peut être réalisé sur la préparation avant libération du lot. C'est donc la gestion du risque de contamination microbiologique qui assure la qualité microbiologique de la préparation.

Le conditionnement et l'étiquetage de la préparation font également l'objet de contrôles. Les modalités concernant l'étiquetage des préparations sont définies dans le décret n° 2012-1201 du 29 octobre 2012 relatif à l'étiquetage des préparations et d'autres produits pharmaceutiques (68). Des recommandations, logigrammes (selon le type de préparation et son emploi) et des modèles d'étiquettes sont mis à disposition par l'ANSM pour l'étiquetage des préparations (69). Concernant les préparations radiopharmaceutiques, les mentions minimales pour leur étiquetage sont définies dans les BPP (LD4, 87) (57).

#### **1.2.2.6 Libération – Dossier de lot**

La libération de la préparation pharmaceutique est formalisée dans un dossier de lot à constituer pour chaque lot de préparation réalisé. Celui-ci atteste la décision du pharmacien responsable de libérer le lot de préparation, décision justifiée dans les cinq parties du dossier détaillant les enregistrements relatifs à la préparation, son conditionnement, son contrôle, sa libération ainsi que les non-conformités.

Ce dossier est conservé un an après la péremption du dernier lot concerné (10 ans si ce dossier est utilisé dans la traçabilité du registre des préparations) (BPP (57), 4.47).

#### **1.2.2.7 Transport des produits de santé**

Le pharmacien est responsable du transport des produits de santé, opération qu'il peut déléguer à un service interne ou externe dans des modalités définies. Les mesures nécessaires sont mises en œuvre pour garantir la qualité du médicament. Les conditions de transport (durée, température, hygiène) ne doivent pas affecter la stabilité et la stérilité des produits, ainsi les envois sont effectués dans un emballage adéquat et sécurisés par un système de fermeture appropriée pour prévenir des actes de malveillance. La conformité de l'étape de transport est également permise par sa traçabilité (horodatage, signature, enregistrement des contrôles à expédition et réception) (52; 57; 70).

Des référentiels peuvent être utilisés concernant le transport des produits de santé, comme les Bonnes Pratiques de Fabrication (71), opposables aux établissements pharmaceutiques ou les Recommandations de bonnes pratiques appliquées au transport des produits de santé publiées par l'ONP (72) et se basant sur les Bonnes Pratiques de Distribution en Gros publiées par l'ANSM (73).

### 1.2.2.8 Sous-traitance radiopharmaceutique

Une PUI peut établir une coopération avec une autre PUI (74). Les modalités de ces coopérations sont définies dans le chapitre 7 des BPP (57), dédié à la sous-traitance. Celle-ci est définie comme étant l'« Exécution par un tiers dénommé le sous-traitant, d'une opération ou d'une vérification pour le compte du donneur d'ordre (DO), dans le cadre d'un contrat écrit. ». Le prestataire est défini comme un établissement en capacité d'effectuer de manière satisfaisante le travail confié par le DO, défini comme responsable de la dispensation. Le périmètre de la sous-traitance est envisageable pour l'ensemble des opérations de préparation (incluant le conditionnement), le contrôle des MPUP ou des préparations terminées ainsi que le transport. Des recommandations sont présentes dans les BPP pour chacun de ces cas ainsi que pour l'établissement du contrat où sont précisés les processus de la sous-traitance ainsi que la responsabilité de chaque partie (57).

L'existence de coopérations ou projets de coopérations est également demandée dans le dossier ARS d'autorisation de préparation de MRP. Le cas échéant, la copie des autorisations de l'ASN du DO à détenir et utiliser des sources de rayonnements ionisants à des fins de médecine nucléaire ainsi que la copie du prestataire à distribuer des sources de rayonnements ionisants et des produits en contenant sont à joindre (51). La mise en place d'une activité de sous-traitance à d'autres établissements dans une radiopharmacie autorisée fait l'objet d'une modification substantielle de l'autorisation initiale de la PUI (75). Le référentiel PUI détaille spécifiquement les éléments d'évaluation attendus dans le cadre d'une sous-traitance de MRP (52).

5.5.6.1	Convention de sous-traitance rédigée et signée par les deux parties
5.5.6.2	Copie autorisation ASN du site du donneur d'ordre
5.5.6.3	Copie autorisation ASN du site du prestataire
5.5.6.4	Copie autorisation ASN pour transport des préparations
5.5.6.5	Audit du prestataire par le donneur d'ordre
5.5.6.6	Copie de l'autorisation ARS de préparation des MRP par le prestataire
5.5.6.7	Préparations réalisées (aspects qualitatifs et quantitatifs)
5.5.6.8	Moyens en personnel adaptés à l'activité supplémentaire générée par la sous-traitance
5.5.6.9	Moyens en locaux adaptés à l'activité supplémentaire générée par la sous-traitance
5.5.6.10	Moyens en équipements de préparation adaptés à l'activité supplémentaire générée par la sous-traitance
5.5.6.11	Moyens en équipements de contrôle adaptés à l'activité supplémentaire générée par la sous-traitance
5.5.6.12	Le donneur d'ordre a communication du certificat de libération avant administration du radiopharmaceutique

Tableau 6. Éléments d'évaluation pour la sous-traitance de radiopharmaceutiques.

### **1.2.3 Vigilances sanitaires**

Les médicaments et préparations sont soumis à la pharmacovigilance (76). Depuis Mars 2017, le « Portail unique des vigilances », prévu par la loi de Modernisation de notre Système de Santé et géré par le Ministère de la Santé et de la Prévention a été lancé pour simplifier le processus déclaratif des évènements indésirables associés aux soins (EIAS). Selon la nature de l'évènement indésirable, le portail permet sa déclaration ou redirige vers le service adapté (77).

Le portail Téléservices de l'ASN est intégré au portail des vigilances et l'évènement indésirable déclaré est également redirigé vers l'ARS et/ou l'ANSM si nécessaire (39).

Selon les cas, d'autres vigilances peuvent également s'appliquer comme la matériovigilance. De plus, peuvent être déclarés à l'ANSM toute erreur médicamenteuse ou défaut qualité d'un médicament, qu'un évènement indésirable soit survenu ou non (78).

## **Deuxième partie - Mise en place organisationnelle**

### **2.1 Processus management**

Plusieurs bases de réflexion ont été mises à contribution pour la mise en place organisationnelle de la sous-traitance de MRP.

- Le guide de mise en place d'une coopération entre PUI pour la préparation des médicaments anticancéreux stériles de l'ARS Île-de-France qui détaille les étapes d'études d'opportunité, de conduite de projet en abordant les points essentiels à prendre en compte et met à disposition un contrat type pour la mise en place d'une coopération (79).
- L'activité de sous-traitance de l'Unité de Préparation Centralisée de Chimiothérapies du CHU de Lille.
- Une convention de sous-traitance de radiopharmaceutiques où le CHU de Lille représentait le DO.

#### **2.1.1 Management stratégique**

##### **2.1.1.1 Gouvernance**

Les acteurs et interlocuteurs pour la mise en place de la sous-traitance ont été identifiés en début de projet.

<b>Comité de pilotage</b>	Pharmacie à Usage Intérieur: Gérant ; Radiopharmaciens Pôle Imagerie: Chef de service de Médecine Nucléaire Pôle Santé Publique, Pharmacologie et Pharmacie : cadre gestionnaire Direction qualité, risques, expérience patient: Conseiller en Radioprotection Direction du Contrôle de Gestion : Contrôleur de gestion Direction des ressources numériques et du système d'information (DRN) Département des ressources financières
<b>Chefs de projet</b>	Pharmacie à Usage Intérieur: Radiopharmaciens ; Interne
<b>Équipe projet</b>	Pharmacie à Usage Intérieur: Radiopharmaciens ; Interne ; Préparateurs Direction qualité, risques, expérience patient: Conseiller en Radioprotection Membres extérieurs : Donneur d'ordre potentiel
<b>Interlocuteurs</b>	ARS ; ASN ; IRSN ; ANSM Conseiller Sécurité Transport externe Transporteur

Tableau 7. Gouvernance du projet de sous-traitance de radiopharmaceutiques.

### 2.1.1.2 Approche processus

En se basant sur l'approche processus définie dans la norme ISO 9001:2015 (80), l'activité de sous-traitance s'insère dans la cartographie processus de la radiopharmacie, révisée et validée avec les radiopharmaciens.

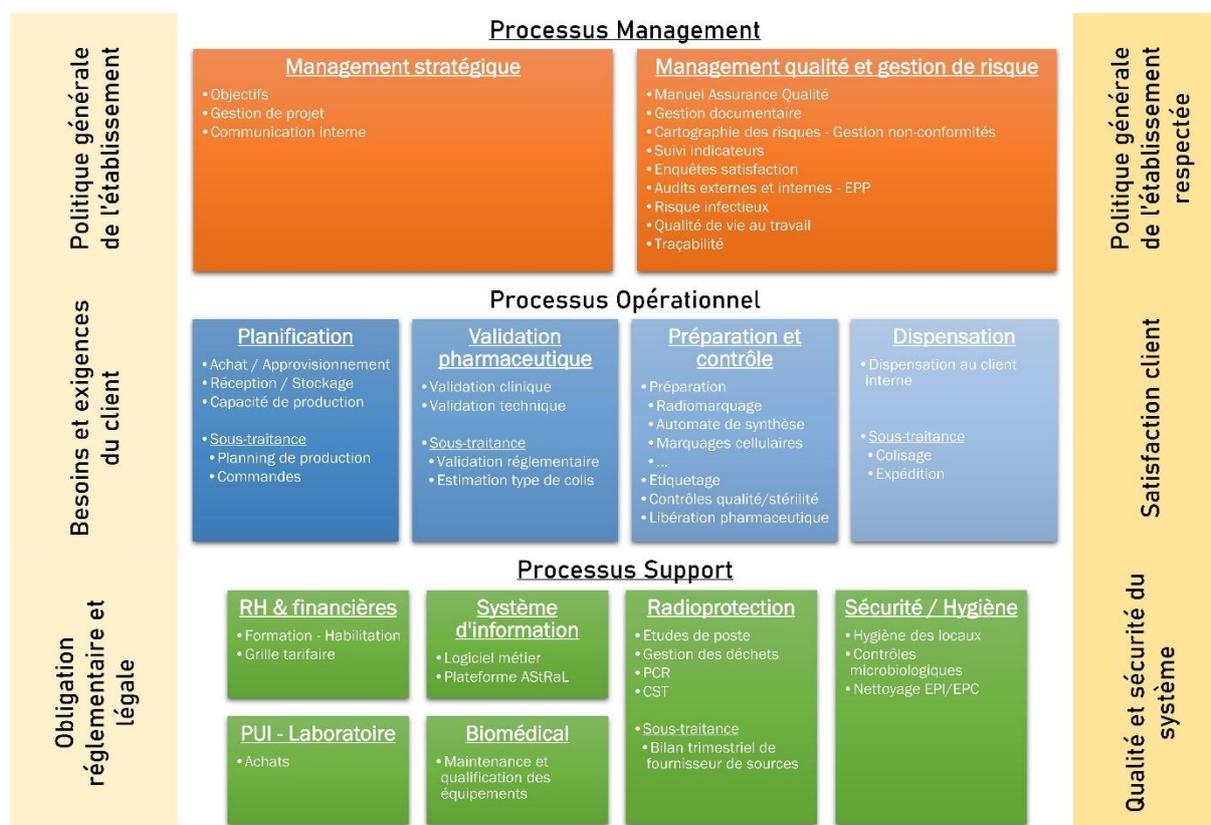


Figure 6. Cartographie processus de la radiopharmacie.

### 2.1.1.3 Analyse de faisabilité

Avant établissement d'une convention, la sous-traitance pour un nouveau DO fait l'objet d'une étude de faisabilité visant à évaluer son besoin ainsi que la capacité du prestataire à y répondre. L'ARS a mis à disposition, en plus du guide de mise en place de coopération, un outil d'analyse médico-économique pour les unités de production de chimiothérapies ainsi qu'un outil d'analyse d'opportunité évaluant l'opportunité d'un partenariat (81). Bien que pouvant servir d'aide méthodologique, ces outils étant étudiés pour les unités de production de chimiothérapies, ils ne peuvent être utilisés directement pour une application en radiopharmacie compte tenu des différences entre les deux activités, notamment en termes de volume de production.

### **2.1.1.3.1 Donneur d'ordre**

L'évaluation du besoin du DO est réalisée au moyen d'une fiche d'évaluation du besoin (Annexe 1). Celle-ci est à remplir pour tout nouveau DO potentiel ou tout DO dont le besoin est amené à évoluer. Une fiche de renseignements (Annexe 2) ainsi que l'autorisation ASN du DO sont également demandées. Sur celle-ci figure la date de validité de l'autorisation ainsi que les seuils de détention pour chaque radionucléide autorisé. Ces informations sont reprises pour analyser la faisabilité des demandes puis servir dans leur traitement en cas d'établissement de convention.

Le projet de mettre en place une activité de sous-traitance de MRP a débuté avec une demande de l'unité de recherche LIIFE de l'université de Lille. Cet établissement n'étant pas une PUI et leur utilisation de MRP étant préclinique, des discussions sur l'autorisation de cette sous-traitance ont été débutées avec l'ARS. La direction des transports et des sources de l'ASN a défini que nous pouvions dans ce cas précis effectuer une cession de sources. Seule une modification de l'autorisation actuelle du service de médecine nucléaire de l'hôpital Roger Salengro est alors nécessaire. Cette modification porte sur les moyens mis en œuvre concernant la gestion des sources cédées ainsi que sur les changements relatifs à la radioprotection (exposition individuelle, équipements utilisés). Cette modification d'autorisation donnant lieu à une nouvelle demande d'autorisation (17) a été transmise à l'ASN et est en attente d'acceptation. Cependant la cession de sources doit être opérée dans le cadre de certaines limites. Elle n'est possible que pour un seul client, avec une finalité d'utilisation définie, pour une fréquence de cession d'une source mensuelle au maximum et dans une période convenue. Ces critères sont très restrictifs mais peuvent permettre de répondre temporairement à la demande de notre DO en attendant de pouvoir effectuer une distribution de sources.

### 2.1.1.3.1.1 Zone de chalandise

La durée du transport est un critère déterminant pour la considération d'une sous-traitance de MRP. Les MRP étant soumis à la décroissance radioactive, la durée de transport conditionne l'heure de préparation des MRP, l'activité à préparer et peut également avoir une répercussion les modalités du transport. Nous avons choisi les marges suivantes pour la production : un temps de colisage estimé à 15 minutes, l'arrivée du transporteur intervenant 15 minutes avant la première heure de calibration des produits du colis sur le site du DO et une marge de production de 10% supplémentaire. En prenant en compte ces paramètres, les marges de production en fonction la durée du transport au DO ont été calculées.

Temps de trajet (min)	68Ga (Période: 68min.)	18F (Période: 110min.)	99mTc (Période: 6h)
15	174%	146%	120%
30	203%	161%	123%
45	236%	176%	127%
60	275%	194%	131%
90	374%	234%	139%
120	507%	283%	147%
180	936%	413%	165%
240	1724%	603%	185%

Tableau 8. Marge de production en fonction du temps de transport nécessaire.

En effectuant le calcul inverse, nous pouvons également déterminer une zone de chalandise pour une marge d'activité à produire de 200% de l'activité initiale (dans le cas où une seule heure de calibration pour un colis est à prendre en compte).

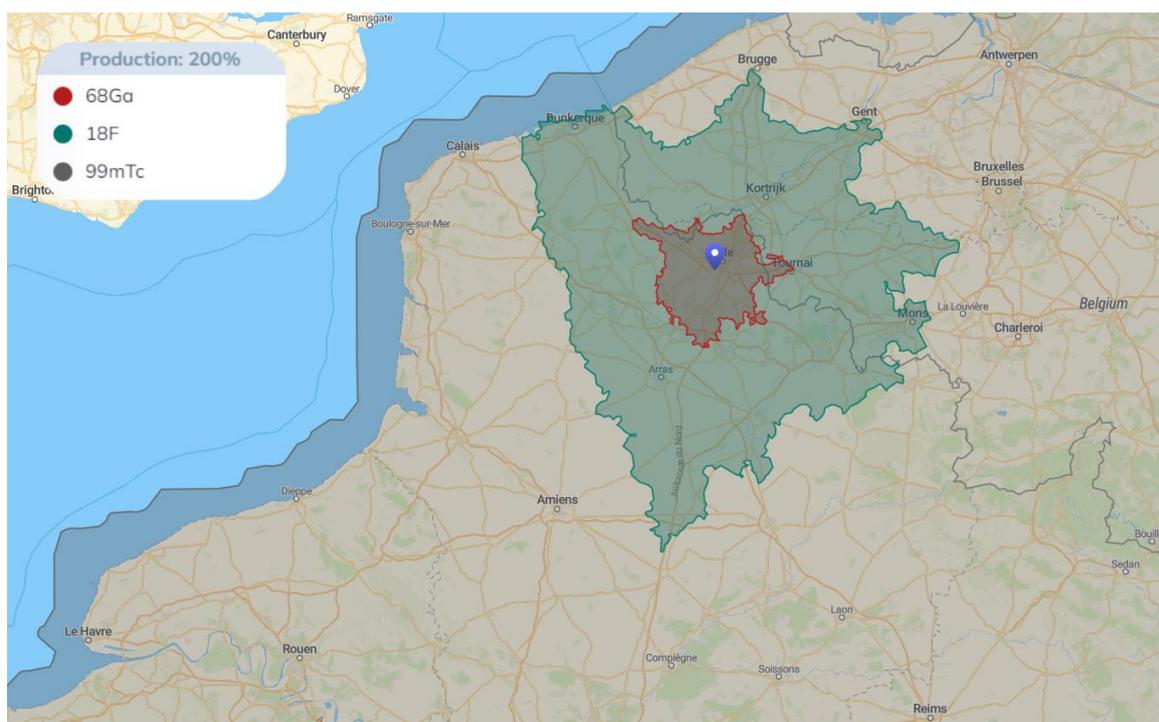


Figure 7. Zone de chalandise pour une activité maximale à produire de 200%.

### 2.1.1.3.2 Prestataire

#### 2.1.1.3.2.1 Ressources humaines

Une analyse pour déterminer le besoin en ressources humaines (RH) supplémentaire nécessaire pour l'activité de sous-traitance est effectuée après chaque réception d'une fiche d'évaluation des besoins (pour une nouvelle convention ou pour un changement d'activité d'un donneur d'ordre établi).

Une estimation des ressources en personnel nécessaire pour répondre à l'activité supplémentaire liée à sous-traitance a été faite. Celle-ci est de 0,2 équivalent temps-plein (ETP) supplémentaire de radiopharmacien et 0,3 ETP supplémentaire de PPH.

#### 2.1.1.3.2.2 Équipements

Chaque analyse de faisabilité réévalue également le besoin en équipements. Pour la mise en place de l'activité de sous-traitance, des besoins spécifiques en équipements ont été identifiés. Ils concernent principalement le transport en caisse de type A. Deux fournisseurs en dispositifs de transport blindés ont été sollicités avec une demande de devis. Les deux fournisseurs disposent de solutions permettant le transport dans un contenant blindé individuel de flacons (incluant protège-flacon et caisse de transport), l'un d'eux propose également une solution pour le transport de seringues préremplies. Nous avons privilégié cette solution compte tenu du besoin de notre DO potentiel.

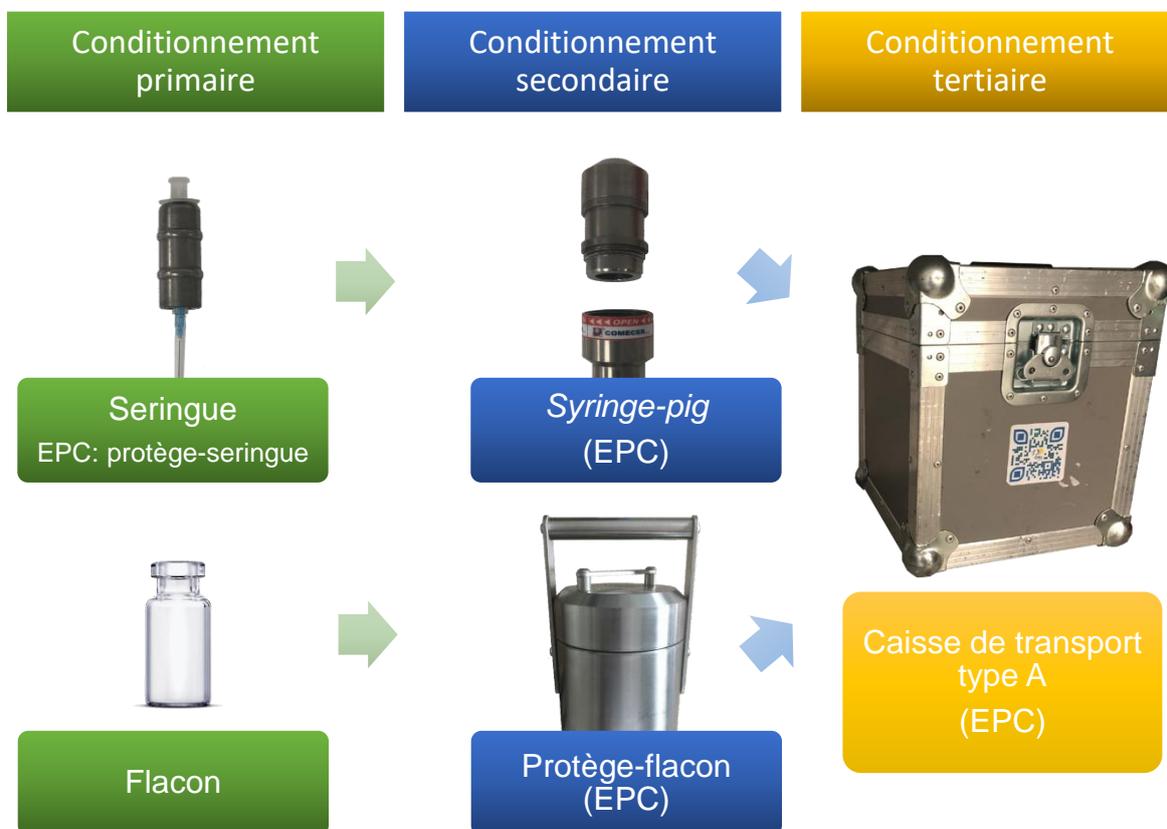


Figure 8. Dispositifs de conditionnement des radiopharmaceutiques.

Les points d'attention à prendre en compte sont surtout les caractéristiques du blindage de ces dispositifs et leur compatibilité avec les dispositifs utilisés en radiopharmacie. Étant classés comme EPC, leur marquage CE (Conformité Européenne) n'est pas obligatoire. Ces éléments de conditionnement sont prévus pour être retournés au CHU de Lille après réception par le DO.

L'acquisition d'une étiqueteuse, d'une imprimante dédiée ainsi qu'un verrou à code reprogrammable pour le verrouillage de la caisse de transport a également été demandée.

#### **2.1.1.3.2.3 Locaux**

Pour l'activité de sous-traitance, aucun moyen supplémentaire en locaux n'a été identifié. Des travaux réalisés indépendamment de la mise en place de la sous-traitance ont permis un agrandissement du local logistique où une zone d'enlèvement des colis pour la sous-traitance a été clairement identifiée.

#### **2.1.1.4 Livret de la sous-traitance**

Le livret de la sous-traitance est élaboré à partir des préparations déjà réalisées par l'unité et des demandes des DO. Un dossier interne est constitué pour chaque préparation.

<b>Document</b>	<b>Utilisation</b>
Dossier pharmaceutique de préparation	Bonnes pratiques de préparation
Annexe autorisation ASN	Autorisation ASN de distribution
Fiche produit interne	Traitement des commandes
Notice produit / Annexe III du dossier d'AMM	Document de transport
Consignes de sécurité (radioprotection)	Document de transport

Tableau 9. Dossier interne de préparation radiopharmaceutique sous-traitée.

En plus des informations de tarification, les modalités de commande de chaque produit sont complétées par des délais limites de commande et d'annulation (en jours et heures ouvrées) ainsi que d'un ou plusieurs statuts.

Statut	Définition	Planning de production	Limite de commande	Limite d'annulation
<b>Aucun</b>	Modalités classiques	Non applicable	J-1, 12h00	H-3
<b>Hors-stock</b>	Commande spécifique nécessaire	Non applicable	Délai spécifique	Délai spécifique
<b>Contingenté</b>	Concurrence client interne	Commande restreinte	J-1, 12h00	H-3

Tableau 10. Statuts des préparations sous-traitées.

Les préparations dites « hors-stock », pour des besoins ponctuels, nécessitent un approvisionnement spécifique. Les délais de commande et d'annulation sont modifiés en regard des délais d'approvisionnement des produits nécessaires à la préparation.

Les préparations « contingentées » sont les préparations pour lesquelles un risque de tension d'approvisionnement pour le client interne (service de médecine nucléaire de l'hôpital Roger Salengro) est défini. Pour ces préparations, les commandes sont restreintes à un planning de production mis à jour par le prestataire.

Un produit peut être amené à devenir contingenté (tension d'approvisionnement, sous-calibration, tension RH...) ou à ne plus l'être selon évolution de la situation ; le cas échéant, une communication est transmise au DO.

#### **2.1.1.4.1 Demandes de référencement**

Le DO peut initier une demande de nouvelle préparation qui sera étudiée par la radiopharmacie. En cas d'acceptation, la radiopharmacie constitue le dossier interne de préparation (dont le dossier pharmaceutique de préparation) et transmet à l'ASN une nouvelle annexe au dossier de distribution pour la nouvelle préparation.

Le DO peut également faire une demande de conditionnement primaire spécifique. Les points d'attention à prendre en compte sont alors notamment la compatibilité de ces dispositifs médicaux avec la préparation, avec les dispositifs de transport et l'absence d'écart significatif de mesure à l'activimètre pouvant être causée par la géométrie du dispositif médical.

### 2.1.1.5 Convention de sous-traitance

Une convention type de sous-traitance a été rédigée en collaboration avec le cadre gestionnaire du pôle S3P (Pôle Santé Publique, Pharmacie et Pharmacologie) ainsi que le contrôleur de gestion (Annexe 3). Celle-ci définit l'organisation générale de la sous-traitance, les moyens humains, techniques, logistiques mis en œuvre, les modalités pratiques (commandes, analyse pharmaceutique, rétractation, préparation, contrôle, libération, transport, archivage, gestion des déchets, facturation). Elle définit également les responsabilités entre le donneur d'ordre et le prestataire pour toutes les étapes définies dans le processus. Le contrat précise un temps de transport moyen, utilisé pour le calcul des marges de production. Il précise également que les dispositifs de transport et de conditionnement secondaire restent la propriété du CHU de Lille et qu'un retour, inclus dans le prix du transport, doit être réalisé par le DO selon une procédure spécifique incluse en annexe du contrat de sous-traitance. Les heures ouvrables de la radiopharmacie sont définies entre 8h et 17h pour répondre aux demandes et gérer la sous-traitance. Des horaires spécifiques de préparation peuvent être adaptés si le DO est particulièrement éloigné.

<b>Étape</b>	<b>Prestataire</b>	<b>Transporteur</b>	<b>Donneur d'ordre</b>
<i>Gestion de la sous-traitance - Modalités</i>	X		
<i>Prescription</i>			X
<i>Validation pharmaceutique clinique</i>			X
<i>Validation pharmaceutique technique/réglementaire</i>	X		
<i>Choix du transport</i>	X		
<i>Préparation, contrôles, libération pharmaceutique</i>	X		
<i>Colisage</i>	X		
<i>Validation du colisage</i>	X	X	
<i>Transport</i>		X	
<i>Réception et contrôles à réception</i>		X	X
<i>Administration des doses</i>			X
<i>Facturation</i>	X		X
<i>Déclaration d'évènements indésirables</i>	X	X	X

Tableau 11. Responsabilités des parties impliquées dans la sous-traitance.

## 2.1.2 Management qualité et gestion de risques

### 2.1.2.1 Management qualité

En lien avec les recommandations des BPP (57) et de la norme ISO 9001:2015 (80), les processus de l'activité de sous-traitance ont été identifiés et des procédures ont formalisé leur fonctionnement, incluant une version dégradée. Celles-ci sont intégrées au Manuel d'Assurance Qualité (MAQ) de la radiopharmacie.

Concernant la gestion de l'activité, tous les trimestres sont édités un bilan d'activité reprenant les indicateurs qualités définis (Annexe 4), ainsi que le BTFS à destination de l'IRSN (Annexe 5). Ces bilans font partie des éléments du dossier justificatif pour le renouvellement de l'autorisation ASN de distribution de radionucléides (30).

#### 2.1.2.1.1 Indicateurs qualité

Les indicateurs qualité suivis pour l'activité de sous-traitance ont été définis avec l'équipe projet. Ceux-ci s'inspirent d'indicateurs proposés dans le guide de l'ARS pour la mise en place d'une coopération entre PUI pour la préparation des médicaments anticancéreux stériles (79) ainsi que d'indicateurs suivis dans le cadre de sous-traitances établies de radiopharmaceutiques (82).

<b>Sous-processus</b>	<b>Activité</b>	<b>Indicateur</b>
<b>Planification</b>	<b>Planification</b>	Créneaux de production créés
	<b>Commande</b>	Produits commandés
	<b>Annulation</b>	Annulations de commande
	<b>Modification</b>	Modifications de commande
<b>Préparation et contrôles</b>	<b>Validation pharmaceutique</b>	Délai de validation
		Commandes refusées
		Nombre de commandes par colis
	<b>Préparation</b>	Créneaux de préparation
		Ponctualité à l'heure de préparation prévue
		Non-conformités / échecs de production
	<b>Contrôle</b>	Délai de libération après préparation
<b>Colisage</b>	Nombre colis UN2910 / UN2915	
	Ponctualité du prestataire à l'enlèvement	
<b>Dispensation</b>	<b>Enlèvement</b>	Ponctualité du transporteur à l'enlèvement
	<b>Livraison</b>	Ponctualité du transporteur à la livraison
<b>Management qualité</b>	<b>Évènements indésirables</b>	Évènements indésirables déclarés
	<b>Litiges</b>	Nombre de litiges

Tableau 12. Indicateurs qualité pour la sous-traitance de radiopharmaceutiques.

### **2.1.2.1.2 Bilan trimestriel de fournisseur de sources**

Une discussion a eu lieu avec l'IRSN pour discuter des modalités de rendu du BTFS. Pour notre activité de sous-traitance, seul le BTFS pour les SNS est à prendre en compte et trois mouvements principaux sur les dix répertoriés sont à considérer :

- « AC » (acquisition sur le territoire français) pour l'acquisition des générateurs ou précurseurs
- « VE » (vente sur territoire français) pour les mouvements de MRP sous-traités
- « RP » (reprise d'une source) pour les reprises de générateurs ou précurseur si applicable

Le BTFS ne concernant que le stock commercial, le mouvement « DE » (déchets) n'est pas à considérer. Un évènement indésirable peut également aboutir à un mouvement « PE » (perte). Les autres mouvements décrits dans le guide de réalisation du BTFS concernent les sources scellées ou les mouvements internationaux (31).

### **2.1.2.2 Gestion de risque**

#### **2.1.2.2.1 Gestion de risque a priori**

L'activité de sous-traitance se mettant en place, une gestion du risque a priori a été effectuée par une cartographie des risques selon la méthodologie d'Analyse des Modes de Défaillance des Effets et de la Criticité (AMDEC). Le processus de la sous-traitance a été analysé par le groupe de travail, constitué des chefs de projet et radiopharmaciens du site Salengro pour identifier ses risques inhérents.

2 réunions ont été organisées pour identifier les possibles modes de défaillances du processus, leurs causes, effets, et la cotation du risque associé. Cette cotation a été réalisée avec une grille de cotation (Annexe 6) établie lors de la première réunion définissant la fréquence (F), la gravité (G) et la maîtrise du risque (M) sur 5 niveaux. Le produit de la fréquence et de la gravité permet d'obtenir un score de criticité brute. Le produit de celui-ci avec le score de maîtrise du risque permet d'obtenir un score de criticité finale. Une autre grille de cotation sépare les risques en 3 niveaux de priorisation selon leur criticité finale. La réévaluation de la cartographie des risques de la sous-traitance sera groupée avec la réévaluation des risques de la radiopharmacie.

Sous-processus	Priorité 2	Priorité 3	Analyse
M1 Management Projet	0	8	Oui
M2 Management Qualité	0	5	Oui
O1 Planification Approvisionnement	1	5	Oui
O2 Validation pharmaceutique	0	3	Non
O3 Préparation et contrôle	2	5	Non
O4 Expédition	0	5	Non
S1 Ressources humaines et financières	1	3	Non
S2 Radioprotection	0	4	Non
S3 Biomédical	0	2	Non
S4 Système d'information	0	9	Non
<b>Total</b>	<b>4</b>	<b>49</b>	<b>19/53</b>

Tableau 13. Avancée de la cartographie des risques de l'activité de sous-traitance.

### 2.1.2.2.2 Gestion de risque a posteriori

La gestion de risque a posteriori est assurée par un système de déclaration et de suivi des non-conformités. Les non-conformités, dont les catégories sont définies par le prestataire, peuvent être déclarées par tout intervenant dans le processus de sous-traitance. A réception, le prestataire effectue une analyse de la non-conformité puis apporte une réponse immédiate et établit des mesures correctives avec des échéances définies. La non-conformité est ensuite enregistrée dans le système de déclaration d'évènements indésirables interne au CHU et est transmise à l'autorité compétente, selon le cas.

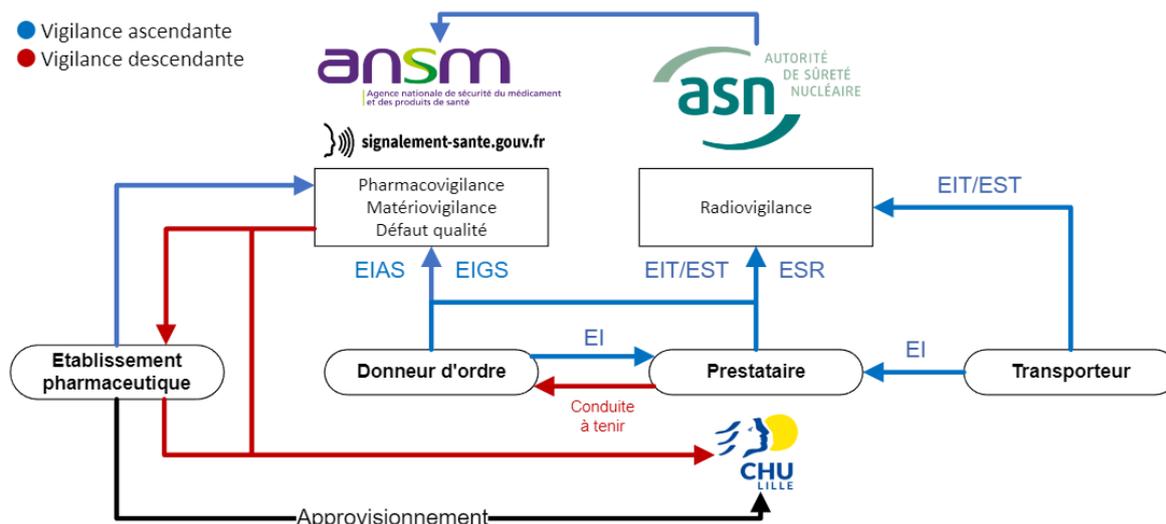


Figure 9. Déclarations d'évènements indésirables liés aux radiopharmaceutiques.

Une revue qualité des préparations pharmaceutiques, telle que définie dans les BPP (1.10), peut également être réalisée dans le cas où le sous-processus de préparation et de contrôle sont impliqués dans la survenue de l'évènement indésirable.

## 2.2 Processus support

### 2.2.1 Système d'information : plateforme AStRaL

L'informatisation de la gestion des MRP permet une traçabilité de l'ensemble de leur circuit (BPP (57), LD4, 120.). La radiopharmacie utilise pour son activité de routine un logiciel d'aide à la production. La production et la traçabilité des préparations sous-traitées s'opèrent de la même façon que pour les préparations destinées au client interne et sont identifiées par un libellé spécifique.

En complément de ce logiciel métier, la plateforme de sous-traitance (PST) AStRaL (Activité de Sous-traitance Radiopharmaceutique Lilloise) a été développée sur l'environnement Microsoft 365 du GHT LMFI (Groupement hospitalier de territoire Lille Métropole Flandre Intérieure) via SharePoint et Microsoft Power Platform.



Figure 10. Fonctionnalités de la plateforme AStRaL.

La fiche pratique de l'Agence nationale de la performance sanitaire et médico-sociale (ANAP) sur la mise en place d'un système d'information (SI) en radiopharmacie (83) mettant à disposition les recommandations de la SoFRa sur les logiciels en radiopharmacie et le guide PIC/S «Good practices for computerised systems in regulated "GxP" environments » (84) peuvent servir de base méthodologique dans cette démarche.

Le cahier des charges pour le développement de la PST a pris en compte les besoins réglementaires et organisationnels spécifiques à l'activité de sous-traitance de MRP. Les fonctionnalités de la PST reprennent également celles de SI déjà développés dans le cadre de radiopharmacies centralisées (82).

Les interfaces de la PST ont été conçues via PowerApps, solution low-code permettant le développement d'applications métier. Le principal avantage du low-code étant de permettre le développement de solutions « sur mesure » et modulables sans besoin de compétences importantes en développement (les récents outils low-code intégrant de l'intelligence artificielle permettant par exemple de faire du développement à partir de langage naturel). Cela a une importance majeure pour permettre à l'équipe de la radiopharmacie de faire évoluer la PST ou d'intervenir rapidement et directement en cas de dysfonctionnement, permettant un cycle de vie plus long de la PST. Également, l'approche low-code limite le nombre de bogues et de problèmes de comptabilité en utilisant des outils conçus à cet effet. Un modèle « proof-of-concept » a pu être développé rapidement avant d'envisager un développement plus abouti.

Le fonctionnement de la PST repose sur des automatisations PowerAutomate. Elles permettent d'effectuer des actions après déclenchement (périodique ou selon une action utilisateur). Actuellement 24 sont actives. De nombreux tests ont été nécessaires pour vérifier leur fonctionnement et que leur performance (temps d'exécution) soit compatible avec leur utilisation en pratique. Ces automatisations permettent de traiter les demandes utilisateur, modifier les registres, générer des documents, transmettre des notifications et d'assurer certaines fonctions permettant de garantir la sécurité des données.

La radiopharmacie est responsable du fonctionnement et de la gestion de la PST. Les nouveaux utilisateurs doivent premièrement être autorisés par la Direction des ressources numériques et du système d'information (DRN). Un profil leur est ensuite créé et une stratégie d'accès leur est fournie. Cette stratégie définit des droits ou des restrictions d'accès à certains éléments de la PST. Des autorisations ou restrictions supplémentaires peuvent être accordées. Par exemple, pour notre projet de sous-traitance avec LIIFE, certains traceurs ne seraient pas prévus pour une utilisation clinique, leurs informations et la possibilité d'effectuer une commande seraient alors uniquement restreintes à cet utilisateur.

L'interface de la PST pour le DO permet notamment le passage de commande tandis qu'une interface plus complète pour le prestataire permet la gestion de la production et de la qualité (exemple du tableau de bord « Cartographie des risques », où les risques et les écarts sont affichés avec une importance proportionnelle à leur criticité finale, permet de les séparer selon le niveau de priorisation et d'afficher le plan d'action mis en œuvre).

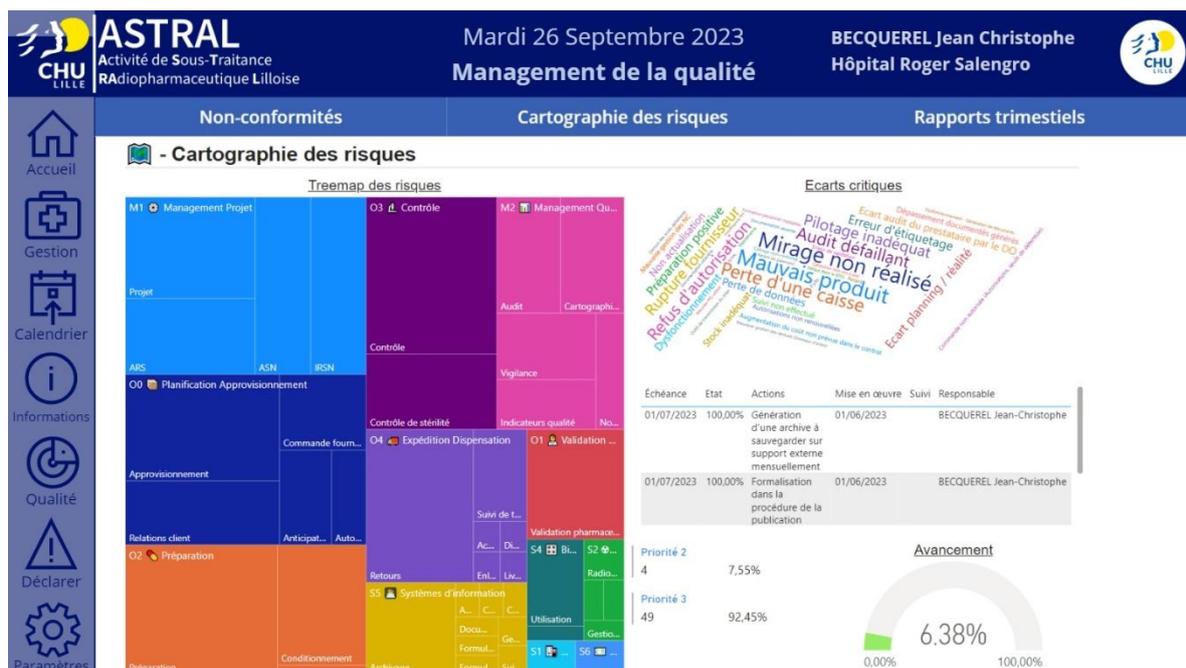


Figure 11. Plateforme AStRaL – Tableau de bord - Cartographie des risques.

Les deux interfaces permettent également la consultation des informations disponibles sur la PST (catalogue produit, calendrier de production...) et la déclaration d'évènements indésirables.

### **2.2.2 Formation et habilitation**

La procédure de la sous-traitance est à consulter avant habilitation. Cette habilitation est réalisée au moyen de grilles d'évaluation déclinées en trois niveaux.

L'habilitation « préparateur » (Annexe 7) consiste en la simulation de la réalisation d'une commande fictive une journée définie et à la déclaration d'une non-conformité.

L'habilitation « Radiopharmacien/Interne » reprend l'habilitation « préparateur » et ajoute les étapes de gestion de la sous-traitance via la PST (diffusion d'informations, gestion du calendrier de production, gestion des commandes, gestion de la qualité).

Enfin l'habilitation « Administrateur » reprends les deux habilitations précédentes et ajoute le paramétrage de la PST.

Les résultats et dates d'habilitation sont enregistrés dans la PST, certaines opérations de la PST peuvent nécessiter une habilitation de l'agent pour les réaliser.

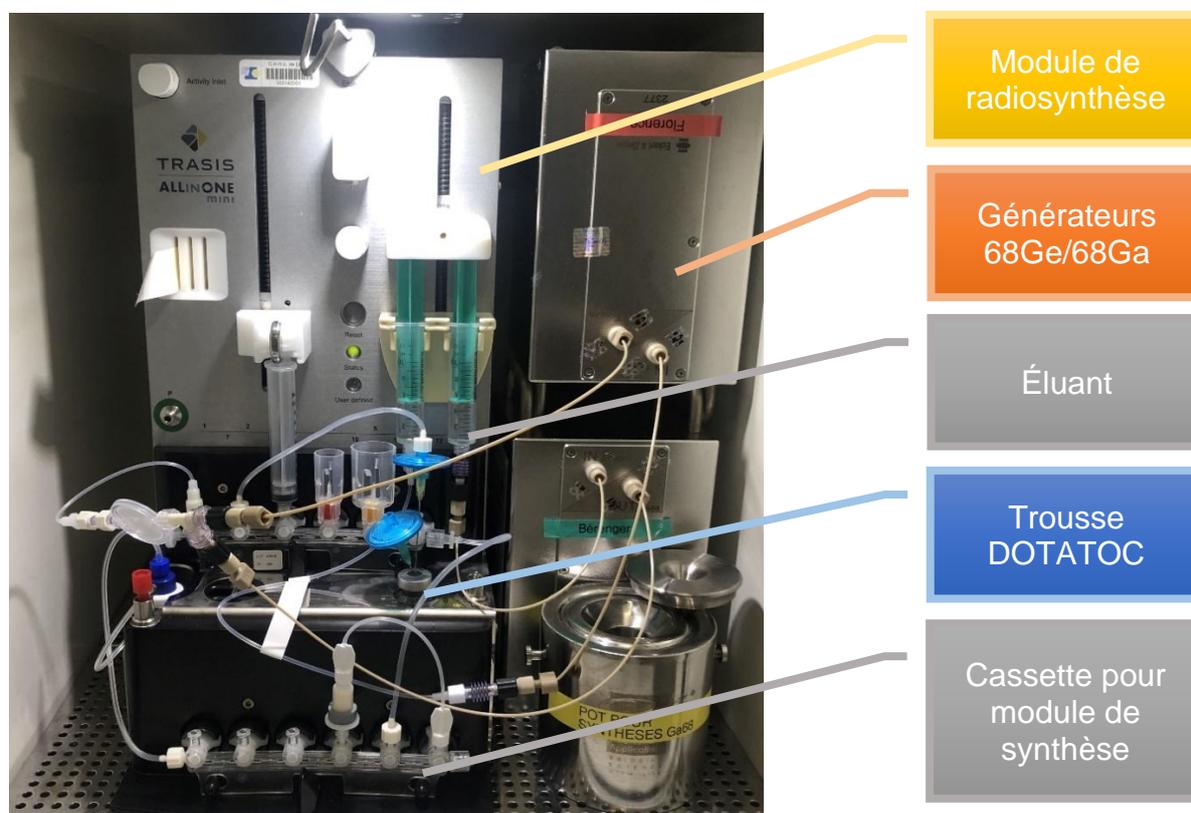
### 2.2.3 Tarification

Une grille tarifaire révisable annuellement sur la base des données de l'année N-1 a été établie pour servir de base pour la facturation (Annexe 8). Celle-ci détaille le coût des préparations et leur forfait technique en tenant compte du caractère multidose des préparations radiopharmaceutiques.

#### 2.2.3.1 Coût de la préparation

Le coût de la préparation fait intervenir :

- Le coût de la trousse, défini comme le rapport du coût d'une trousse par le nombre de doses moyen réalisés par trousse.
- Le coût du précurseur au MBq produit, défini comme le rapport du coût total des générateurs (ou précurseurs commerciaux) et coûts associés (enlèvement, destruction...) par l'activité totale disponible.
- Le coût des consommables nécessaires à la préparation et au contrôle, défini comme le rapport du coût unitaire des consommables par le nombre de préparations réalisées par unité de consommable. Le conditionnement primaire du MRP (seringue, flacon, aiguille, bouchon...), est considéré négligeable. Sont notamment pris en compte le coût des cassettes pour module de synthèse, des cassettes pour le test d'endotoxines bactériennes, des supports chromatographiques et de l'éluant pour le générateur de  $^{68}\text{Ga}$ .



### **2.2.3.2 Forfait technique**

Le forfait technique (FT) fait intervenir les coûts liés au fonctionnement de l'unité de production.

#### **2.2.3.2.1 Personnel**

Chaque préparation a fait l'objet d'une estimation du temps RH nécessaire en temps radiopharmacien et en temps PPH. Le temps radiopharmacien prend en compte le temps de gestion de la sous-traitance ainsi que le temps de préparation pour les préparations effectuées uniquement par un radiopharmacien. Le temps PPH prend en compte le temps de préparation, de contrôle et de colisage des préparations.

#### **2.2.3.2.2 Équipements**

Le coût des équipements et de leur maintenance a été estimé. On obtient un amortissement annuel des équipements en divisant leur coût initial et le coût de toutes leurs maintenances par leur nombre d'années d'amortissement (les équipements ont un nombre d'années d'amortissement défini selon leurs catégories, on divise par ce nombre s'ils ont été acquis avant et par leur nombre total d'années au-delà). Cet amortissement annuel est ensuite divisé par le nombre de préparations réalisées annuellement (année N-1) pour lesquelles ces équipements sont nécessaires. Cet amortissement comprend également celui des dispositifs de transport à acquérir pour lesquels un nombre fictif de préparations sous-traitées annuellement a servi de base pour calculer leur part dans le forfait technique pour chaque préparation.

#### **2.2.3.3 Transport**

Un entretien avec une société de transport spécialisée a été organisé pour définir les modalités et la tarification d'une sous-traitance des transports de colis de MRP. Pour les colis de type A, le coût de transport intègre l'envoi du colis et le retour des dispositifs de transport par un transporteur habilité. Ce coût est appliqué aux colis et non aux préparations.

### 2.2.3.4 Régimes de tarification

Pour établir cette grille tarifaire, les préparations sous-traitées ont été classées en 3 catégories afin de leur appliquer un prix au plus proche de la réalité.

- Le régime « global » fait intervenir l'amortissement global de la ZAC, de ses équipements, et un temps commun à toutes les préparations réalisées en radiopharmacie.
- Un régime « Préparations complexes de niveau 1 » fait intervenir les coûts liés aux équipements spécifiques des préparations marquées au 68Ga, comme l'amortissement d'une enceinte dédiée, d'un automate de synthèse et des coûts liés à son fonctionnement.
- Un régime « Préparations complexes de niveau 2 » fait intervenir l'amortissement spécifique à la chaîne HPLC, le dispositif de contrôle des endotoxines et leurs consommables.

Par exemple, la préparation 68Ga-Dotatoc, classée comme « Préparation complexe de niveau 1 » applique la somme des coûts du régime global et du régime « Préparations complexes de niveau 1 ».

Tarification	Detail	Régime global	Préparations complexes	
			Niveau 1	Niveau 2
Préparation	Trousse	Spécialité pharmaceutique		
	Dispositifs médicaux et consommables	Contrôle et préparation	Cassette pour automate de radiosynthèse	HPLC Test endotoxines
	Précurseur	Radionucléide (prix facturé au MBq produit)		
Forfait technique	Radiopharmacien	Gestion de l'activité de sous-traitance	Radiosynthèse	Contrôles supplémentaires
	PPH	Préparation, contrôle, colisage		
	Équipements	ZAC ; EPI/EPC Dispositifs de conditionnement	Enceinte 68Ga Automate de radiosynthèse	HPLC Test endotoxines
Transport	Transporteur	Envoi/retour d'un colis de type A/excepté (facturé au colis)		

Tableau 14. Modèle de tarification pour l'établissement de la grille tarifaire.

A titre d'exemple, la Figure 13 illustre la répartition des coûts pour la commande d'une dose de 180 MBq de 68Ga-Dotatoc pour un établissement situé à 20 minutes de trajet du site prestataire. Le coût du transport est uniquement facturé au colis expédié.

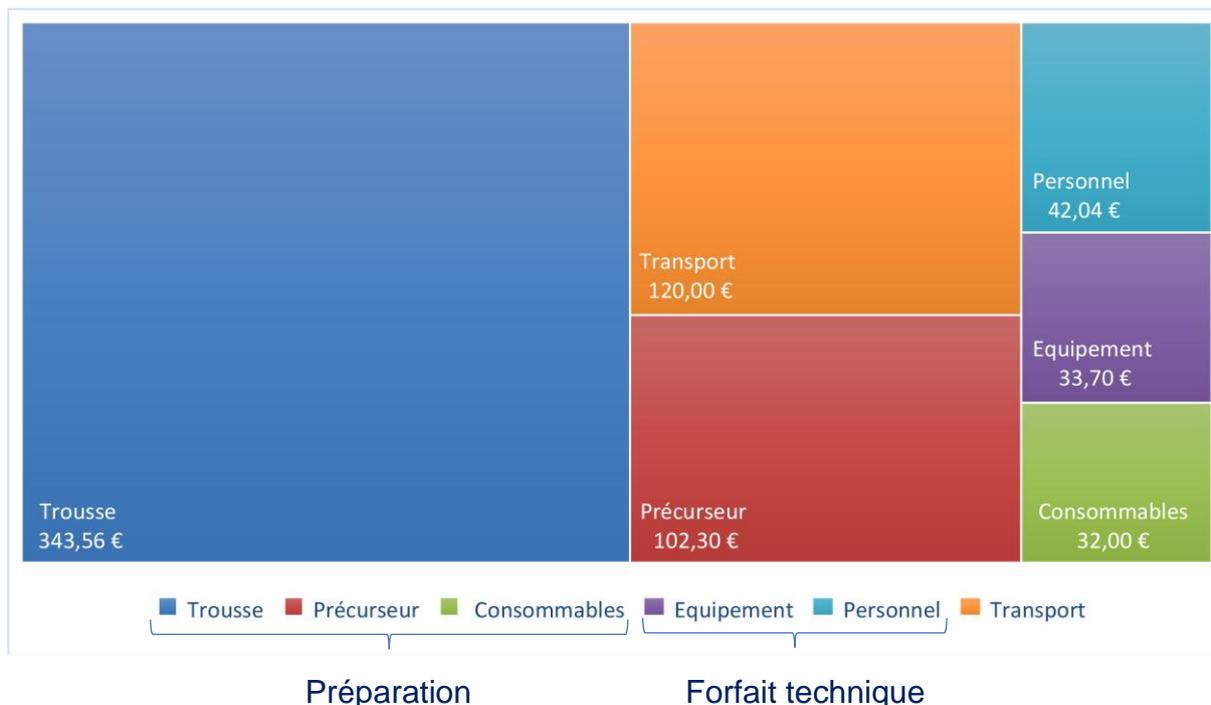


Figure 13. Exemple de tarification pour une commande de 68Ga-Dotatoc.

#### 2.2.4 Facturation

Périodiquement, la radiopharmacie transmet au pôle financier un titre de recettes au plus tard à la fin de la première quinzaine du mois suivant. Une facturation sera établie par le pôle financier puis validée par la radiopharmacie avant édition des factures transmises aux DO. Des modalités de facturation partielle ou de gratuité sont également définies dans le contrat de sous-traitance, notamment en cas d'annulation hors-délais, de retard, ou non-conformité.

#### 2.2.5 Gestion des déchets

La gestion des déchets des préparations sous-traitées s'effectue selon le plan de gestion des déchets radioactifs de l'établissement DO. Le retour d'une préparation au prestataire peut être justifié dans le cas de la présence d'impuretés radionucléidiques de longue demi-vie (envoi UN2910) ou dans le cas de certaines non-conformités (retour UN2908 après que le produit ne soit plus considéré radioactif, soit au bout de 10 périodes de l'isotope concerné et après une mesure de radioactivité inférieure au double du bruit de fond).

#### 2.2.6 Hygiène et sécurité

Une procédure formalise le retour des éléments de conditionnement. Elle comprend des contrôles à réception de non-contamination radioactive, la vérification de la présence et de l'intégrité des éléments de conditionnement puis le nettoyage des éléments avant remise en stock.

## 2.3 Processus opérationnel

Le processus opérationnel de la sous-traitance a été modélisé avec la méthode Business Process Model and Notation (BPMN) (85).

### 2.3.1 Planification

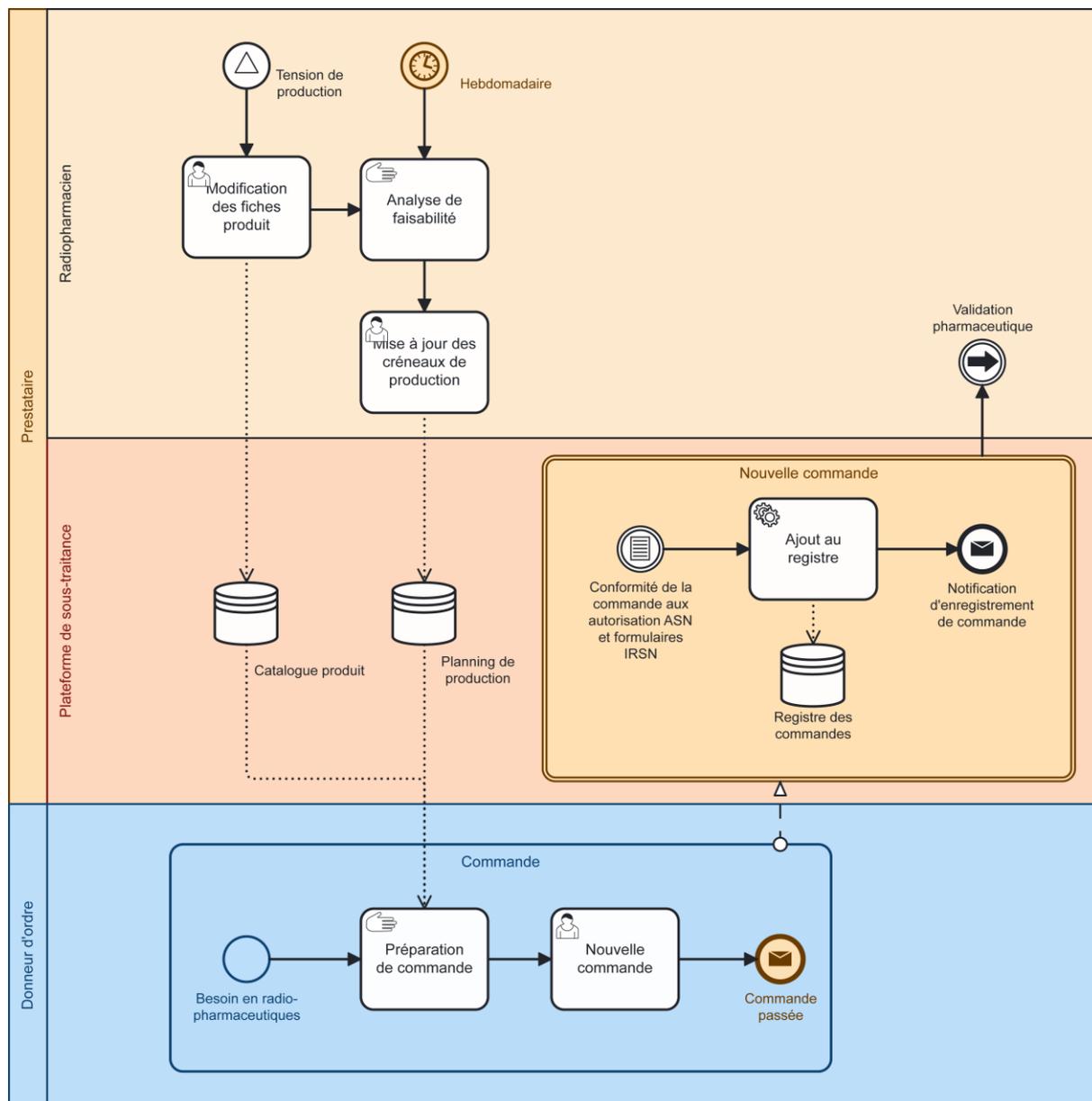


Figure 14. BPMN du processus opérationnel – Planification.

#### 2.3.1.1 Contingement

De façon hebdomadaire, des créneaux sont ajoutés au planning de production pour les traceurs contingentés. L'analyse pour détermination de ces créneaux tient compte de l'approvisionnement en trousse, en précurseur (capacité des générateurs ou précurseur commercial), de la capacité RH, de la demande du client interne.

Un changement de statut du produit peut résulter de cette analyse.

### 2.3.1.2 Passage de commande

Le DO effectue ses commandes via la PST (Figure 15). Il renseigne l'activité de la préparation, une date et heure de calibration (valant pour date et heure de livraison souhaitée), un libellé personnalisé et si nécessaire des instructions supplémentaires en texte libre. Un estimateur de commande est disponible sur la PST afin d'estimer le type de colis nécessaire selon les produits et les activités commandées en prenant en compte le temps de transport estimé. Cette estimation est réalisée en modifiant la limite d'exception calculée dans le cas d'un mélange de radionucléides (Équation 1) en prenant en compte les paramètres de la sous-traitance.

$$x_{m_{AStRaL}} = \frac{1 - m_A}{\sum_i \frac{f(i)}{X(i)} \times e^{\lambda_i \times (t_T + t_M)}}$$

$x_{m_{AStRaL}}$  : limite d'exception à heure de calibration  
 $m_A$  : marge d'activité à calibration (10%)  
 $f(i)$  : fraction d'activité du radionucléide  $i$   
 $X(i)$  : valeur de A2 pour le radionucléide  $i$   
 $\lambda_i$  : constante de désintégration ( $\text{min}^{-1}$ )  
 $t_T$  : temps de transport  
 $t_M$  : temps de marge à la livraison

Équation 2. Limite d'exception corrigée pour une commande sous-traitée.

Le passage de toute commande invalide aux informations d'autorisation ASN du DO et du bon IRSN (dates de validité, seuils de détention) est bloquée par la PST. Si la commande est recevable, elle est ajoutée au registre des commandes avec un statut « C » (« Commandé ») et un nouveau numéro de commande. Une notification d'enregistrement de commande est envoyée au donneur d'ordre et au prestataire.



Figure 15. Plateforme AStRaL – Module de commande.

## 2.3.2 Validation pharmaceutique

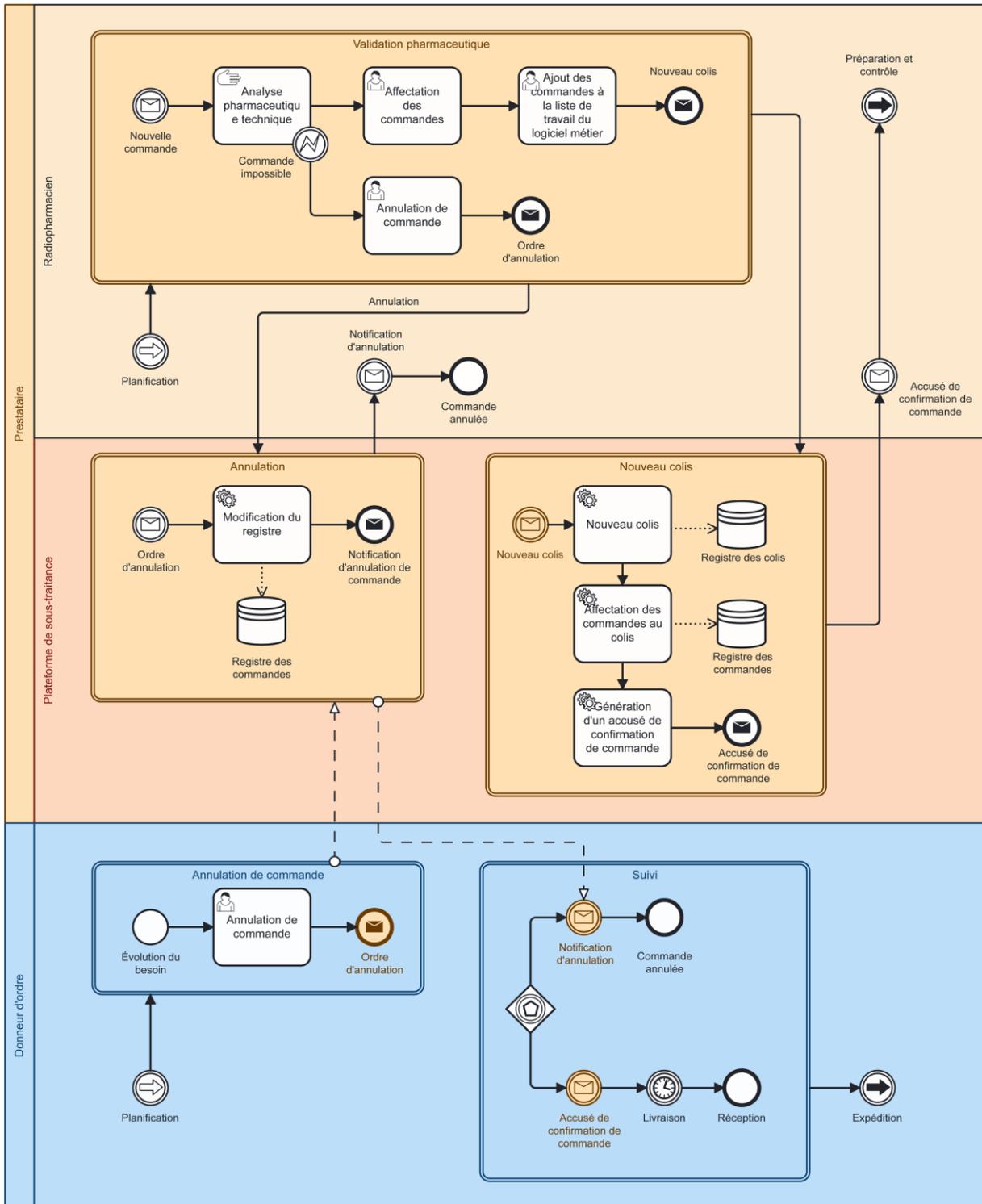


Figure 16. BPMN du processus opérationnel – Validation pharmaceutique.

### **2.3.2.1 Analyse pharmaceutique**

Dans le cadre de cette activité de sous-traitance, le contrat stipule que le prestataire est responsable uniquement de la validation pharmaceutique technique. La validation pharmaceutique clinique est effectuée par le DO dans le cadre d'une utilisation clinique. Après réception d'une notification de nouvelle commande, le prestataire procède à une analyse de faisabilité dans un délai convenu après enregistrement de commande. Cette analyse comprend la disponibilité RH, des MPUP (dont la capacité des générateurs), des articles de conditionnement et la faisabilité des instructions supplémentaires en cas de demande particulière.

### **2.3.2.2 Affectation des commandes**

Le module de validation pharmaceutique (Figure 17) permet d'affecter une ou plusieurs commandes à un nouveau colis. Après sélection de la commande à valider, la PST regroupe toutes les lignes de commandes pour un même jour et un même DO dans le module de validation de commande. Le radiopharmacien prestataire choisit d'affecter ou non pour un nouveau colis les lignes de commande. Cette affectation permet le calcul des heures de préparation terminée, d'enlèvement, et de livraison (avec une marge par rapport à la première heure de calibration des produits du colis).

$h_{CP}$ : heure de calibration la plus proche	$h_L = h_{CP} - t_M$	$t_M$ : temps de marge
$h_L$ : heure de livraison prévue		
$h_E$ : heure d'enlèvement	$h_E = h_L - t_T$	$t_T$ : temps de transport
$h_P$ : heure de préparation terminée	$h_P = h_E - t_C$	$t_C$ : temps de colisage

Équation 3. Heure de préparation, d'enlèvement du colis et de livraison.

Le calcul de l'heure de préparation terminée permet le calcul de la marge de production nécessaire pour pallier la décroissance radioactive du MRP entre la préparation et la réception. Cette activité à produire  $A_p$  au temps  $h_p$  est définie de la façon suivante :

$$A_p = m_A \times A_c \times e^{\lambda \times (h_c - h_p)}$$

$A_p$  : activité à produire  
 $m_A$  : marge d'activité à calibration (10%)  
 $A_c$  : activité à heure de calibration  
 $\lambda$  : constante de désintégration ( $\text{min}^{-1}$ )  
 $h_c$  : heure de calibration de chaque préparation  
 $h_p$  : heure de préparation terminée

Équation 4. Activité à produire pour une préparation sous-traitée.

On peut de la même façon calculer les activités théoriques à expédition par calcul de décroissance des activités à produire avec le temps de colisage. A partir de ces activités expédiées théoriques, la PST peut estimer le type de colis selon la méthode décrite dans l'ADR (Équation 1).

The screenshot displays the ASTRAL software interface. At the top, it shows the date 'Mardi 26 Septembre 2023' and the user 'BECQUEREL Jean Christophe' at 'Hôpital Roger Salengro'. The main section is titled 'Nouveau colis - Validation pharmaceutique' and shows two items for preparation: '1 - 68Ga-DOTATOC - 330MBq à préparer Patient A' and '2 - 68Ga-DOTATOC - 308MBq à préparer Patient B'. A table below lists these items with columns for Statut, Destinataire, Nucléide, Activité, Date, and Patient. The right sidebar contains a 'Destinataire' field set to 'ÉTABLISSEMENT DO', a 'Préparation' date of '12/10/2023 09:10', and a prominent yellow warning icon with the text 'UN2915 - COLIS TYPE A'. A 'Nouveau colis' button is visible at the bottom of the sidebar.

Statut	Destinataire	Nucléide	Activité	Date	Patient
C	ÉTABLISSEMENT DO	68Ga-DOTATOC	180 MBq	12/10/2023 10:00	Patient A
C	ÉTABLISSEMENT DO	68Ga-DOTATOC	130 MBq	12/10/2023 10:25	Patient B

Figure 17. Plateforme AStRaL - Module de validation pharmaceutique.

Dans notre exemple, pour les deux préparations sélectionnées l'activité à expédition calculée (547 MBq) dépasse la limite d'exception calculée (50 MBq), le colis est estimé de type A.

### **2.3.2.3 Validation informatique**

Une fois les commandes validées et affectées par le prestataire, celui-ci affecte un site de production, un transporteur et au besoin une référence transporteur et un commentaire au nouveau colis.

La validation informatique terminée, un nouveau colis est ajouté au registre de la sous-traitance avec le statut « V » (« Validé »). Les commandes sélectionnées passent également au statut « V ». Un accusé de confirmation de commande (Annexe 9) est alors généré par la PST et est transmis au DO et au prestataire.

### **2.3.2.4 Ajout à la liste de travail logiciel métier**

Le radiopharmacien rajoute à la liste de travail du logiciel métier de la radiopharmacie les préparations validées pour l'heure de préparation avec l'activité à produire calculées par la PST. Les préparations sous-traitées sont facilement identifiables dans la liste de travail comme rattachées au processus de sous-traitance.

### **2.3.2.5 Refus de commande**

En cas de refus, le prestataire annule la commande via la PST en renseignant un motif de refus, elle passe en statut « A » (« Annulé ») et une notification est envoyée au DO.

### 2.3.3 Préparation et contrôle

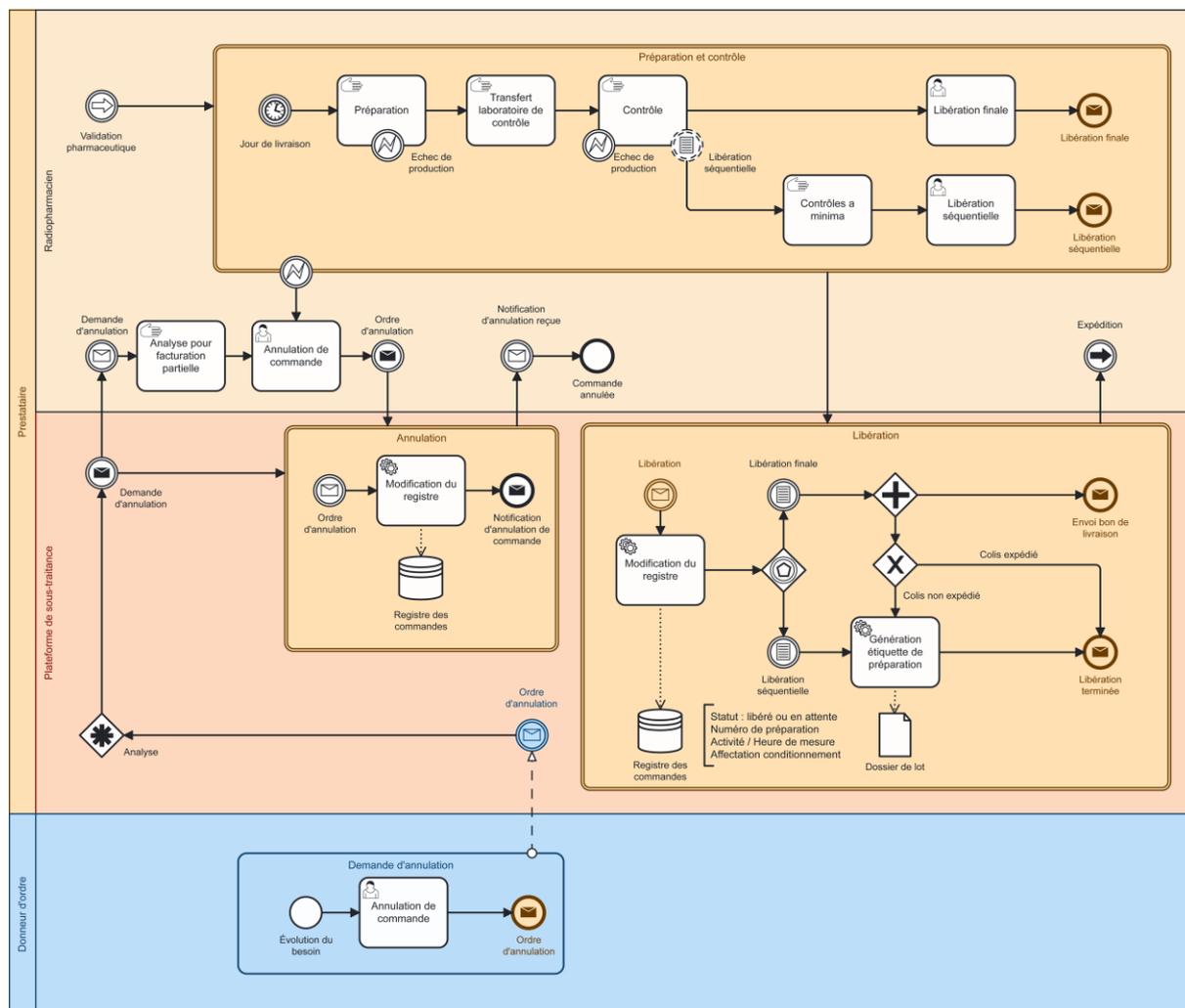


Figure 18. BPMN du processus opérationnel – Préparation et contrôle.

#### 2.3.3.1 Préparation

Une fois réalisée, la préparation est transmise au laboratoire de contrôle dans son conditionnement secondaire adapté (protège-flacon ou protège seringue). L'étiquetage de ce conditionnement secondaire est temporaire, il est généré par le logiciel métier de la radiopharmacie comme pour les préparations non sous-traitées.

#### 2.3.3.2 Contrôles et libération

Afin de limiter l'impact de la décroissance radioactive liée au temps de contrôle des préparations et conformément aux dispositions prévues dans les BPP (LD4, 96.) (57), une libération séquentielle où les préparations sont envoyées avant la fin des contrôles de qualité peut être réalisée. Les préparations font alors l'objet d'un premier contrôle a minima (référence de la préparation, caractères organoleptiques, conformité de la dose préparée à l'activité à produire).

Le colis expédié sera alors verrouillé par un cadenas reprogrammable dont le code généré par la PST sera transmis au DO avec un bon de libération une fois la libération finale effectuée par le radiopharmacien.

Cette libération finale peut être effectuée directement avant expédition du colis si le temps de contrôle est compatible avec une libération finale avant expédition.

La libération s'effectue via la PST (Figure 19) où sont renseignés le mode de libération, le numéro interne de préparation fourni par le logiciel métier, l'activité mesurée, l'heure de mesure, le volume et les dispositifs de conditionnement utilisés.

Statut	Préparation	Date	Heure
1	ÉTABLISSEMENT DO 68Ga-DOTATATE	12/10/2023	10:00
2	ÉTABLISSEMENT DO 130 MBq	12/10/2023	10:25

Figure 19. Plateforme AStRaL - Module de libération pharmaceutique.

Les préparations passent alors au statut « Verrouillé » dans le cas d'une libération séquentielle ou « L » (« Libéré ») après libération finale. Une étiquette de préparation est générée par la PST, reprenant les mentions indispensables définies dans le CSP (68) et les BPP LD4 (57) (Annexe 10). Celle-ci remplace la première étiquette et dispose, par rapport à l'étiquette initiale, d'informations supplémentaires relatives à la sous-traitance (numéro de lot sous-traité, libellé personnalisé saisi lors de la commande, destinataire, expéditeur).

Si après libération un colis avec plusieurs préparations contiendrait des préparations conformes et non conformes, le prestataire contacte le DO et l'informe de la situation. Il sera demandé au DO d'éliminer la préparation ou de ne pas ouvrir le système de transport concerné, la préparation non conforme sera alors retournée avec la caisse de transport après décroissance.

## 2.3.4 Expédition

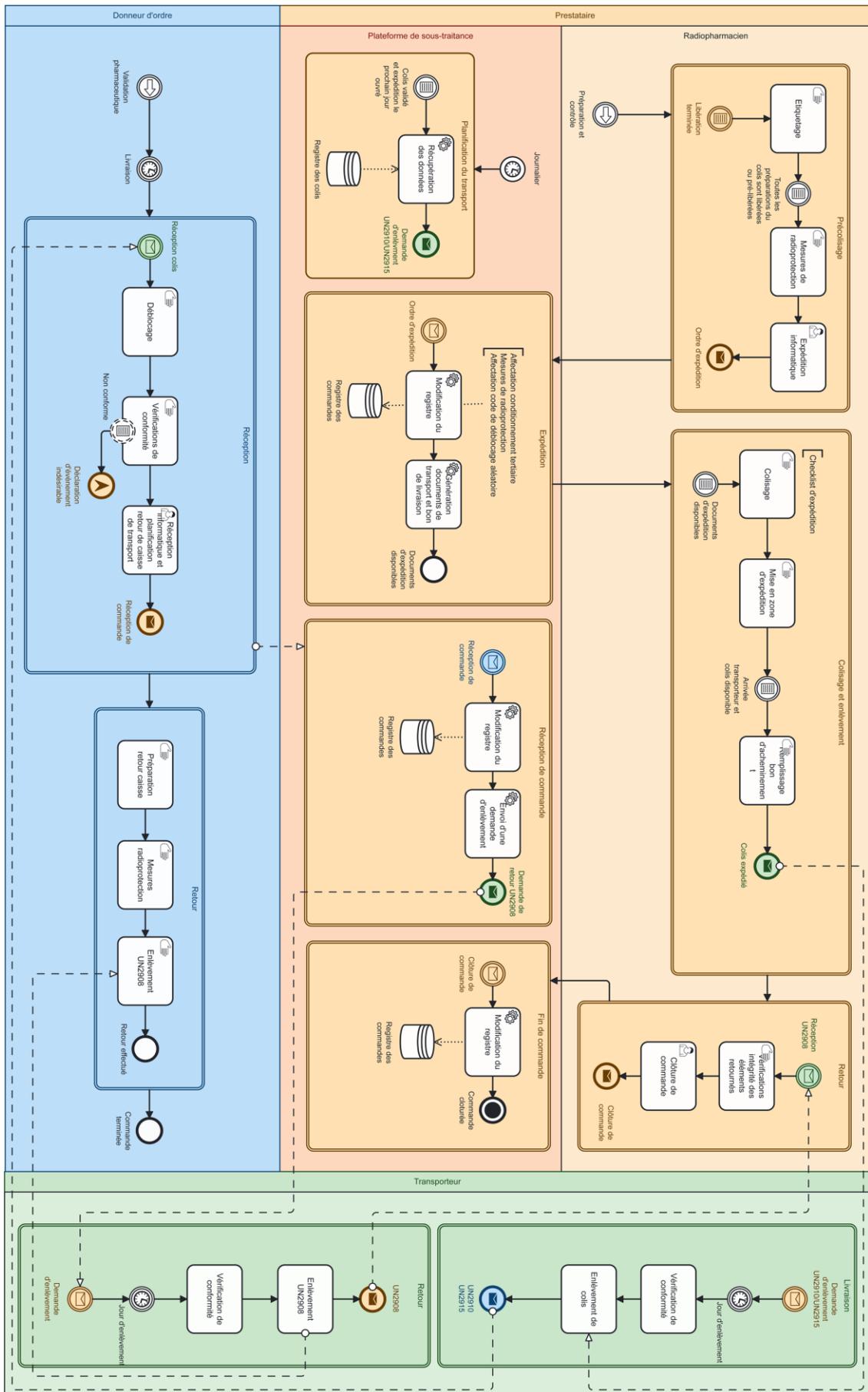


Figure 20. BPMN du processus opérationnel – Expédition.

### 2.3.4.1 Planification du transport

Chaque jour à 15h, pour tout colis en statut « Validé » dont la date de livraison est prévue au prochain jour ouvré, un ordre d'enlèvement de colis généré par la PST est envoyé au transporteur affecté au colis. Cet ordre précise les informations des sites prestataire et DO, les heures d'enlèvement/livraison souhaitées ainsi que les informations du colis, notamment le code UN et l'IT.

### 2.3.4.2 Pré-colisage

La conformité de l'étiquetage des préparations est vérifiée avant leur mise en conditionnement tertiaire et des mesures de radioprotection du colis (débit de dose à 1m et au contact du colis) sont réalisées pour réaliser l'expédition.

### 2.3.4.3 Expédition informatique

L'expédition est réalisée via la PST dans le module d'expédition des colis (Figure 21). Elle ne peut être réalisée que si toutes les préparations affectées au colis ont été libérées ou fait l'objet d'une libération séquentielle. Les mesures de radioprotection réalisées lors du pré-colisage, le conditionnement tertiaire et un commentaire si nécessaire sont renseignés avant validation de l'expédition.

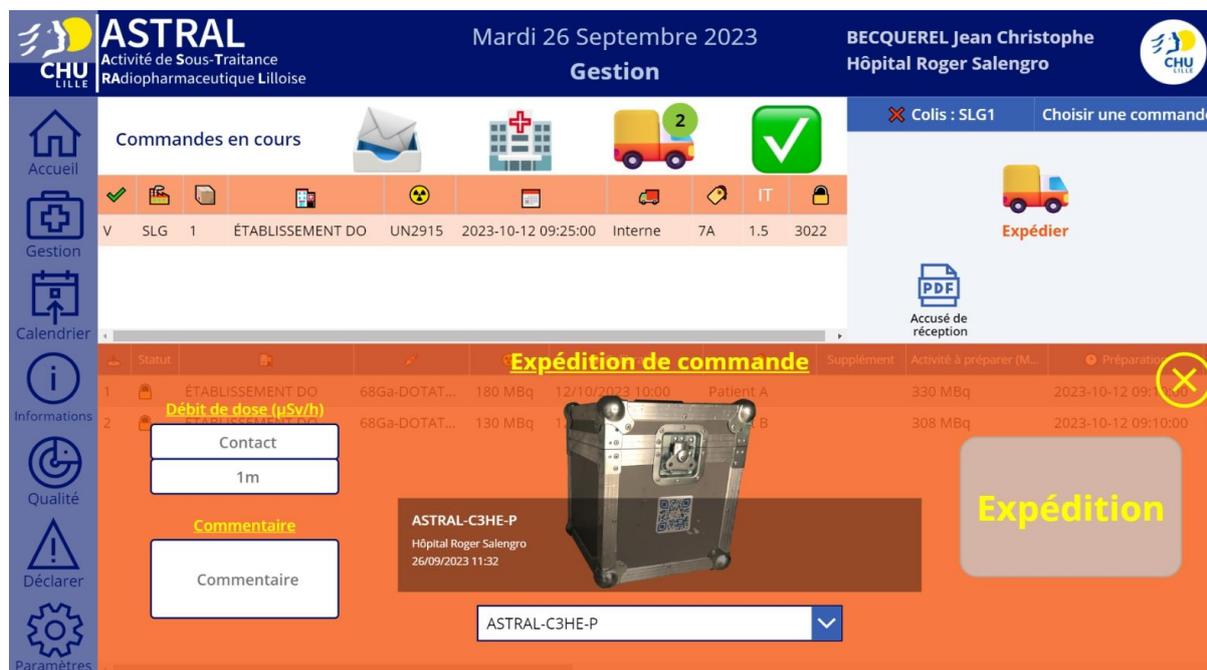


Figure 21. Plateforme AStRaL - Module d'expédition de colis.

Ces informations sont rajoutées à la ligne du colis qui passe en statut « E » (« Expédié »). Le statut des lignes de commande passe également en « Expédié ». La PST génère alors les documents de transport adaptés au colis et à son contenu. Ceux-ci comprennent un bon de livraison (Annexe 11), l'étiquette de transport adaptée au colis (Annexe 12), et une DEMR dans le cas d'un colis de type A (Annexe 13).

#### 2.3.4.4 Colisage

L'étape de colisage est réalisée avec une checklist d'expédition (Annexe 14). Sont ajoutés au colis le bon de livraison, une notice utilisateur du produit et des consignes de radioprotection. On ajoute une mention « RADIOACTIVE » dans le cas d'un colis UN2910 ou une DEMR pour un colis UN2915. Les documents de transport accompagnent le colis dans une pochette attachée sur deux de ses faces opposées (étiquette de transport visible).

Une fois terminé, le colis en attente d'expédition est placé dans une zone d'expédition identifiée prévue à cet effet.



Figure 22. Zone d'expédition des radiopharmaceutiques sous-traités.

#### **2.3.4.5 Réception et retour des dispositifs de transport**

Une fois le colis réceptionné, le DO effectue les contrôles à réception du colis. Le déverrouillage du colis peut être obtenu dans le module de suivi en scannant le QR code de la caisse de transport, il se trouve également sur le bon de livraison transmis après libération finale des préparations.



Figure 23. QR code de la caisse de transport de radiopharmaceutiques.

Le DO peut alors effectuer via la PST la réception de commande. Il confirme la conformité de l'intégralité de sa commande (une déclaration de non-conformité est attendue dans le cas contraire) et précise le jour où il souhaite effectuer le retour des dispositifs de conditionnement. Cela entraîne l'envoi d'un ordre d'enlèvement au transporteur, prestataire en copie, pour ramener les dispositifs de conditionnement au site prestataire.

Le colis et les commandes associées passent au statut « R » (« Réceptionné »). Pour effectuer le retour, le DO s'assure que l'intégralité des dispositifs de conditionnement est retournée et que le contenu du colis n'est plus radioactif en effectuant des contrôles de radioprotection. Il affiche sur les deux faces opposées du colis l'étiquette de retour UN2908 déjà imprimée sur l'étiquette initiale (Annexe 12) après avoir jeté la partie UN2915 de l'étiquette. Enfin il complète un bon de retour (Annexe 15) qu'il joint aux colis vides. Ces bons de retours sont disponibles sur la PST ainsi que des étiquettes de retour en cas de perte.

#### **2.3.4.6 Clôture de commande**

Une fois retournés, les dispositifs de conditionnement sont vérifiés (présence de la totalité des éléments, non-contamination, intégrité) nettoyés et désinfectés. Le prestataire clôture alors la commande via la PST. Les dispositifs de conditionnement sont alors désaffectés des commandes et à nouveau disponibles pour les prochaines commandes. Le colis et les commandes passent en statut « T » (Terminé).

### 2.3.5 Modifications et annulations de commande

Plusieurs motifs d'annulation, ou de modifications de commande ont été identifiés. Ces changements peuvent provenir du DO en cas de modification de son besoin. Si l'annulation intervient dans les délais convenus, il peut annuler sa commande directement via la PST. En cas de modification ou d'annulation hors-délais, il contacte le prestataire. L'annulation peut aussi provenir du prestataire en cas d'impossibilité de produire ou d'un refus de réaliser ou dispenser une préparation si celle-ci n'est pas conforme ou dangereuse selon son appréciation du risque. Il contacte alors le DO pour l'informer et proposer, si possible, une alternative (BPP (57), 1.20-1.21).

<b>Statut</b>	<b>Motif</b>	<b>Cause</b>	<b>Conséquences</b>
C	Annulation par le DO	Évolution du besoin	Annulation directe (PST)
	Commande non réalisable	Tension de production Non-respect des modalités de commande	Appel du DO Annulation (prestataire)
V	Annulation par le DO dans les délais	Évolution du besoin	Demande d'annulation transmise au prestataire et annulation directe si un seul produit.
	Annulation par le DO hors délais	Évolution du besoin	Demande d'annulation transmise au prestataire Analyse pour facturation partielle
	Échec de production	Contrôle non conforme Trousse indisponible	Appel du DO Facturation annulée
E / R	Non-conformité constatée par le DO	Retard Activité insuffisante Préparation non-conforme	Appel du prestataire (DO) Analyse pour facturation partielle

Tableau 15. Situations d'annulations et de modifications de commande.

## **Troisième partie - Discussion**

### **3.1 Sous-traitance de MRP à usage vétérinaire**

La possibilité d'envisager une sous-traitance pour une clinique vétérinaire n'a pas été poursuivie suite à l'arrêt de leur activité de médecine nucléaire. Dans le cas contraire, des discussions auraient été nécessaires avec l'ARS pour établir la faisabilité réglementaire de cette sous-traitance et en définir les modalités.

### **3.2 Organisation mise en place**

#### **3.2.1 Plateforme de sous-traitance**

La gestion de la sous-traitance était initialement réalisée sous la forme d'un tableur et de macros intégrées. La possibilité de diffuser une PST via SharePoint a été envisagée pour permettre aux DO d'avoir un accès en permanence aux informations diffusées par la radiopharmacie ainsi qu'à leurs informations de commande. La première version de la PST utilisait SharePoint et PowerAutomate sans PowerApps. Les données étaient transmises à la PST par le biais de formulaires fixes. Cette solution permettait peu d'interactivité et nécessitait de mettre en place des dispositifs de correction. D'autres limitations liées aux formulaires et une montée en compétences ont encouragé de redévelopper la PST en utilisant PowerApps. Ce changement a nécessité de concevoir une interface graphique, de tester et modifier le fonctionnement des automatisations. La principale difficulté rencontrée était due à des problèmes d'interfaçage entre les différents logiciels utilisés pour la PST, notamment le formatage des dates et heures entre PowerApps et Excel sur lequel les registres sont enregistrés.

L'utilisation de la PST a eu une incidence sur la démarche de gestion de risque. Si l'automatisation permet une efficacité accrue, elle peut également créer des vulnérabilités qu'il faut prendre en compte, comme une perte de flexibilité, un risque de défaillance et une dépendance technologique accrue. L'utilisation des plateformes low-code a également des limites dans leur utilisation (conditions d'utilisation, conditions tarifaires, limites logicielles) et nécessitent une compréhension de leur fonctionnement.

La PST est aboutie est ne nécessite pas l'ajout d'autres fonctionnalités majeures, cependant il sera important de réeffectuer plusieurs tests avant une utilisation en conditions réelles.

### **3.3 Actions à mener à court terme**

La convention de sous-traitance a été revue par le service juridique du CHU. Elle doit être désormais soumise à la PUI.

L'action prioritaire à mener à court terme est de continuer la démarche d'autorisation de la radiopharmacie à la distribution de sources en soumettant le dossier d'autorisation à l'ASN.

La deuxième action prioritaire à mener est de débiter l'activité de cession de source à l'unité LIIFE afin de répondre à leur demande et d'avoir un retour d'expérience sur l'organisation mise en place. Dans cet objectif, les discussions avec l'ARS pour autoriser la PUI à sous-traiter à l'unité LIIFE, ainsi que la constitution du dossier interne pour les préparations demandées par l'unité LIIFE doivent poursuivre. Le site de LIIFE se situant sur le site du CHU et accessible hors voies publiques, les livraisons pourront être effectuées en interne. Des discussions sont également à prévoir avec le nouveau CST de l'établissement. Le programme de formation du personnel pourra également débiter et sera adapté selon les retours obtenus.

### **3.4 Actions à mener à moyen-long terme**

#### **3.4.1 Validation de l'étape de transport**

A moyen terme, l'achat des dispositifs de conditionnement par le CHU sera nécessaire. L'acquisition de ces dispositifs permettra de valider la garantie de l'intégrité de la qualité pharmaceutique pendant l'étape de transport.

Il s'agit premièrement de vérifier que la qualité microbiologique n'est pas affectée par l'étape de transport. Cela peut être réalisé en s'inspirant de la méthodologie des tests de remplissage aseptique. Le second type d'étude nécessaire pour valider l'étape de transport consiste à valider que les potentiels écarts de température ne nuisent pas à la qualité pharmaceutique de la préparation. Pour cela on peut obtenir les informations de stabilité des produits de par des études déjà menées (86) ou entreprendre une étude similaire en incubant les préparations à une température donnée, pendant un temps qui correspondrait à celui de l'étape de transport, puis d'effectuer un contrôle qualité complet de la préparation (incluant HPLC).

Enfin il sera nécessaire de mettre en place un système indiquant une potentielle fuite, permettant d'avertir l'utilisateur d'un risque d'un point de vue microbiologique et de radioprotection.

### 3.4.2 Nouvelles opportunités

De nouveaux DO potentiels pourront être sollicités une fois les démarches d'autorisation terminées en priorisant les établissements pour lesquels une sous-traitance de MRP galliés est envisageable (Figure 7). La sous-traitance du transport à une société spécialisée sera également à mettre en place.

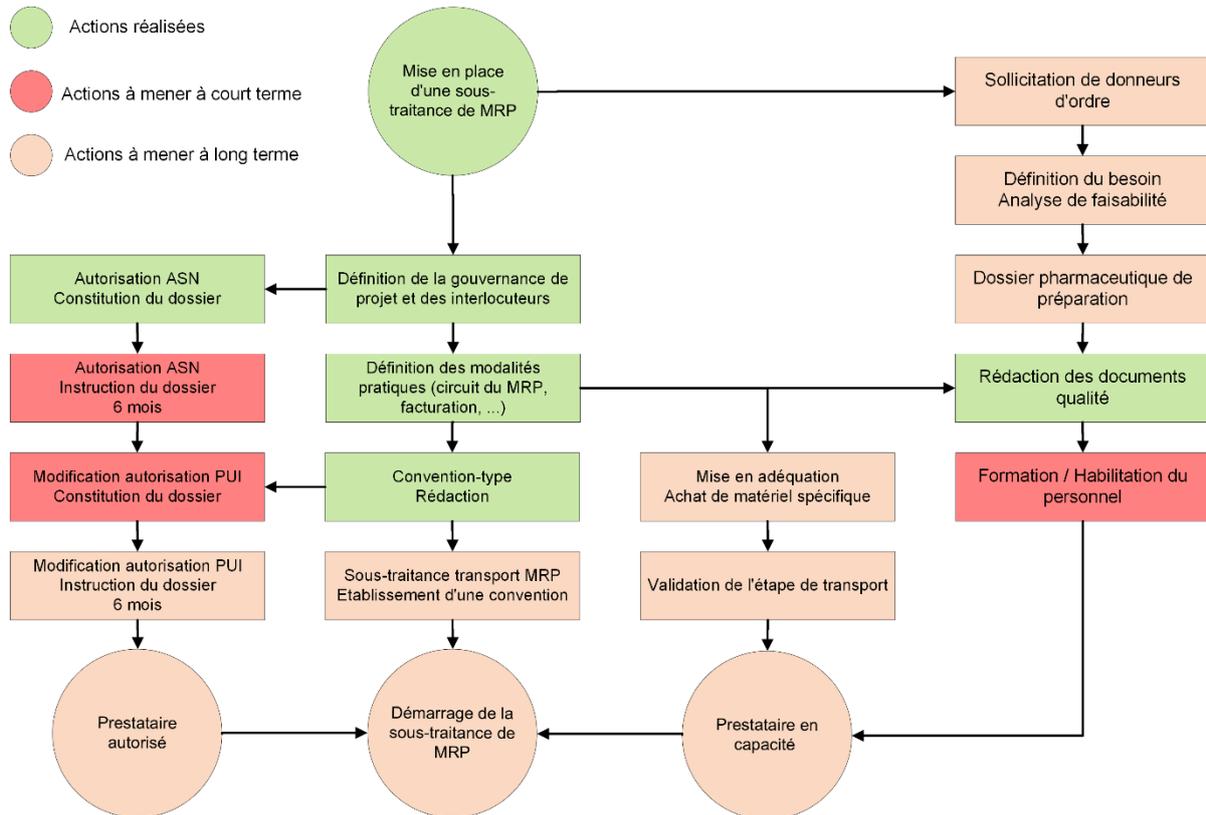


Figure 24. Avancement du projet de sous-traitance de radiopharmaceutiques.

## **Conclusion**

L'essor de la médecine nucléaire et de la radiopharmacie, ainsi que leur évolution sur le plan scientifique, technique et réglementaire font évoluer leurs pratiques.

L'épanouissement de la théranostique dans les années à venir annonce une demande croissante en radiopharmaceutiques. Parallèlement, la préparation de médicaments voit ses exigences de qualité renforcées avec la publication des nouvelles bonnes pratiques de préparation.

La sous-traitance de radiopharmaceutiques représente une opportunité pour les établissements qui ne sont plus en mesure de répondre à leurs propres besoins. En déléguant la préparation de MRP à une unité hautement spécialisée, elle leur permet également de réaffecter leurs ressources sur les processus qui leur sont essentiels. Pour la radiopharmacie, c'est également l'opportunité en répondant aux demandes locales d'accroître ses moyens de production, son offre et ainsi la disponibilité de radiopharmaceutiques non commercialisés par les acteurs industriels.

Lors de la table ronde du congrès de la SoFRa 2023, la sous-traitance fut également évoquée comme piste de réponse aux problèmes de tensions d'approvisionnement.

L'organisation d'une sous-traitance de radiopharmaceutiques doit être capable de répondre de façon optimale à la demande des établissements donneurs d'ordre tout en satisfaisant aux exigences réglementaires et techniques liées à la production, l'utilisation et la distribution de radiopharmaceutiques. La mise en place de cette organisation requiert des connaissances et compétences à l'interface du domaine pharmaceutique et nucléaire ainsi que les moyens de la mettre en œuvre.

Ce travail a permis de fournir les éléments nécessaires à l'autorisation et à l'organisation d'une activité de sous-traitance de radiopharmaceutiques au CHU de Lille. Le démarrage de cette activité pourra prendre effet une fois ces éléments validés par les autorités compétentes.

## **Bibliographie**

1. Code de la santé publique. Article R6123-134. Création Décret n°2021-1930 du 30 décembre 2021 - art. 1. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000044939899](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000044939899).
2. Arronax Nantes. Exposition « Théranostique, vers une médecine nucléaire personnalisée ». 2018. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : <https://www.aronax-nantes.fr/formation/thematique/exposition-theranostique>.
3. Bodei L, Herrmann K, Schöder H, Scott AM, Lewis JS. Radiotheranostics in oncology: current challenges and emerging opportunities. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022 Aug;19(8):534-50.
4. Code de la santé publique. Article L5121-1. Modifié par LOI n°2021-1754 du 23 décembre 2021 - art. 61. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000044628485](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000044628485).
5. Kostelnik TI, Orvig C. Radioactive Main Group and Rare Earth Metals for Imaging and Therapy. *Chem Rev*. 2019 Jan 23;119(2):902-56.
6. National Cancer Institute. [En ligne]. Radiopharmaceuticals: Radiation Therapy Enters the Molecular Age. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2020/radiopharmaceuticals-cancer-radiation-therapy>.
7. Nuclear Medicine Europe. [En ligne]. Hygiene for physicians. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : <https://whatisnuclearmedicine.com/ressources>.
8. Directive 89/343/CEE du conseil du 3 mai 1989 prévoyant des dispositions complémentaires pour les produits radiopharmaceutiques. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:31989L0343&qid=1695585436990>.
9. Loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992 modifiant le livre V du code de la santé publique et relative à la pharmacie et au médicament. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000178408>.
10. Hendrikse H, Kiss O, Kunikowska J, Wadsak W, Decristoforo C, Patt M. EANM position on the in-house preparation of radiopharmaceuticals. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022 Mar;49(4):1095-8.
11. European Association of Nuclear Medicine. EANM position paper - Nuclear Medicine : What it is. Where it goes. What it needs. 2022. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : [https://www.eanm.org/content-eanm/uploads/2022/07/EANM-overarching-narrative\\_0707.pdf](https://www.eanm.org/content-eanm/uploads/2022/07/EANM-overarching-narrative_0707.pdf).
12. Société Française de Pharmacie Oncologique. Recommandations SFPO - Adaptation des ressources liées à la pharmacie oncologique. 2ème éd. 2019. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : [https://sfpo.com/wp-content/uploads/2015/05/Recommandations\\_v2.11-à-publier.pdf](https://sfpo.com/wp-content/uploads/2015/05/Recommandations_v2.11-à-publier.pdf).
13. Loi n° 2006-686 du 13 juin 2006 relative à la transparence et à la sécurité en matière nucléaire. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000819043>.
14. Code de la santé publique. Article L1333-8. Modifié par Ordonnance n°2016-128 du 10 février 2016 - art. 38. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000032044758](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000032044758).

15. Code de la santé publique. Article L1333-104. Modifié par Décret n°2018-434 du 4 juin 2018 - art. 1. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000037017396](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037017396).
16. Code de la santé publique. Article L1333-146. Création Décret n°2018-434 du 4 juin 2018 - art. 1. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000037017483](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037017483).
17. Code de la santé publique. Article R1333-137. Création Décret n°2018-434 du 4 juin 2018 - art. 1. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000037005215](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037005215).
18. Code de la santé publique. Article R1333-119. Création Décret n°2018-434 du 4 juin 2018 - art. 1. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000037001450](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037001450).
19. Code de la santé publique. Article R1333-125. Création Décret n°2018-434 du 4 juin 2018 - art. 1. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000037001470](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037001470).
20. Code de l'environnement. Article L591-1. Création Ordonnance n°2012-6 du 5 janvier 2012 - art. 3. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000025108609](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025108609).
21. Code de la santé publique. Article L1333-13. Modifié par Ordonnance n°2016-128 du 10 février 2016 - art. 38. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000032044725](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000032044725).
22. Code de la santé publique. Article R1333-21. Modifié par Décret n°2018-434 du 4 juin 2018 - art. 1. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000037016680](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037016680).
23. Autorité de Sureté Nucléaire. Guide de l'ASN n°11 : Déclaration et codification des critères des événements significatifs (hors installations nucléaires de base et transports de matières radioactives). [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : <https://www.asn.fr/l-asn-reglemente/guides-de-l-asn/guide-de-l-asn-n-11-declaration-et-codification-des-criteres-des-evenements-significatifs-hors-installations-nucleaires-de-base-et-transports-de>.
24. Autorité de Sureté Nucléaire. Guide de l'ASN n°31 : modalités de déclaration des événements liés au TSR. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : <https://www.asn.fr/l-asn-reglemente/guides-de-l-asn/guide-de-l-asn-n-31-modalites-de-declaration-des-evenements-lies-au-tsr>.
25. Décret n° 2021-1930 du 30 décembre 2021 relatif aux conditions d'implantation de l'activité de médecine nucléaire. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000044792792>.
26. Décret n° 2022-114 du 1er février 2022 relatif aux conditions techniques de fonctionnement de l'activité de médecine nucléaire. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000045113975>.
27. Autorité de Sureté Nucléaire. Demande d'autorisation de détention et d'utilisation de radionucléides et d'appareils électriques émettant des rayonnements ionisants pour une activité de médecine nucléaire et/ou de diagnostic en biologie médicale. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : <https://www.asn.fr/espace-professionnels/formulaires-administratifs/sources-scellees-et-non-scellees-en-medecine-nucleaire-et-ou-de-biologie-medecale>.

28. Arrêté du 27 octobre 2015 portant homologation de la décision n° 2015-DC-0521 de l'Autorité de sûreté nucléaire du 8 septembre 2015 relative au suivi et aux modalités d'enregistrement des radionucléides sous forme de sources radioactives et de produits ou dispositifs en contenant. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000031424941>.
29. Code de la santé publique. Article R1333-158. Création Décret n°2018-434 du 4 juin 2018 - art. 1. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000037008190](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037008190).
30. Autorité de Sûreté Nucléaire. Demande d'autorisation de distribuer, d'importer ou d'exporter (dans le cadre de la distribution) des radionucléides, des produits ou dispositifs en contenant dans le domaine industriel, médical ou de la recherche. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : <https://www.asn.fr/espace-professionnels/formulaires-administratifs/distribution-d-importation-ou-d-exportation-des-radionucleides>.
31. Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire. Guide de réalisation des bilans fournisseurs de sources radioactives. 2010. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : <https://www.irsn.fr/page/inventaire-national-des-sources-de-rayonnements-ionisants>.
32. Commission économique pour l'Europe des Nations unies. Recommandations relatives au transport des marchandises dangereuses. Règlement type. 23e éd. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : <https://unece.org/transport/dangerous-goods/un-model-regulations-rev-23>.
33. Agence internationale de l'énergie atomique. IAEA Safety Standards Series No. SSR-6 (Rev. 1) - Règlement de transport des matières radioactives. 2019. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : <https://www.iaea.org/fr/publications/13492/reglement-de-transport-des-matieres-radioactives>.
34. Commission économique pour l'Europe des Nations unies. Accord relatif au transport international des marchandises dangereuses par route (ADR 2023). 2022. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : <https://unece.org/fr/info/publications/pub/373077>.
35. Décret n°60-794 du 22 juin 1960 portant publication de l'Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route (ADR) ouvert à la signature le 30-09-1957. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000681281>.
36. Arrêté du 29 mai 2009 relatif aux transports de marchandises dangereuses par voies terrestres (dit « arrêté TMD »). [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000020796240>.
37. Barré E, Delolmo S, Debordeaux F, de Beco V, el Deeb G, Gupta S, et al. Application de la réglementation relative au transport des matières radioactives aux produits radiopharmaceutiques : recommandations de la Société française de radiopharmacie (SoFRa). Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien. 2016 Dec;51(4):319-31.
38. Autorité de Sûreté Nucléaire. Transport de matières radioactives – Nucléaire de proximité. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : [www.asn.fr/content/download/51899/file/Transport-de-matieres-radioactives---nucleaire-de-proximite.pdf](http://www.asn.fr/content/download/51899/file/Transport-de-matieres-radioactives---nucleaire-de-proximite.pdf).

39. Autorité de Sureté Nucléaire. Rapport de l'ASN sur l'état de la sûreté nucléaire et de la radioprotection en France en 2022. 2023. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : [https://www.asn.fr/annual\\_report/2022fr](https://www.asn.fr/annual_report/2022fr).
40. Autorité de Sureté Nucléaire. Guide de l'ASN n°7 : Transport à usage civil de substances radioactives sur la voie publique. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : <https://www.asn.fr/l-asn-reglemente/guides-de-l-asn/guide-de-l-asn-n-7>.
41. Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire. Guide technique - Rapports de sûreté des modèles de colis destinés au transport de matières radioactives. 2008. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : <https://www.irsn.fr/rapport-dexpertise/rapports-de-surete-des-modeles-de-colis-destines-au-transport-de-matieres>.
42. Agence internationale de l'énergie atomique. IAEA Safety Standards Series No. SSG-66 - Format and Content of the Package Design Safety Report for the Transport of Radioactive Material. 2022. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : <https://www.iaea.org/publications/14800/format-and-content-of-the-package-design-safety-report-for-the-transport-of-radioactive-material>.
43. Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire. Flux et modalités de transports de substances radioactives en France.[En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : <https://www.irsn.fr/savoir-comprendre/surete/flux-modalites-transports-substances-radioactives-France>.
44. Comité d'experts du transport des marchandises dangereuses et du Système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques. Transport par voie postale des colis exceptés de la classe 7 présentant une activité limitée - Communication de l'expert de la Suisse. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : <https://unece.org/DAM/trans/doc/2019/dgac10c3/ST-SG-AC.10-C.3-2019-10f.pdf>.
45. Autorité de Sureté Nucléaire. Transport des matières radioactives en France. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : <https://www.asn.fr/l-asn-informe/dossiers-pedagogiques/transport-des-substances-radioactives-en-france#principes-de-surete-la-fiabilite-des-operations-de-transport>.
46. Code du travail. Article R4515-6. Modifié par Décret n°2009-289 du 13 mars 2009 - art. 4. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000020398165](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000020398165).
47. Code du travail. Article R4515-7. Création Décret n°2008-244 du 7 mars 2008 - art. (V). [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000018529678](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000018529678).
48. Code de la santé publique. Article R5126-12. Modifié par Décret n°2019-489 du 21 mai 2019 - art. 1. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000038598032](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038598032).
49. Code de la santé publique. Article R5126-22. Modifié par le Décret n°2019-489 du 21 mai 2019 - art. 1. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000006915294](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006915294).
50. Code de la santé publique. Article R5126-9. Modifié par le Décret n°2019-489 du 21 mai 2019 - art. 1. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000038598073](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038598073).

51. Agence Régionale de Santé Île-de-France. Demande d'autorisation de pharmacie à usage intérieur (PUI) : Dossier technique type : Préparation des médicaments radiopharmaceutiques.[En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : <https://www.iledefrance.ars.sante.fr/pharmacies-usage-interieur-pui-demande-et-renouvellement-des-autorisations>.
52. Section H de l'Ordre national des pharmaciens. Référentiel d'évaluation des demandes d'autorisation de pharmacie à usage intérieur. 2022. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-autres-publications/referentiel-d-evaluation-des-demandes-d-autorisation-de-pharmacie-a-usage-interieur>.
53. Code de la santé publique. Article R5126-28. Modifié par Décret n°2021-1954 du 31 décembre 2021 - art. 1. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000044941891](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000044941891).
54. Code de la santé publique. Article R5126-30. Modifié par Décret n°2019-489 du 21 mai 2019 - art. 1. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000038597780](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038597780).
55. Code de la santé publique. Article R5126-33. Modifié par Décret n°2022-18 du 7 janvier 2022 - art. 1. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000038597763](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038597763).
56. Code de la santé publique. Article L5121-5. Modifié par Ordonnance n°2016-966 du 15 juillet 2016 - art. 2. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000032906195](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000032906195).
57. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Bonnes pratiques de préparation. Édition 2023. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-preparation>.
58. Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. PIC/S guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments. PE 010-4. Genève (Suisse). 2014. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : <https://picscheme.org/docview/3443>.
59. Gillings N, Hjelstuen O, Ballinger J, Behe M, Decristoforo C, Elsinga P, et al. Guideline on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals. EJNMMI Radiopharm Chem. 2021 Feb 12;6(1):8.
60. European Directorate for Quality of Medicines & HealthCare. Chapitre 5.19. Préparation extemporanée de produits radiopharmaceutiques. Pharmacopée Européenne. 11 éd. Strasbourg : Conseil de l'Europe. 2023.
61. Arrêté du 1er décembre 2003 relatif aux qualifications et à la formation des pharmaciens utilisant des médicaments radiopharmaceutiques dans les établissements de santé et les syndicats interhospitaliers. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/LEGITEXT000021234391>.
62. Code de la santé publique. Article L4241-13. Modifié par LOI n°2023-379 du 19 mai 2023 - art. 9. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000047568618](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000047568618).

63. Code de la santé publique. Article R4351-2-4. Modifié par Décret n°2019-489 du 21 mai 2019 - art. 2. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000038598413](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038598413).
64. Code de la santé publique. Article D6124-191. Création Décret n°2022-114 du 1er février 2022 - art. 1. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000045116101](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045116101).
65. Autorité de Sureté Nucléaire. Guide de l'ASN n°32 : Installations de médecine nucléaire in vivo : règles techniques minimales de conception, d'exploitation et de maintenance. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : <https://www.asn.fr/l-asn-informe/actualites/guide-n-32-installations-de-medecine-nucleaire-in-vivo>.
66. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Actions et documents permettant de garantir la qualité des Matières Premières à Usage Pharmaceutique réceptionnées. 2016. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/27/20201027-logigramme-mpup-oct2016.pdf>.
67. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Modalités de contrôle des Matières Premières à Usage Pharmaceutique selon leur circuit d'approvisionnement. 2016. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/27/20201027-modalite-controle-mpup.pdf>.
68. Décret n° 2012-1201 du 29 octobre 2012 relatif à l'étiquetage des préparations et d'autres produits pharmaceutiques. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000026557838>.
69. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Logigramme A - Étiquetage d'une préparation administrée directement au patient. 2013. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/07/07/etiquetage-logigrammea-mars2013.pdf>.
70. Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000023865866>.
71. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain. Édition 2023. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : <https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain>.
72. Ordre national des pharmaciens. Recommandations de bonnes pratiques appliquées au transport des produits de santé. 2008. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : [https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/21\\_b\\_ordre\\_national\\_des\\_pharmaciens\\_de\\_france\\_en\\_0.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/21_b_ordre_national_des_pharmaciens_de_france_en_0.pdf).
73. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Bonnes pratiques de distribution en gros. Édition 2023. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : <https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-distribution-en-gros>.
74. Code de la santé publique. Article L5126-2. Modifié par Ordonnance n°2018-20 du 17 janvier 2018 - art. 20. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000036515856](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000036515856).

75. Code de la santé publique. Article R5126-32. Modifié par Décret n°2020-672 du 3 juin 2020 - art. 14. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000041963122](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041963122).
76. Code de la santé publique. Article R5121-175. Modifié par Décret n°2013-923 du 16 octobre 2013 - art. 5. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000028083991](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000028083991).
77. Agence du Numérique en Santé. Première évaluation du portail de signalement des événements sanitaires indésirables. 2018. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/premiere\\_evaluation\\_du\\_portail\\_des\\_signalements\\_juin2018.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/premiere_evaluation_du_portail_des_signalements_juin2018.pdf).
78. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Signaler un défaut qualité sur un médicament. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/patient/signaler-un-defaut-qualite-sur-un-medicament>.
79. Agence Régionale de Santé Île-de-France. Guide de mise en place d'une coopération entre PUI pour la préparation des médicaments anticancéreux stériles - Guide méthodologique. 2018. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : <https://www.iledefrance.ars.sante.fr/media/37802/download?inline>.
80. Organisation internationale de normalisation. ISO 9001:2015. Systèmes de management de la qualité — Exigences. 2015.
81. Agence régionale de santé Île de France. [En ligne]. Médicaments anticancéreux : qualité, sécurité, bon usage. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : <https://www.iledefrance.ars.sante.fr/medicaments-anticancereux-qualite-securite-bon-usage>.
82. Oyarzabal, I., & Jimenez-Shaw, R. (2007). Development of centralized radiopharmacies in Spain: A successful experience in Europe. International Atomic Energy Agency (IAEA): IAEA.
83. Agence nationale de la performance sanitaire et médico-sociale. Fiche pratique Radiopharmacie – Mettre en place et maintenir un système d'information performant pour la radiopharmacie. 2022. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : <https://anap.fr/s/article/pharma-bio-ste-publication-2868>.
84. Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. Good practices for computerised Systems in regulated “GxP” environments. PE 011-3. Genève (Suisse). 2007. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : <https://picscheme.org/docview/3444>.
85. Organisation internationale de normalisation. Information technology - Object Management Group Business Process Model and Notation. ISO/IEC 19510:2013(E). 2013. [En ligne]. [Cité le 12 septembre 2023]. Disponible : <https://www.omg.org/spec/BPMN/ISO/19510/PDF>.
86. Schmitt C, Fouque J, Blondeel-Gomes S, Provost C, Da Costa Branquinho E, Madar O. Temperature impact on [68Ga]Ga-edotreotide for the shipping of radioactive material in shielded container. *Pharmaceutical Technology in Hospital Pharmacy*. 2020 May 26;5(1):20200007.

## Annexes

Annexe 1. Fiche d'évaluation du besoin. _____	81
Annexe 2. Fiche de renseignements. _____	82
Annexe 3. Convention-type de sous-traitance de MRP - Sommaire. _____	83
Annexe 4. Modèle de rapport d'activité trimestriel. _____	84
Annexe 5. Modèle de Bilan Trimestriel de Fournisseur de Sources. _____	85
Annexe 6. Grille de cotation des risques. _____	86
Annexe 7. Fiche d'habilitation du personnel. _____	87
Annexe 8. Grille tarifaire. _____	88
Annexe 9. Modèle d'accusé de confirmation de commande. _____	89
Annexe 10. Modèle d'étiquette de préparation sous-traitée. _____	90
Annexe 11. Modèle de bon de livraison. _____	91
Annexe 12. Modèle d'étiquette de transport. _____	92
Annexe 13. Modèle de déclaration d'expédition de matières radioactives. _____	93
Annexe 14. Checklist d'expédition. _____	94
Annexe 15. Modèle de bon de retour de colis UN2908. _____	95

## Fiche d'évaluation des besoins

Afin de pouvoir évaluer la faisabilité d'une convention de sous-traitance de radiopharmaceutiques, merci de remplir le formulaire ci-dessous pour évaluation de votre besoin.

Ce formulaire est à renvoyer à la radiopharmacie également en cas de modification de votre besoin lors d'une convention établie.

Produit	Activité (MBq)	Périodicité	Détail	Plage horaire
68Ga-Dotatoc	100-300 MBq	Hebdomadaire	1-2 préparations, 2 fois par semaine	10:00

### Demandes particulières

Fait à  
le

Signature

## ATTESTATION D'AUTORISATION ASN

Conformément à l'article R. 1333-153 du code de la santé publique, la cession de toute source de rayonnements ionisants est interdite à toute personne physique ou morale ne disposant pas d'un récépissé de déclaration ou n'étant pas titulaire d'une décision d'enregistrement ou d'autorisation de l'un des régimes mentionnés à l'article L. 1333-8 ou L. 1333-9, lorsque la détention de la source de rayonnements ionisants objet de la cession, n'est pas exemptée de l'un de ces régimes.  
En tant que fournisseur, nous avons l'obligation de vérifier que vous êtes autorisé à recevoir des sources radioactives non scellées pour les radionucléides et les activités que vous nous demandez. Nous vous prions de bien vouloir renseigner, signer et nous renvoyer ce document en lui joignant une copie de votre autorisation/décision d'enregistrement/récépissé de déclaration et le formulaire original IRSN de demande de radionucléides en sources non scellées (DF SNS) pré-rempli.

### BENEFICIAIRE

Société :  
Adresse :  
Téléphone :  
Courriel :

### AUTORISATION

Nom du titulaire :  
Réf d'autorisation/enregistrement/déclaration :  
Date d'expiration :

### RADIONUCLEIDE(S)

Radionucléides demandés	Seuil de détention

### ENGAGEMENT DU TITULAIRE (OU DU DELEGATAIRE)

Je soussigné ..... titulaire / déléataire de l'autorisation mentionnée ci-dessus atteste être actuellement autorisé à détenir le(s) radionucléide(s) faisant l'objet de ma commande, à ne pas dépasser les activités maximales pour chacun de ces radionucléides et m'engage à avertir sans délai la radiopharmacie de l'hôpital Roger Salengro de toute évolution portant sur cette autorisation (renouvellement, prolongation, modification de son périmètre (si elle porte sur les radionucléides demandés ou leur activité maximale), retrait...).

Fait à

Le

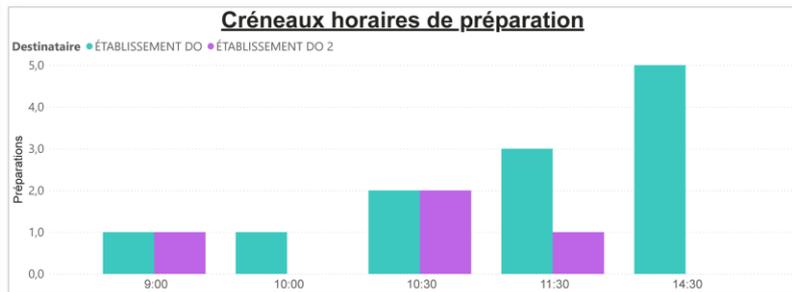
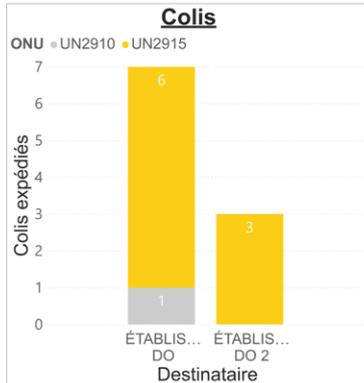
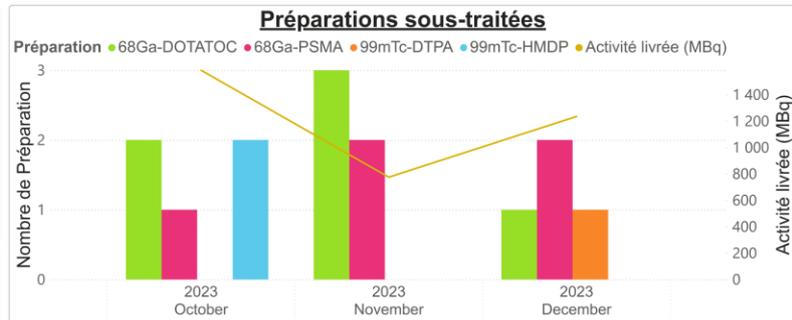
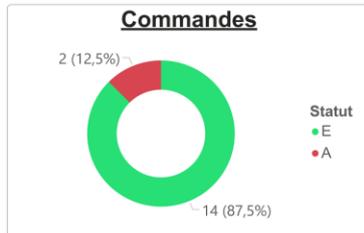
Cachet et signature du titulaire (ou de son déléataire)

Radiopharmacie, Service de Médecine Nucléaire, Hôpital Roger Salengro, CHU Lille  
Rue Emile Laine, 59037 Lille  
Tel : +33 3 20 44 64 19  
Mail : radiopharmacie.slg@chu-lille.fr

I.OBJET DE LA CONVENTION.....	3
II.ORGANISATION GENERALE .....	3
III.MOYENS MIS EN ŒUVRE.....	5
3.1    AUTORISATIONS.....	5
3.2    LOCAUX.....	5
3.3    ÉQUIPEMENTS.....	5
3.4    ZONE DE STOCKAGE DES PREPARATIONS .....	5
3.5    PERSONNEL .....	5
3.6    SYSTEMES D'INFORMATIONS.....	5
IV.MODALITES PRATIQUES .....	6
4.1    OBLIGATIONS REGLEMENTAIRES .....	6
4.2    ACHAT ET APPROVISIONNEMENT .....	6
4.3    PRESCRIPTION .....	6
4.4    COMMANDE .....	6
4.5    ANALYSE PHARMACEUTIQUE.....	6
4.6    RETRACTATION.....	6
4.7    REALISATION DES PREPARATIONS.....	7
4.8    CONTROLE ET LIBERATION .....	7
4.9    MODALITES DE CONSERVATION ET DE STOCKAGE DES PREPARATIONS AVANT TRANSPORT .....	7
4.10   COLISAGE.....	7
4.11   SUIVI.....	7
4.12   TRANSPORT .....	8
4.13   RECEPTION ET CONTROLE QUALITE DES PREPARATIONS .....	8
4.14   ARCHIVAGE DES DOCUMENTS .....	8
V.GESTION DES NON-CONFORMITES.....	9
VI.INCAPACITE PARTIELLE OU COMPLETE DE PRODUCTION .....	9
VII.GESTION DES DECHETS.....	9
VIII.VIGILANCES.....	9
IX.ASSURANCE QUALITE ET DOCUMENTS.....	9
X.RESPONSABILITE.....	10
XI.AUDIT .....	10
XII.FACTURATION.....	10
XIII.LITIGES .....	11
XIV.DUREE DE LA CONVENTION.....	11
ANNEXES.....	12

**I. Rapport d'activité**

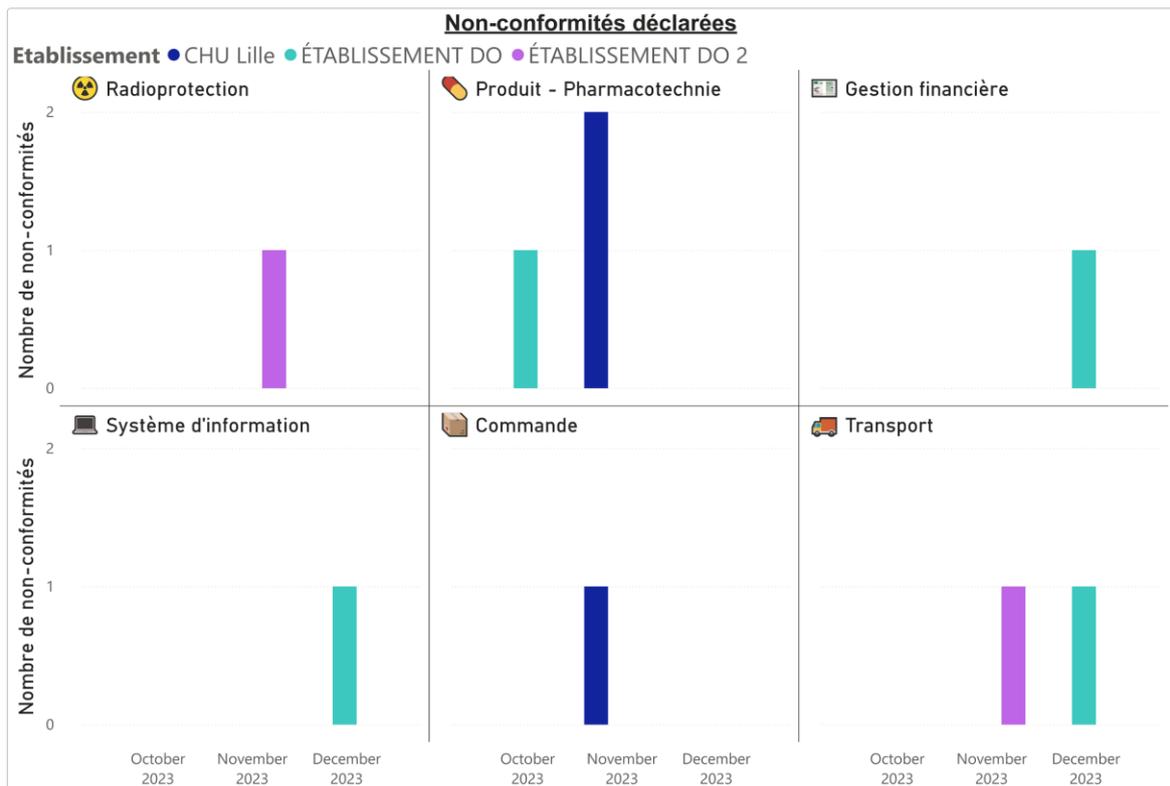
Activité (MBq) expédiée **5 184**    Echecs de production **1**    Créneaux de production **16**



**II. Rapport qualité**

**Non-conformités déclarées**

9



## Bilan trimestriel de fournisseur de sources non scellées

2023T14  
Bilan au 31/12/2023  
Numéro fournisseur:  
123456789

Nombre de masse	Symbolique chimique	Code-IRSN du fabricant de la source	Numero source	Symbolique chimique élémentaire	Référence catalogue de la source	Date du Mouvement	Type de Mouvement	Activité en Bq	Date de mesure de l'activité	Numero Autorisation du tuns	Code du Pays du tuns	Numero du formulaire	Numero Visa (IRSN (CREA))	Code Utilisation	Raison sociale du tiers	Code de position en stock	Nombre de sources	Type de Formulaire
99	Mo	3456789			Générateur Tc99m 6 GBq	2023-10-06	AC	4.26E+10	2023-10-06 08:05:00	3456789	1	3456789	345678	2	FOURNISSEUR	C	1	DFSNS
99	Mo	3456789			Générateur Tc99m 6 GBq	2023-10-06	RP			3456789	1	3456789	345678	2	FOURNISSEUR	C	1	DFSNS
99	Mo	3456789			Générateur Tc99m 10 GBq	2023-10-10	AC	4.43E+10	2023-10-10 08:16:00	3456789	1	3456789	345678	2	FOURNISSEUR	C	1	DFSNS
99	Mo	3456789			Générateur Tc99m 10 GBq	2023-10-10	RP			3456789	1	3456789	345678	2	FOURNISSEUR	C	1	DFSNS
99	Mo	3456789			Générateur Tc99m 6 GBq	2023-10-12	AC	4.24E+10	2023-10-12 08:25:00	3456789	1	3456789	345678	2	FOURNISSEUR	C	1	DFSNS
99	Mo	3456789			Générateur Tc99m 6 GBq	2023-10-12	RP			3456789	1	3456789	345678	2	FOURNISSEUR	C	1	DFSNS
68	Ga	1234567			68Ga-Dotatoc	2023-10-12	VE	3.38E+08	2023-10-12 09:07:27	1234567	1	1234567	123456	2	ÉTABLISSEMENT DO	C	1	DFSNS
68	Ga	1234567			68Ga-Dotatoc	2023-10-12	VE	3.10E+08	2023-10-12 09:08:53	1234567	1	1234567	123456	2	ÉTABLISSEMENT DO	C	1	DFSNS
99	Mo	3456789			Générateur Tc99m 10 GBq	2023-10-17	AC	4.45E+10	2023-10-17 07:48:00	3456789	1	3456789	345678	2	FOURNISSEUR	C	1	DFSNS
99	Mo	3456789			Générateur Tc99m 10 GBq	2023-10-17	RP			3456789	1	3456789	345678	2	FOURNISSEUR	C	1	DFSNS
99	Mo	3456789			Générateur Tc99m 6 GBq	2023-10-19	AC	4.27E+10	2023-10-19 07:43:00	3456789	1	3456789	345678	2	FOURNISSEUR	C	1	DFSNS
99	Mo	3456789			Générateur Tc99m 6 GBq	2023-10-19	RP			3456789	1	3456789	345678	2	FOURNISSEUR	C	1	DFSNS
99	Mo	3456789			Générateur Tc99m 10 GBq	2023-10-24	AC	4.50E+10	2023-10-24 07:51:00	3456789	1	3456789	345678	2	FOURNISSEUR	C	1	DFSNS
99	Mo	3456789			Générateur Tc99m 10 GBq	2023-10-24	RP			3456789	1	3456789	345678	2	FOURNISSEUR	C	1	DFSNS
99	Mo	3456789			Générateur Tc99m 2 GBq	2023-10-28	AC	1.16E+10	2023-10-28 07:40:00	3456789	1	3456789	345678	2	FOURNISSEUR	C	1	DFSNS
99	Mo	3456789			Générateur Tc99m 2 GBq	2023-10-28	RP			3456789	1	3456789	345678	2	FOURNISSEUR	C	1	DFSNS
99	Mo	3456789			Générateur Tc99m 8 GBq	2023-10-31	AC	4.45E+10	2023-10-31 07:52:00	3456789	1	3456789	345678	2	FOURNISSEUR	C	1	DFSNS
99	Mo	3456789			Générateur Tc99m 8 GBq	2023-10-31	RP			3456789	1	3456789	345678	2	FOURNISSEUR	C	1	DFSNS
99	Mo	3456789			Générateur Tc99m 8 GBq	2023-11-02	AC	3.57E+10	2023-11-02 07:35:00	3456789	1	3456789	345678	2	FOURNISSEUR	C	1	DFSNS
99	Mo	3456789			Générateur Tc99m 8 GBq	2023-11-02	RP			3456789	1	3456789	345678	2	FOURNISSEUR	C	1	DFSNS
99	Mo	3456789			Générateur Tc99m 6 GBq	2023-11-07	AC	2.77E+10	2023-11-07 07:38:00	3456789	1	3456789	345678	2	FOURNISSEUR	C	1	DFSNS
99	Mo	3456789			Générateur Tc99m 6 GBq	2023-11-07	RP			3456789	1	3456789	345678	2	FOURNISSEUR	C	1	DFSNS
99	Mo	3456789			Générateur Tc99m 6 GBq	2023-11-09	AC	4.27E+10	2023-11-09 07:55:00	3456789	1	3456789	345678	2	FOURNISSEUR	C	1	DFSNS
99	Mo	3456789			Générateur Tc99m 6 GBq	2023-11-09	RP			3456789	1	3456789	345678	2	FOURNISSEUR	C	1	DFSNS
99	Mo	3456789			Générateur Tc99m 6 GBq	2023-11-21	AC	3.32E+10	2023-11-21 07:43:00	3456789	1	3456789	345678	2	FOURNISSEUR	C	1	DFSNS
99	Mo	3456789			Générateur Tc99m 6 GBq	2023-11-21	RP			3456789	1	3456789	345678	2	FOURNISSEUR	C	1	DFSNS
99	Mo	3456789			Générateur Tc99m 6 GBq	2023-11-23	AC	4.25E+10	2023-11-23 07:17:00	3456789	1	3456789	345678	2	FOURNISSEUR	C	1	DFSNS
99	Mo	3456789			Générateur Tc99m 6 GBq	2023-11-23	RP			3456789	1	3456789	345678	2	FOURNISSEUR	C	1	DFSNS
99	Mo	3456789			Générateur Tc99m 10 GBq	2023-11-28	AC	4.45E+10	2023-11-28 07:49:00	3456789	1	3456789	345678	2	FOURNISSEUR	C	1	DFSNS
99	Mo	3456789			Générateur Tc99m 10 GBq	2023-11-28	RP			3456789	1	3456789	345678	2	FOURNISSEUR	C	1	DFSNS
99	Mo	3456789			Générateur Tc99m 6 GBq	2023-11-30	AC	4.27E+10	2023-11-30 07:54:00	3456789	1	3456789	345678	2	FOURNISSEUR	C	1	DFSNS
99	Mo	3456789			Générateur Tc99m 6 GBq	2023-11-30	RP			3456789	1	3456789	345678	2	FOURNISSEUR	C	1	DFSNS
68	Ge	2345678			Générateur 68Ge-68Ga	2023-12-01	AC	1.85E+09	2023-12-01 10:27:42	2345678	1	2345678	234567	2	FOURNISSEUR	C	1	DFSNS
99	Mo	3456789			Générateur Tc99m 10 GBq	2023-12-05	AC	4.46E+10	2023-12-05 07:44:00	3456789	1	3456789	345678	2	FOURNISSEUR	C	1	DFSNS
99	Mo	3456789			Générateur Tc99m 10 GBq	2023-12-05	RP			3456789	1	3456789	345678	2	FOURNISSEUR	C	1	DFSNS
99	Mo	3456789			Générateur Tc99m 6 GBq	2023-12-07	AC	4.26E+10	2023-12-07 07:38:00	3456789	1	3456789	345678	2	FOURNISSEUR	C	1	DFSNS
99	Mo	3456789			Générateur Tc99m 6 GBq	2023-12-07	RP			3456789	1	3456789	345678	2	FOURNISSEUR	C	1	DFSNS
99	Mo	3456789			Générateur Tc99m 10 GBq	2023-12-12	AC	4.45E+10	2023-12-12 07:56:00	3456789	1	3456789	345678	2	FOURNISSEUR	C	1	DFSNS
99	Mo	3456789			Générateur Tc99m 10 GBq	2023-12-12	RP			3456789	1	3456789	345678	2	FOURNISSEUR	C	1	DFSNS
99	Mo	3456789			Générateur Tc99m 6 GBq	2023-12-14	AC	4.27E+10	2023-12-14 07:55:00	3456789	1	3456789	345678	2	FOURNISSEUR	C	1	DFSNS
99	Mo	3456789			Générateur Tc99m 6 GBq	2023-12-14	RP			3456789	1	3456789	345678	2	FOURNISSEUR	C	1	DFSNS
99	Mo	3456789			Générateur Tc99m 6 GBq	2023-12-16	AC	4.20E+10	2023-12-16 16:58:00	3456789	1	3456789	345678	2	FOURNISSEUR	C	1	DFSNS

Genere le 01/01/2024 à 10:00

E000000;N;2023/12/31  
99;;Mo;3456789;;Générateur Tc99m 6 GBq;2023-10-06;AC;4.26E+10;2023-10-06 08:05:00;3456789;1;3456789;345678;2;FOURNISSEUR;C;1;DFSNS;  
99;;Mo;3456789;;Générateur Tc99m 6 GBq;2023-10-06;RP;;2023-10-06 08:10:00;3456789;1;3456789;345678;2;FOURNISSEUR;C;1;DFSNS;  
99;;Mo;3456789;;Générateur Tc99m 10GBq;2023-10-10;AC;4.43E+10;2023-10-10 08:16:00;3456789;1;3456789;345678;2;FOURNISSEUR;C;1;DFSNS;  
99;;Mo;3456789;;Générateur Tc99m 10GBq;2023-10-10;RP;;2023-10-10 08:21:00;3456789;1;3456789;345678;2;FOURNISSEUR;C;1;DFSNS;  
99;;Mo;3456789;;Générateur Tc99m 6 GBq;2023-10-12;AC;4.24E+10;2023-10-12 08:25:00;3456789;1;3456789;345678;2;FOURNISSEUR;C;1;DFSNS;  
99;;Mo;3456789;;Générateur Tc99m 6 GBq;2023-10-12;RP;;2023-10-12 08:30:00;3456789;1;3456789;345678;2;FOURNISSEUR;C;1;DFSNS;  
68;;Ga;1234567;;68Ga-Dotatoc;2023-10-12;VE;3.38E+08;2023-10-12 09:07:27;1234567;1;1234567;123456;2;ÉTABLISSEMENT DO;C;1;DFSNS;  
68;;Ga;1234567;;68Ga-Dotatoc;2023-10-12;VE;3.10E+08;2023-10-12 09:08:53;1234567;1;1234567;123456;2;ÉTABLISSEMENT DO;C;1;DFSNS

FIN BILAN



<b>Fiche d'habilitation du personnel pour la sous-traitance de radiopharmaceutiques</b>		
<b>Habilitation : Niveau 1</b> Préparateur en pharmacie hospitalière, Interne, Radiopharmacien		<b>Durée : 30min</b>
<b>Objectif</b> Habilitation du personnel à la sous-traitance de radiopharmaceutiques.		
<b>Agent</b>		<b>Evaluateur</b>
<b>Date de l'évaluation</b>	<b>Résultat</b>	<b>Signature</b>

<b>Habilitation du personnel pour la sous-traitance de radiopharmaceutiques</b>				
Processus	Compétence	Critères audités	Résultat	Commentaire
<b>O1 - Planification</b>				
<b>O0.H1</b>	Connaissance du circuit	Compréhension du circuit de la sous-traitance, ses principales étapes et points critiques		
<b>O2 - Préparation</b>				
<b>O2.H12</b>	Préparation dans le cadre de la sous-traitance	Connaître les modalités de préparation spécifiques à la sous-traitance		
<b>O3 - Contrôle</b>				
<b>O3.H13</b>	Contrôles dans le cadre de la sous-traitance	Connaître les modalités de contrôle et de libération spécifiques à la sous-traitance		
<b>O4 - Expédition</b>				
<b>O4.H14</b>	Colisage	Savoir coliser une commande • Radioprotection • Checklist d'expédition • Verrouillage		
<b>S4 - Système d'information</b>				
<b>S5.H20</b>	Déclaration d'événement indésirable	Savoir déclarer un événement indésirable		

## Grille tarifaire

Radiopharmaceutique		H.T.		T.T.C.		Statut (2)		Délais limites (3)	
Référence	Forfait technique	Préparation	Précurseur (1)	Total T.T.C. (transport non inclus)		Contingenté	Hors-stock	Commande	Annulation
68Ga-Dotatoc	75,74 €	375,56 €	0,31€/MBq	490,45€ + 0,341 €/MBq	✓	X	3j	2j	
68Ga-PSMA11	101,74 €	213,87 €	0,31€/MBq	339,13€ + 0,341 €/MBq	✓	X	3j	2j	
99mTc-DMSA	29,21 €	58,11 €	0,02€/MBq	93,74€ + 0,022 €/MBq	X	X	1j	3h	
99mTc-DTPA	29,21 €	26,01 €	0,02€/MBq	58,43€ + 0,022 €/MBq	X	X	1j	3h	
99mTc-HMDP	29,21 €	10,90 €	0,02€/MBq	41,82€ + 0,022 €/MBq	X	X	1j	3h	
99mTc-HMPAO	29,21 €	95,82 €	0,02€/MBq	135,22€ + 0,022 €/MBq	X	X	1j	3h	
99mTc-Macroagregats d'albumine humaine	29,21 €	29,60 €	0,02€/MBq	62,39€ + 0,022 €/MBq	X	X	1j	3h	
99mTc-Mertiatide	29,21 €	94,76 €	0,02€/MBq	134,05€ + 0,022 €/MBq	X	X	1j	3h	
99mTc-Nanocolloïdes de sérum albumine humaine	29,21 €	69,83 €	0,02€/MBq	106,64€ + 0,022 €/MBq	X	X	1j	3h	

(1) La quantité en MBq facturé correspond au nombre de MBq préparés.

Un surcoût est donc prévu pour les marges de colisage, de transport et de réception.

L'estimateur disponible sur AStRaL peut vous aider à estimer le coût d'une préparation selon la distance de votre établissement.

(2) Certains produits sont contingentés à un planning de production disponible sur AStRaL.

Toute commande ne satisfaisant pas à ce planning de production pourra faire l'objet d'un refus.

(3) Jours/heures ouvrées.

**Expéditeur**

Hôpital Roger Salengro  
 Avenue du Professeur Emile Laine  
 59037 Lille  
 Titulaire IRSN: Titulaire IRSN SLG  
 AUTORISATION 123456789  
 Téléphone: 00.00.00.00.00  
 Mail: radiopharmacie.slg@chu-lille.fr

**Destinataire**

ÉTABLISSEMENT DO  
 Adresse Donneur d'Ordre  
 59000 Lille  
 Titulaire IRSN: Titulaire IRSN  
 Téléphone: 01.23.45.67.89  
 Mail: responsable@do.fr

Lille, le 26/09/2023

Récapitulatif de commande					
Produit	Isotope	Activité	Statut	Préparation	F. technique
68Ga-DOTATOC	68Ga	180 MBq à 10:00	CONFIRME	477,86 €	75,74 €
68Ga-DOTATOC	68Ga	130 MBq à 10:25	CONFIRME	471,04 €	75,74 €
<b>Livraison prévue le: 12/10/2023</b>			<b>Devis</b>		
Prestataire: Transporteur			T.V.A.	H.T.	T.T.C.
Rérérence: Référence transporteur			Forfait technique	2,10%	151,48 €
Tél: 00.00.00.00.00			Préparation(s)	10,00%	948,90 €
Mail: responsable@transporteur.fr			Transport	10,00%	120,00 €
ADR: UN2915			TOTAL	-	1 220,38 €
1 330,45 €					

Hôpital Roger Salengro - CHU Lille

Siège social : Avenue du Professeur Emile Laine, 59037 Lille - France - Tél.: (+33) 00.00.00.00.00

N° identification TVA FR123456789 - CHU Lille - <https://www.chu-lille.fr>

  <b>ASTRAL</b> Activité de Sous-Traitance Radiopharmaceutique Lilloise	
<b>Prestataire</b>	Hôpital Roger Salengro Avenue du Professeur Emile Laine 59037 Lille France
<b>Etablissement</b>	ÉTABLISSEMENT DO Adresse Donneur d'Ordre 59000 Lille France
<b>Identification</b>	Patient A
<b>Préparation</b>	68Ga-DOTATOC
<b>Enregistrement</b>	SLG1
<b>Lot</b>	SLG83281
<b>Volume</b>	1,88 mL
<b>Calibration</b>	198MBq - 12/10/2023 10:00
<b>Conservation</b>	<25°C
<b>Stabilité</b>	12/10/23 13:00
<b>Administration</b>	Injectable
<b>Modalités</b>	IV directe
<b>Excipients</b>	1,10-phénotroline, acide gentisique, mannitol (E421), acide chlorhydrique, acide formique, hydroxyde de sodium (E524), eau pour injection
<b>RESPECTER LES DOSES PRESCRITES</b>	
<b>UNIQUEMENT SUR ORDONNANCE</b>	
<b>NE PAS AVALER</b>	

Annexe 10. Modèle d'étiquette de préparation sous-traitée.

## Bon de livraison - SLG1

**Expéditeur**

Hôpital Roger Salengro  
 Avenue du Professeur Emile Laine  
 59037 Lille  
 Titulaire IRSN: Titulaire IRSN SLG  
 AUTORISATION 123456789  
 Téléphone: 00.00.00.00.00  
 Mail: radiopharmacie.slg@chu-lille.fr

**Destinataire**

ÉTABLISSEMENT DO  
 Adresse Donneur d'Ordre  
 59000 Lille  
 Titulaire IRSN: Titulaire IRSN  
 Téléphone: 01.23.45.67.89  
 Mail: responsable@do.fr

**CODE 3022**

Lille, le 12/10/2023

**Récapitulatif de commande**

Produit	Isotope	Activité	Stabilité	Lot
68Ga-DOTATOC	68Ga	1,88mL - 180 MBq à 10:00	12/10/23 13:00	SLG83281
68Ga-DOTATOC	68Ga	1,75mL - 130 MBq à 10:25	12/10/23 13:00	SLG83282

Livraison prévue le: 12/10/2023	Libération
Prestataire: Transporteur Référence: Référence transporteur Tél: 00.00.00.00.00 Mail: responsable@transporteur.fr ADR: UN2915	Je soussigné LEGRAND Jean-François, radiopharmacien, certifie que les lots de préparation susmentionnés ont été libérés conformément aux bonnes pratiques de préparation.

Hôpital Roger Salengro - CHU Lille

Siège social : Avenue du Professeur Emile Laine, 59037 Lille - France - Tél.: (+33) 00.00.00.00.00

N° identification TVA FR123456789 - CHU Lille - <https://www.chu-lille.fr>

**INFORMATIONS**  
 Date: 12/10/2023  
 REFERENCE: SLG1

**RADIOACTIVE** III

CONTENTS ..... 68Ga  
 ACTIVITY ..... 547 MBq

**0,2**  
 TRANSPORT  
 INDEX

7

RADIOACTIVE MATERIAL,  
 TYPE A PACKAGE

Tél.: 00.00.00.00.00  
 CHU LILLE  
 Hôpital Roger Salengro  
 Avenue du Professeur Emile Laine  
 59037 Lille  
 AUTORISATION 123456789

**UN2915**

**TYPE A**

**DOCUMENT DE RETOUR**

Date:  
 REFERENCE: SLG1

**Radioactive Material, Excepted Package**

This package contains radioactive material, excepted package and is in all respects in compliance with the applicable international and national governmental regulations.

**UN 2908**

Radioactive materials. Quantities permitted for movement by post

CHU LILLE - Hôpital Roger Salengro  
 Avenue du Professeur Emile Laine  
 59037 Lille

CHU LILLE - Hôpital Roger Salengro - Tél.: 00.00.00.00.00

## Déclaration d'expédition de matières radioactives

### Shipping declaration of radioactive material

Expéditeur	Destinataire																			
Hôpital Roger Salengro Avenue du Professeur Emile Laine 59037 Lille Titulaire IRSN: Titulaire IRSN SLG AUTORISATION 123456789 Téléphone: 00.00.00.00.00 Mail: radiopharmacie.slg@chu-lille.fr	ÉTABLISSEMENT DO Adresse Donneur d'Ordre 59000 Lille Titulaire IRSN: Titulaire IRSN Téléphone: 01.23.45.67.89 Mail: responsable@do.fr																			
ENGAGEMENT DE L'EXPÉDITEUR / SHIPPER ENGAGEMENT																				
Je soussigné LEGRAND Jean-François, radiopharmacien, certifie - que ces produits sont admis au transport des marchandises dangereuses par route selon les dispositions de l'ADR. - que la nature de la marchandise, son conditionnement, l'emballage et l'étiquetage sont conformes aux prescriptions de l'ADR. - les obligations qui nous sont faites, aux articles 2,1,1 et 2,1,2 'de l'annexe I' (arrêté du 29 mai 2009), sont bien respectées.																				
I hereby declare than LEGRAND Jean-François, radiopharmacist, declare that - that the transported goods are complying with the ADR regulation. - that the merchandise nature, the packaging and the labelling are conforms to the ADR prescriptions. - the obligations included, in clauses 2.1.1 & 2.1.2 'of annexe I' (decree dated 29 may 2009), are respected.																				
UN2915, Matières radioactives en colis de type A, 7 UN2915, Radioactive material, type A package, 7																				
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">Isotope</th> <th style="width: 25%;">DCI</th> <th style="width: 15%;">Forme</th> <th style="width: 15%;">Nom</th> <th style="width: 15%;">Etiquette</th> <th style="width: 10%;">IT</th> <th style="width: 20%;">Lot</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>68Ga</td> <td>68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide</td> <td>Liquide</td> <td>68Ga-Dotatoc</td> <td rowspan="2" style="text-align: center; vertical-align: middle; font-size: 2em;">7B</td> <td rowspan="2" style="text-align: center; vertical-align: middle; font-size: 2em;">0,2</td> <td>SLG83281</td> </tr> <tr> <td>68Ga</td> <td>68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide</td> <td>Liquide</td> <td>68Ga-Dotatoc</td> <td>SLG83282</td> </tr> </tbody> </table>	Isotope	DCI	Forme	Nom	Etiquette	IT	Lot	68Ga	68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide	Liquide	68Ga-Dotatoc	7B	0,2	SLG83281	68Ga	68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide	Liquide	68Ga-Dotatoc	SLG83282	
Isotope	DCI	Forme	Nom	Etiquette	IT	Lot														
68Ga	68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide	Liquide	68Ga-Dotatoc	7B	0,2	SLG83281														
68Ga	68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide	Liquide	68Ga-Dotatoc			SLG83282														
Référence colis: SLG1 Poids : 5,2 kg	Nombre de colis: 1 Indice de transport: 0,2 Activité totale : 547 MBq																			
<b>Transporteur</b> Transporteur																				
<b>Fait à Lille, le 2023-10-12 09:20:00</b>																				

Hôpital Roger Salengro - CHU Lille  
 Siège social : Avenue du Professeur Emile Laine, 59037 Lille - France - Tél.: (+33) 00.00.00.00.00  
 N° identification TVA FR123456789 - CHU Lille - <https://www.chu-lille.fr>

**Colis :** \_\_\_\_\_

### I) Préparations

Vérification de l'intégrité physique du conditionnement des préparations	
Conformité de l'étiquetage des préparations	
Conformité entre les préparations envoyées et la liste des préparations demandées.	

### II) Documentation

Bon de livraison	
Consignes de sécurité	
Consignes d'utilisation	
Informations médicament	
UN2910 : Etiquette « RADIOACTIVE »	
UN2915 : Déclaration d'expédition de matières radioactives	

### III) Colis

Conformité de l'intégrité physique du colis	
Conformité de l'étiquetage du colis	
Colis scellé	

### IV) Expédition

Destinataire	
Transporteur	Société : Enlèvement : Signature :

Date et signature

*Document à joindre aux colis retournés.*

Expéditeur	Transporteur	Destinataire
ÉTABLISSEMENT DO Adresse Donneur d'Ordre 59000 Lille Titulaire IRSN: Titulaire IRSN  Téléphone: 01.23.45.67.89 Mail: responsable@do.fr		Hôpital Roger Salengro Avenue du Professeur Emile Laine 59037 Lille Titulaire IRSN: Titulaire IRSN SLG AUTORISATION 123456789 Téléphone: 00.00.00.00.00 Mail: radiopharmacie.slg@chu-lille.fr
Nombre de colis expédiés : Conformité :	Nombre de colis repris : Identifiants colis :	Date de retour :
VISA	VISA	VISA

## UN2908 – Matières radioactives, emballages vides comme colis exceptés

Radioprotection		
Je soussigné :		
certifie que les mesures de radioprotection sont inférieurs aux limites prescrites au 1.1.3.6 de l'ADR		
Débit d'équivalent de dose au contact du colis	< 5 µSv/h	Mesure
Contamination résiduelle intérieure et extérieure	α : < 0,04 Bq/cm <sup>2</sup> β/γ : <0,4 Bq/cm <sup>2</sup>	Mesure
VISA		

Commentaires



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

**Nom :** BECQUEREL  
**Prénom :** Jean-Christophe

**Titre de la thèse :** Mise en place d'une activité de sous-traitance au sein d'une unité de production de radiopharmaceutiques au CHU de Lille

**Mots-clés :** Circuit du médicament à l'hôpital ; Externalisation ; Radiopharmacie ; Radiopharmaceutiques ; Réglementation

---

**Résumé :**

La production de médicaments radiopharmaceutiques est soumise à de nombreuses exigences techniques, réglementaires et de qualité. De plus, certains radiopharmaceutiques nécessitent d'être préparés sur site et peuvent nécessiter des équipements spécifiques à leur production.

La sous-traitance peut représenter une solution de choix pour les établissements ayant un besoin réel en radiopharmaceutiques mais ne disposant pas des ressources nécessaires (humaines, matérielles, organisationnelles, financières...) pour y répondre d'eux même.

L'objet de ce travail est de mettre en place les éléments réglementaires et organisationnels nécessaires au démarrage d'une activité de sous-traitance de radiopharmaceutiques au CHU de Lille.

---

**Membres du jury :**

**Président :**

**Monsieur le Professeur ODOU Pascal**  
Pharmacien, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier.  
Université de Lille (Faculté de pharmacie), CHU de Lille.

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur LEGRAND Jean-François**  
Pharmacien, Praticien Hospitalier.  
CHU de Lille.

**Assesseur(s) :**

**Monsieur le Docteur LANNOY Damien**  
Pharmacien, Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier.  
Université de Lille (Faculté de pharmacie), CHU de Lille.

**Monsieur le Docteur LHEUREUX Nicolas**  
Pharmacien, Praticien Hospitalier.  
CHU d'Amiens