

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

**Soutenue publiquement le 17 septembre 2026  
Par Mme Louise MEQUIGNON LARIVIERE**

---

**Le système de management de la qualité en industrie  
radiopharmaceutique : garantir la qualité et la sécurité dans  
un contexte de production en flux tendu**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur des Universités SIEPMANN Juergen

**Assesseur(s) :** Madame le Professeur des Université SIEPMANN Florence

**Membre(s) extérieur(s) :** Monsieur Baptiste ROUX-HOUBION -Responsable du  
Contrôle Qualité – AAA Béthune

|                                                                                                                                                                     |                                                    |                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------|
|   | LISTE GEREE                                        | LG/FAC/001                                 |
| Département Pharmacie                                                                                                                                               | Enseignants et Enseignants-chercheurs<br>2024-2025 | Version 2.3<br>Applicable au<br>02/12/2024 |
| Document transversal                                                                                                                                                |                                                    | Page 2/11                                  |

### Université de Lille

|                                   |                           |
|-----------------------------------|---------------------------|
| Président                         | Régis BORDET              |
| Premier Vice-président            | Bertrand DÉCAUDIN         |
| Vice-présidente Formation         | Corinne ROBACZEWSKI       |
| Vice-président Recherche          | Olivier COLOT             |
| Vice-président Ressources Humaine | Jean-Philippe TRICOIT     |
| Directrice Générale des Services  | Anne-Valérie CHIRIS-FABRE |

### UFR3S

|                                                                       |                     |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Doyen                                                                 | Dominique LACROIX   |
| Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité                      | Hervé HUBERT        |
| Vice-Doyenne Recherche                                                | Karine FAURE        |
| Vice-Doyen Finances et Patrimoine                                     | Emmanuelle LIPKA    |
| Vice-Doyen International                                              | Vincent DERAMECOURT |
| Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires | Sébastien D'HARANCY |
| Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie                         | Caroline LANIER     |
| Vice-Doyen Territoire-Partenariats                                    | Thomas MORGENROTH   |
| Vice-Doyen Santé numérique et Communication                           | Vincent SOBANSKI    |
| Vice-Doyenne Vie de Campus                                            | Anne-Laure BARBOTIN |
| Vice-Doyen étudiant                                                   | Victor HELENA       |

### Faculté de Pharmacie

|                                                              |                      |
|--------------------------------------------------------------|----------------------|
| Vice - Doyen                                                 | Pascal ODOU          |
| Premier Assesseur et                                         |                      |
| Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement                   | Anne GARAT           |
| Assesseur à la Vie de la Faculté et                          |                      |
| Assesseur aux Ressources et Personnels                       | Emmanuelle LIPKA     |
| Responsable de l'Administration et du Pilotage               | Cyrille PORTA        |
| Représentant étudiant                                        | Honoré GUISE         |
| Chargé de mission 1er cycle                                  | Philippe GERVOIS     |
| Chargée de mission 2eme cycle                                | Héloïse HENRY        |
| Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche | Nicolas WILLAND      |
| Chargé de mission Relations Internationales                  | Christophe FURMAN    |
| Chargée de Mission Qualité                                   | Marie-Françoise ODOU |
| Chargé de mission dossier HCERES                             | Réjane LESTRELIN     |

|                                                                                   |                                                    |                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------|
|  | LISTE GEREE                                        | LG/FAC/001                                 |
| Département Pharmacie                                                             | Enseignants et Enseignants-chercheurs<br>2024-2025 | Version 2.3<br>Applicable au<br>02/12/2024 |
| Document transversal                                                              |                                                    | Page 3/11                                  |

### 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  | ALIOUAT     | Cécile-Marie | Parasitologie - Biologie animale | 87          |
| Mme  | AZAROUAL    | Nathalie     | Biophysique - RMN                | 85          |
| M.   | BERLARBI    | Karim        | Physiologie                      | 86          |
| M.   | BERTIN      | Benjamin     | Immunologie                      | 87          |
| M.   | BLANCHEMAIN | Nicolas      | Pharmacotechnie industrielle     | 85          |

|                                                                                                                                                                     |                                                    |                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------|
|   | LISTE GEREE                                        | LG/FAC/001                                 |
| Département Pharmacie                                                                                                                                               | Enseignants et Enseignants-chercheurs<br>2024-2025 | Version 2.3<br>Applicable au<br>02/12/2024 |
| Document transversal                                                                                                                                                |                                                    | Page 4/11                                  |

|     |               |                |                                                        |    |
|-----|---------------|----------------|--------------------------------------------------------|----|
| M.  | CARNOY        | Christophe     | Immunologie                                            | 87 |
| M.  | CAZIN         | Jean-Louis     | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86 |
| M.  | CUNY          | Damien         | Sciences végétales et fongiques                        | 87 |
| Mme | DELBAERE      | Stéphanie      | Biophysique - RMN                                      | 85 |
| Mme | DEPREZ        | Rebecca        | Chimie thérapeutique                                   | 86 |
| M.  | DEPREZ        | Benoît         | Chimie bio inorganique                                 | 85 |
| Mme | DUMONT        | Julie          | Biologie cellulaire                                    | 87 |
| 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 | LIPKA         | Emmanuelle     | Chimie analytique                                      | 85 |
| Mme | MELNYK        | Patricia       | Chimie physique                                        | 85 |
| M.  | MILLET        | Régis          | Institut de Chimie Pharmaceutique<br>Albert Lespagnol  | 86 |
| M.  | MOREAU        | Pierre-Arthur  | Sciences végétales et fongiques                        | 87 |
| Mme | MUHR-TAILLEUX | Anne           | Biochimie                                              | 87 |
| Mme | PERROY        | Anne-Catherine | Droit et Economie pharmaceutique                       | 86 |

|                                                                                                                                                                     |                                                    |                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------|
|   | LISTE GEREE                                        | LG/FAC/001                                 |
| Département Pharmacie                                                                                                                                               | Enseignants et Enseignants-chercheurs<br>2024-2025 | Version 2.3<br>Applicable au<br>02/12/2024 |
| Document transversal                                                                                                                                                |                                                    | Page 5/11                                  |

|     |             |                 |                                  |    |
|-----|-------------|-----------------|----------------------------------|----|
| Mme | RIVIÈRE     | Céline          | Pharmacognosie                   | 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<br>CNU |
|------|----------|-----------------|--------------------------------------------------------|----------------|
| Mme  | CUVELIER | Élodie          | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81             |
| Mme  | DANEL    | Cécile          | Chimie analytique                                      | 85             |
| Mme  | DEMARET  | Julie           | Immunologie                                            | 82             |
| Mme  | GARAT    | Anne            | Toxicologie et Santé publique                          | 81             |
| Mme  | GENAY    | Stéphanie       | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 81             |
| Mme  | GILLIOT  | Sixtine         | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 80             |
| M.   | GRZYCH   | Guillaume       | Biochimie                                              | 82             |
| Mme  | HENRY    | Héloïse         | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 80             |
| M.   | LANNOY   | Damien          | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 80             |
| Mme  | MASSE    | Morgane         | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 81             |
| Mme  | ODOU     | Marie-Françoise | Bactériologie - Virologie                              | 82             |

|                                                                                                                                                                     |                                                    |                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------|
|   | LISTE GEREE                                        | LG/FAC/001                                 |
| Département Pharmacie                                                                                                                                               | Enseignants et Enseignants-chercheurs<br>2024-2025 | Version 2.3<br>Applicable au<br>02/12/2024 |
| Document transversal                                                                                                                                                |                                                    | Page 6/11                                  |

### Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

| Civ. | Nom             | Prénom     | Service d'enseignement                                 | Section CNU |
|------|-----------------|------------|--------------------------------------------------------|-------------|
| M.   | ANTHÉRIEU       | Sébastien  | Toxicologie et Santé publique                          | 86          |
| M.   | BANTUBUNGI-BLUM | Kadiombo   | Biologie cellulaire                                    | 87          |
| M.   | BERTHET         | Jérôme     | Biophysique - RMN                                      | 85          |
| M    | BEDART          | Corentin   | ICPAL                                                  | 86          |
| M.   | BOCHU           | Christophe | Biophysique - RMN                                      | 85          |
| M.   | BORDAGE         | Simon      | Pharmacognosie                                         | 86          |
| M.   | BOSC            | Damien     | Chimie thérapeutique                                   | 86          |
| Mme  | BOU KARROUM     | Nour       | Chimie bioinorganique                                  |             |
| 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  | DEMANCHE        | Christine  | Parasitologie - Biologie animale                       | 87          |
| Mme  | DEMARQUILLY     | Catherine  | Biomathématiques                                       | 85          |
| M.   | DHIFLI          | Wajdi      | Biomathématiques                                       | 27          |
| M.   | EL BAKALI       | Jamal      | Chimie thérapeutique                                   | 86          |
| M.   | FARCE           | Amaury     | Institut de Chimie Pharmaceutique<br>Albert Lespagnol  | 86          |
| M.   | FLIPO           | Marion     | Chimie organique                                       | 86          |
| M.   | FRULEUX         | Alexandre  | Sciences végétales et fongiques                        |             |

|                                                                                                                                                                     |                                                    |                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------|
|   | LISTE GEREE                                        | LG/FAC/001                                 |
| Département Pharmacie                                                                                                                                               | Enseignants et Enseignants-chercheurs<br>2024-2025 | Version 2.3<br>Applicable au<br>02/12/2024 |
| Document transversal                                                                                                                                                |                                                    | Page 7/11                                  |

|     |                       |                 |                                                           |    |
|-----|-----------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------|----|
| M.  | FURMAN                | Christophe      | Institut de Chimie Pharmaceutique<br>Albert Lespagnol     | 86 |
| M.  | GERVOIS               | Philippe        | Biochimie                                                 | 87 |
| Mme | GOOSSENS              | Laurence        | Institut de Chimie Pharmaceutique<br>Albert Lespagnol     | 86 |
| Mme | GRAVE                 | Béatrice        | Toxicologie et Santé publique                             | 86 |
| M.  | HAMONIER              | Julien          | Biomathématiques                                          | 26 |
| Mme | HAMOUDI-BEN<br>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<br>Pharmacie clinique | 86 |
| M.  | KARROUT               | Younes          | Pharmacotechnie industrielle                              | 85 |
| Mme | LALLOYER              | Fanny           | Biochimie                                                 | 87 |
| Mme | LECOEUR               | Marie           | Chimie analytique                                         | 85 |
| Mme | LEHMANN               | Hélène          | Droit et Economie pharmaceutique                          | 86 |
| Mme | LELEU                 | Natascha        | Institut de Chimie Pharmaceutique<br>Albert Lespagnol     | 86 |
| M.  | LIBERELLE             | Maxime          | Biophysique - RMN                                         |    |
| Mme | LOINGEVILLE           | Florence        | Biomathématiques                                          | 26 |
| Mme | MARTIN                | Françoise       | Physiologie                                               | 86 |
| M.  | MARTIN MENA           | Anthony         | Biopharmacie, Pharmacie galénique et<br>hospitalière      |    |
| M.  | MENETREY              | Quentin         | Bactériologie - Virologie                                 | 87 |
| M.  | MORGENROTH            | Thomas          | Droit et Economie pharmaceutique                          | 86 |
| Mme | MUSCHERT              | Susanne         | Pharmacotechnie industrielle                              | 85 |
| Mme | NIKASINOVIC           | Lydia           | Toxicologie et Santé publique                             | 86 |

|                                                                                   |                                                    |                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------|
|  | LISTE GEREE                                        | LG/FAC/001                                 |
| Département Pharmacie                                                             | Enseignants et Enseignants-chercheurs<br>2024-2025 | Version 2.3<br>Applicable au<br>02/12/2024 |
| Document transversal                                                              |                                                    | Page 8/11                                  |

|     |            |           |                                                |    |
|-----|------------|-----------|------------------------------------------------|----|
| 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<br>pédagogiques | 85 |
| Mme | RAVEZ      | Séverine  | Chimie thérapeutique                           | 86 |
| Mme | ROGEL      | Anne      | Immunologie                                    |    |
| M.  | ROSA       | Mickaël   | Hématologie                                    | 87 |
| 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                |
| Mme  | KUBIK    | Laurence  | Anglais                |

|                                                                                                                                                                     |                                                    |                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------|
|   | LISTE GEREE                                        | LG/FAC/001                                 |
| Département Pharmacie                                                                                                                                               | Enseignants et Enseignants-chercheurs<br>2024-2025 | Version 2.3<br>Applicable au<br>02/12/2024 |
| Document transversal                                                                                                                                                |                                                    | Page 9/11                                  |

|    |       |      |         |
|----|-------|------|---------|
| M. | OSTYN | Gaël | Anglais |
|----|-------|------|---------|

#### Professeurs Associés

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

#### Maîtres de Conférences Associés

| Civ. | Nom       | Prénom      | Service d'enseignement                                 | Section CNU |
|------|-----------|-------------|--------------------------------------------------------|-------------|
| M    | AYED      | Elya        | Pharmacie officinale                                   |             |
| M.   | COUSEIN   | Etienne     | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      |             |
| Mme  | CUCCHI    | Malgorzata  | Biomathématiques                                       | 85          |
| Mme  | DANICOURT | Frédérique  | Pharmacie officinale                                   |             |
| Mme  | DUPIRE    | Fanny       | Pharmacie officinale                                   |             |
| M.   | DUFOSSEZ  | François    | Biomathématiques                                       | 85          |
| M.   | FRIMAT    | Bruno       | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 85          |
| Mme  | GEILER    | Isabelle    | Pharmacie officinale                                   |             |
| M.   | GILLOT    | François    | Droit et Economie pharmaceutique                       | 86          |
| M.   | MITOUMBA  | Fabrice     | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 86          |
| M.   | PELLETIER | Franck      | Droit et Economie pharmaceutique                       | 86          |
| M    | POTHIER   | Jean-Claude | Pharmacie officinale                                   |             |
| Mme  | ROGNON    | Carole      | Pharmacie officinale                                   |             |

|                                                                                   |                                                    |                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------|
|  | LISTE GEREE                                        | LG/FAC/001                                 |
|                                                                                   | Enseignants et Enseignants-chercheurs<br>2024-2025 | Version 2.3<br>Applicable au<br>02/12/2024 |
|                                                                                   | Document transversal                               | Page 10/11                                 |

#### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

| Civ. | Nom       | Prénom   | Service d'enseignement                                 | Section CNU |
|------|-----------|----------|--------------------------------------------------------|-------------|
| M.   | BOUDRY    | Augustin | Biomathématiques                                       |             |
| Mme  | DERAMOUDT | Laure    | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique |             |
| M.   | GISH      | Alexandr | Toxicologie et Santé publique                          |             |
| Mme  | NEGRIER   | Laura    | Chimie analytique                                      |             |

#### Hospitalo-Universitaire (PHU)

|     | Nom      | Prénom     | Service d'enseignement        | Section CNU |
|-----|----------|------------|-------------------------------|-------------|
| M.  | DESVAGES | Maximilien | Hématologie                   |             |
| Mme | LENSKI   | Marie      | Toxicologie et Santé publique |             |

#### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

| Civ. | Nom      | Prénom  | Service d'enseignement                                 | Section CNU |
|------|----------|---------|--------------------------------------------------------|-------------|
| Mme  | BERNARD  | Lucie   | Physiologie                                            |             |
| Mme  | BARBIER  | Emeline | Toxicologie                                            |             |
| Mme  | COMPAGNE | Nina    | Chimie Organique                                       |             |
| Mme  | COULON   | Audrey  | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique |             |
| M.   | DUFOSSEZ | Robin   | Chimie physique                                        |             |
| Mme  | FERRY    | Lise    | Biochimie                                              |             |
| M    | HASYEOUI | Mohamed | Chimie Organique                                       |             |
| Mme  | HENRY    | Doriane | Biochimie                                              |             |

|                                                                                                                                                                     |                                                    |                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------|
|   | LISTE GEREE                                        | LG/FAC/001                                 |
| Département Pharmacie                                                                                                                                               | Enseignants et Enseignants-chercheurs<br>2024-2025 | Version 2.3<br>Applicable au<br>02/12/2024 |
| Document transversal                                                                                                                                                |                                                    | Page 11/11                                 |

|     |                 |         |                                                   |  |
|-----|-----------------|---------|---------------------------------------------------|--|
| Mme | KOUAGOU         | Yolène  | Sciences végétales et fongiques                   |  |
| M   | LAURENT         | Arthur  | Chimie-Physique                                   |  |
| M.  | MACKIN MOHAMOUR | Synthia | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière |  |
| Mme | RAAB            | Sadia   | Physiologie                                       |  |

#### Enseignant contractuel

| Civ. | Nom      | Prénom    | Service d'enseignement |
|------|----------|-----------|------------------------|
| Mme  | DELOBEAU | Iris      | Pharmacie officinale   |
| M    | RIVART   | Simon     | Pharmacie officinale   |
| Mme  | SERGEANT | Sophie    | Pharmacie officinale   |
| M.   | ZANETTI  | Sébastien | Biomathématiques       |

#### LRU / MAST

| Civ. | Nom            | Prénom        | Service d'enseignement                                 |
|------|----------------|---------------|--------------------------------------------------------|
| Mme  | FRAPPE         | Jade          | Pharmacie officinale                                   |
| M    | LATRON-FREMEAU | Pierre-Manuel | Pharmacie officinale                                   |
| M.   | MASCAUT        | Daniel        | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique |

|                                                                                   |                                                    |                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------|
|  | LISTE GEREE                                        | LG/FAC/001                                 |
| Département Pharmacie<br><br>Document transversal                                 | Enseignants et Enseignants-chercheurs<br>2024-2025 | Version 2.3<br>Applicable au<br>02/12/2024 |
|                                                                                   |                                                    | Page 12/11                                 |

## CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

| Version | Modifié par | Date       | Principales modifications |
|---------|-------------|------------|---------------------------|
| 1.0     |             | 20/02/2020 | Création                  |
| 2.0     |             | 02/01/2022 | Mise à jour               |
| 2.1     |             | 21/06/2022 | Mise à jour               |
| 2.2     |             | 01/02/2024 | Mise à jour               |
| 2.3     |             | 15/11/2024 | Mise à jour               |
| 2.4     |             | 18/02/2025 | Mise à jour               |

## ***UFR3S-Pharmacie***

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



## Remerciements :

**Mes parents,** Papa, Maman, merci pour tout ce que vous avez fait pour moi et pas que ces 6 dernières années. Vous vous êtes assurés que je puisse réussir tout ce que je souhaitais entreprendre, j'ai énormément de chance d'avoir des parents comme vous. Après toutes ces années, les fameux produits en croix et les cours de SSH en PACES n'ont pas eu raison de vous ! Pour tout ça un grand merci, vous m'avez permis d'être Pharmacien !

**Mon chéri,** je te remercie d'avoir été ce soutien sans faille malgré mes hauts, mes bas, mes doutes, mon stress, ma joie et j'en passe. Je n'aurais jamais pu être dans mes deadlines si tu ne m'avais pas fait un emploi du temps aux petits oignons pour avancer sur la rédaction. J'ai de la chance d'avoir un partenaire qui me soutient dans tous mes projets et ce n'est que le début.

PS : Un merci bonus pour m'avoir aidé avec le côté informatique !

**Ma famille,** Vous avez eu la chance (ou malchance) de faire partie de ce projet. Vous m'avez vu grandir et aujourd'hui, vous me voyez diplômé ! Tout ça ne nous rajeunira pas comme vous aimez à le dire.

**Mes copines de fac,** les filles, cela fait maintenant 5 ans qu'on se connaît, on a tout fait ensemble, des sorties dans Lille aux TP qui suivaient le lendemain. Mes années de pharmacie n'auraient pas été les mêmes sans vous !

**Al,** mon binôme, on s'est vraiment bien trouvé ! On se comprend même lorsque personne d'autre ne comprend « tu peux mettre le machin dans le truc et agiter le bidule » !

**L'équipe qualité de Béthune,** Merci de m'avoir accompagné pendant mon alternance, j'ai appris plein de choses grâce à vous (et pas que professionnelles) et je sais que ça n'est que le commencement. J'ai eu une équipe qui m'a accueilli et avec qui j'ai sacrément rigolé ! Merci à vous !

**Mon jury,** Merci d'avoir accepté de me soutenir dans ce projet d'écriture de la thèse.

## Table des matières

|                                                                                                                                                 |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Introduction :                                                                                                                                  | 18 |
| I) Les médicaments radiopharmaceutiques : contraintes et enjeux qualité                                                                         | 20 |
| <b>A) Généralités sur les médicaments radiopharmaceutiques</b>                                                                                  | 21 |
| 1) Définition du médicament et d'un radiopharmaceutique                                                                                         | 21 |
| 2) Bases de la radioactivité et de la physique nucléaire                                                                                        | 22 |
| 3) Notion de demi-vie des isotopes : exemple du Fluor18                                                                                         | 25 |
| 4) Application des médicaments radiopharmaceutiques                                                                                             | 26 |
| <b>B) Les contraintes réglementaires</b>                                                                                                        | 28 |
| 1) Réglementations et autorités du médicament                                                                                                   | 28 |
| 2) Réglementation et autorités de "la radioactivité"                                                                                            | 30 |
| <b>C) Spécificité des médicaments radiopharmaceutiques et impact sur la qualité</b>                                                             | 34 |
| 1) Contrainte liées à la radioactivité                                                                                                          | 34 |
| 2) Une demi-vie courte des isotopes : exemple du Fluor 18                                                                                       | 35 |
| 3) Production à flux tendu                                                                                                                      | 36 |
| 4) Conséquences sur la gestion de la qualité                                                                                                    | 37 |
| II) Libération paramétrique d'un lot de radiopharmaceutique                                                                                     | 39 |
| <b>A) Définitions</b>                                                                                                                           | 40 |
| <b>B) Prérequis pour la libération</b>                                                                                                          | 41 |
| 1) Habilitation du personnel pour chaque poste <sup>(25)</sup>                                                                                  | 41 |
| 2) Qualifications et validations du process et des équipements <sup>(22)</sup>                                                                  | 43 |
| 3) Les contrôles en cours de fabrication (In Process Controls) <sup>(24)</sup>                                                                  | 44 |
| <b>C) Organisation du cycle de production de radiopharmaceutique permettant la mise en place de la libération anticipée (exemple du 18 FDG)</b> | 47 |
| 1) Production du fluor 18 dans un cyclotron                                                                                                     | 47 |
| 2) Synthèse et formulation du 18 FDG <sup>(26)</sup>                                                                                            | 48 |
| 3) Répartition aseptique                                                                                                                        | 50 |
| 4) Contrôle qualité <sup>(26)</sup>                                                                                                             | 51 |
| 5) Revue qualité et sécurisation de la libération par la QP                                                                                     | 58 |
| 6) La certification finale                                                                                                                      | 59 |
| III) Management de la qualité : Adaptation du SMQ aux contraintes radiopharmaceutiques grâce à différents outils qualité.                       | 61 |
| Organisation du système qualité d'un site de production radio-pharmaceutique en flux tendu                                                      | 62 |
| 1) Un SMQ construit autour de la maîtrise du risque                                                                                             | 62 |
| 2) Une organisation qualité adaptée au flux tendu                                                                                               | 64 |
| 3) Outils qualité mis en place pour sécuriser la production radiopharmaceutique                                                                 | 65 |
| 4) La qualification et l'habilitation comme garanties de fiabilité <sup>(31)</sup>                                                              | 68 |
| 5) La documentation et la traçabilité                                                                                                           | 69 |
| <b>A) Gestion des déviations (via ENNOV) : traiter les écarts dans un environnement à haut niveau de criticité <sup>(39) (41)</sup></b>         | 70 |
| 1) Détection de l'anomalie : Méthode QQQQCCP                                                                                                    | 72 |

|                |                                                                                                   |           |
|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2)             | Première évaluation de la criticité de la déviation .....                                         | 73        |
| 4)             | Requalification de la déviation après identification de la cause racine .....                     | 76        |
| 5)             | Création du plan d'action.....                                                                    | 77        |
| 6)             | Clôture de la déviation .....                                                                     | 78        |
| <b>B)</b>      | <b>Analyse de risque : anticipation des défaillances grâce à la méthode AMDEC</b>                 |           |
| (33) (34) (35) | .....                                                                                             | 79        |
| 1)             | Définition de l'AMDEC .....                                                                       | 80        |
| 2)             | Evaluation de la criticité .....                                                                  | 80        |
| 3)             | Lien entre AMDEC et le système qualité .....                                                      | 81        |
| <b>C)</b>      | <b>Amélioration continue du système : Renforcer la robustesse du système grâce aux CAPA et CC</b> |           |
|                | .....                                                                                             | 82        |
| 1)             | Principe de l'amélioration continue.....                                                          | 82        |
| 2)             | Les Actions Correctives et Préventives (37) (38).....                                             | 82        |
| 3)             | Le Change Control (36) .....                                                                      | 84        |
| 4)             | Le suivi des indicateurs qualité et l'amélioration du système .....                               | 86        |
| <b>D)</b>      | <b>Gestion des réclamations clients</b> .....                                                     | 87        |
| 1)             | Principe et objectifs de la gestion des réclamations .....                                        | 87        |
| 2)             | Gestion et traitement des réclamations .....                                                      | 88        |
| 3)             | Traçabilité et outils de gestion qualité .....                                                    | 88        |
| <b>IV)</b>     | <b>Cas pratique : Utilisation d'un réactif périmé pour le contrôle qualité .....</b>              | <b>90</b> |

## Liste des abréviations :

| Acronyme                           | Significations                                                                       |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ADR</b>                         | Accord relative au transport international des marchandises dangereuses par la route |
| <b>ALARA</b>                       | As Low As Reasonably Achievable                                                      |
| <b>AMDEC</b>                       | Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leurs Criticité              |
| <b>ANSM</b>                        | Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé                  |
| <b>ASNR</b>                        | Agence de Sûreté Nucléaire et de Radioprotection                                     |
| <b>BPF</b>                         | Bonnes Pratiques de Fabrication                                                      |
| <b>CCM</b>                         | Chromatographie sur Couche Mince                                                     |
| <b>CQ</b>                          | Contrôle Qualité                                                                     |
| <b>ENNOV</b>                       | Logiciel de gestion du système qualité                                               |
| <b>FDG</b>                         | Fluorodésoxyglucose                                                                  |
| <b>18FDG</b>                       | Fluorodésoxyglucose marqué au Fluor-18                                               |
| <b>FDM</b>                         | Fluorodésoxymannose                                                                  |
| <b>HEPA</b>                        | High Efficiency Particulate Air (Filtre à très haute efficacité)                     |
| <b>HPLC</b>                        | High-Performance Liquid Chromatography (Chromatographie Liquide Haute Performance)   |
| <b>IPC</b>                         | In Process Controls (Contrôles en cours de fabrication)                              |
| <b>K222</b>                        | Kryptofix K222                                                                       |
| <b>K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></b> | Carbonate de Potassium                                                               |
| <b>LAL</b>                         | Limulus Amebocyte Lysate (test des endotoxines bactériennes)                         |
| <b>NaCl</b>                        | Chlorure de sodium                                                                   |
| <b>PB</b>                          | Preparation Box                                                                      |
| <b>QMA</b>                         | Quaternary Methyl Ammonium (cartouche échangeuse d'anions)                           |
| <b>QP</b>                          | Qualified Person                                                                     |
| <b>QQOQCCP</b>                     | Qui? Quoi? Où? Quand? Comment? Combien? Pourquoi?                                    |
| <b>SMQ</b>                         | Système de Management de la Qualité                                                  |
| <b>SN2</b>                         | Substitution Nucléophile                                                             |
| <b>TEP</b>                         | Tomographie par Emission de Positons                                                 |
| <b>UV</b>                          | Ultra-Violet                                                                         |
| <b>ZAC</b>                         | Zone à Atmosphere Contrôlée                                                          |

## **Introduction :**

Les médicaments radiopharmaceutiques occupent une place centrale dans la prise en charge du diagnostic et du traitement des patients principalement dans les domaines de l'oncologie, neurologie ou cardiologie. Leur spécificité repose sur l'association d'un vecteur pharmacologique à un radionucléide donnant à ces produits des propriétés uniques. Cependant ces radiomédicaments sont accompagnés de nombreuses contraintes en matière de protection, production, contrôle et gestion de la qualité.

Contrairement aux médicaments « traditionnels », les radiopharmaceutiques se caractérisent par la présence de radioactivité, une instabilité intrinsèque liée à la décroissance des radionucléides et souvent associés à une demi-vie très courte. Ces médicaments apportent des bénéfices majeurs dans le diagnostic et le traitement des patients cependant leurs caractéristiques imposent une production à flux tendu, limitant le rayon sur lequel les médicaments peuvent être livrés, et avec des délais extrêmement restreints entre la fabrication du produit et son administration au patient. En plus de ces contraintes opérationnelles, les radiopharmaceutiques sont soumis à une double exigence réglementaire. La première est directement liée à la production de médicament. Ces réglementations permettent de garantir la qualité et l'efficacité du médicament mais également la sécurité du patient. La deuxième contrainte est due à la radioprotection. Celle-ci vise à protéger le personnel, les patients ainsi que l'environnement. <sup>(12)</sup>

C'est dans ce contexte que la gestion de la qualité au sein d'un site radiopharmaceutique représente un enjeu majeur et complexe. En effet, elle doit permettre de garantir le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication tout en tenant compte des spécificités liées à la radioactivité et aux délais très courts. Il est donc intéressant de montrer comment la conciliation des exigences réglementaires pharmaceutiques avec les contraintes spécifiques des radiopharmaceutiques permet la mise en place d'un système qualité fiable, robuste et assurant la sécurité du patient.

Pour répondre à l'ensemble de ces exigences, il est nécessaire d'adapter le système de management de la qualité à ces particularités. Pour ce faire, l'approche utilisée est la mise en place de la libération paramétrique, associée à une maîtrise rigoureuse des procédés et le monitoring renforcé des paramètres critiques. Elle permet d'assurer une libération fiable et sécurisée des lots malgré des délais incompatibles avec l'obtention de l'entièreté des résultats des contrôles analytiques. Ainsi l'objectif de ce travail est de démontrer que l'adaptation du système de management de la qualité aux spécificités des radiopharmaceutiques permet d'assurer une libération fiable et sécurisée des lots malgré les contraintes de production à flux tendu.

Afin de répondre à cet objectif, ce travail se composera de trois parties. Dans un premier temps, les caractéristiques des médicaments radiopharmaceutiques, leurs contraintes réglementaires et leurs impacts sur la qualité seront présentés. La seconde partie sera consacrée à la libération paramétrique des lots, en détaillant ses principes, ses prérequis et son application au cycle de production, notamment à travers l'exemple du 18-FDG. Pour finir, la troisième partie mettra en lumière le système de management de la qualité dans un site radiopharmaceutique en mettant l'accent sur la gestion des déviations, les analyses de risque et les démarches d'amélioration continue qui sont les clés pour garantir la robustesse et la sécurité du système.

**I) Les médicaments  
radiopharmaceutiques : contraintes et  
enjeux qualité**

## **A) Généralités sur les médicaments radiopharmaceutiques**

### 1) Définition du médicament et d'un radiopharmaceutique

Les médicaments occupent une place centrale dans la prise en charge thérapeutique et diagnostique des patients, répondant à des exigences strictes en termes de qualité, sécurité et efficacité. Leur développement, leur fabrication et leur utilisation sont encadrés par un ensemble de règles visant à garantir leur conformité tout au long de leur cycle de vie. Afin de comprendre l'ensemble des contraintes et enjeux qualité liés aux médicaments, il est dans un premier temps nécessaire de définir ce qu'est un médicament.

#### **Définition du médicament :**

Selon l'article L5111-1 du code de santé publique, un médicament est :

« I.-On entend par médicament à usage humain toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier ses fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.

Sont notamment considérés comme des médicaments les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve.

Les produits utilisés pour la désinfection des locaux et pour la prothèse dentaire ne sont pas considérés comme des médicaments. »

Parmi ces produits de santé, les médicaments radiopharmaceutiques occupent une position particulière. Ils se trouvent à l'intersection entre un médicament classique et une source radioactive, ils présentent des caractéristiques uniques liées à la présence d'un radionucléide. Cette spécificité est un atout puisqu'elle confère à ces médicaments des propriétés diagnostiques ou thérapeutiques utilisées en médecine nucléaire. Cependant cette spécificité implique des contraintes supplémentaires en matière de fabrication, manipulation, gestion des risques et réglementations. <sup>(1)</sup>

Ainsi selon l'article L5121-1, un **médicament radiopharmaceutique** est :

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

## 2) Bases de la radioactivité et de la physique nucléaire

### **Découverte de la radioactivité**

En 1896, le physicien français Henri Becquerel met en évidence le phénomène de radioactivité lors de travaux sur les sels d'uranium. Il cherchait à déterminer si ces composés après exposition à la lumière pouvaient émettre des rayonnements identiques aux rayons X, qui venaient d'être découverts par le physicien allemand Wilhelm Röntgen. Durant ces expériences, il observa que ces substances émettaient spontanément des rayonnements invisibles capables de traverser certains matériaux et d'impressionner une plaque photographique, même sans avoir été excités au préalable. Sa découverte montre la présence d'éléments ayant la capacité d'émettre naturellement et continuellement de l'énergie sous forme de rayonnement, il s'agit de la radioactivité naturelle.

Suite à la découverte de la radioactivité par Henri Becquerel, les travaux menés par Marie Curie et Pierre Curie ont permis d'approfondir la compréhension du phénomène de la radioactivité. Marie Curie a étudié quantitativement les rayonnements émis par les sels d'uranium. Elle met en évidence le caractère intrinsèque de cette émission et propose le terme « radioactivité » pour désigner ce phénomène. En poursuivant leurs recherches sur des minerais riches en uranium comme la pechblende, le couple a mis en évidence l'existence de nouveaux éléments hautement radioactifs. Ainsi en 1898, ils découvrent le polonium puis quelques mois plus tard le radium. Les travaux de Marie et Pierre Curie ont joué un rôle fondamental dans la compréhension de la radioactivité en mettant en évidence que ce phénomène est une propriété intrinsèque de certains éléments chimiques, et non une simple réaction chimique. Leurs recherches ont ainsi permis de faire le lien entre la radioactivité naturelle observée dans l'environnement et la possibilité de produire et d'exploiter des sources radioactives artificielles, ouvrant la voie à de nombreuses applications en médecine et en industrie. (2)

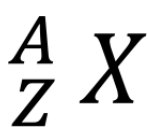
Il existe deux types de radioactivité : la radioactivité naturelle et la radioactivité artificielle. La radioactivité naturelle est un phénomène physique qui existe depuis la formation de la Terre et qui se manifeste par la désintégration spontanée de noyaux atomiques instables. La radioactivité naturelle provient principalement de trois sources : les radionucléides présents dans la croûte terrestre (comme l'uranium ou le thorium), les radionucléides cosmogéniques formés dans l'atmosphère sous l'effet des rayonnements cosmiques (exemple du carbone 14) et enfin les descendants de chaînes de désintégration de ces éléments. Ces radionucléides sont présents dans l'environnement (sol, eau, air) et contribuent à l'exposition naturelle de l'homme. Cette radioactivité est variable selon les zones géographiques et dépend notamment de la composition des sols, de l'altitude et des conditions environnementales. (3)

A l'inverse, la radioactivité artificielle correspond à des radionucléides créés par l'activité humaine, principalement via des réactions nucléaires induites dans des réacteurs ou des accélérateurs de particules. Elle est utilisée dans de nombreux

domaines, notamment en médecine (diagnostic et thérapie), dans l'industrie et dans la recherche. En radiopharmacie, les radionucléides artificiels sont produits par bombardement de cibles stables. Ces radionucléides présentent des caractéristiques spécifiques, comme des périodes de demi-vie souvent courtes et des émissions adaptées à des usages précis comme l'imagerie TEP. Contrairement à la radioactivité naturelle, la radioactivité artificielle est maîtrisée, contrôlée et encadrée afin de garantir la sécurité des patients, du personnel et de l'environnement, tout en répondant aux exigences réglementaires strictes liées à son utilisation.

### Structure de l'atome et stabilité nucléaire

Tout élément de notre planète qu'il soit solide, liquide ou gazeux est composé d'atomes. Un atome est représenté comme ci-dessous :



X : L'élément chimique

A : Le nombre de masse (nombre de nucléons)

Z : Le numéro atomique (nombre de protons)

Un atome est constitué de trois types de particules les protons (chargés positivement) et les neutrons non chargés. Ensemble ils forment le noyau. Puis il y a les électrons (chargés négativement) qui gravitent autour du noyau. <sup>(4)</sup>

Les atomes peuvent être stables ou instables. Lorsqu'ils sont instables, on les appelle les radionucléides, ils vont chercher à se stabiliser. La stabilisation de ces atomes se fera via un rayonnement (émission d'énergie et/ou d'un faisceau de particules), ce phénomène se nomme la désintégration.

Lors de la désintégration, un rayonnement ionisant est émis. Ces rayons sont dits ionisants car ils émettent des rayons d'énergie assez importante pour arracher un ou plusieurs électrons aux atomes qu'ils traversent, produisant des ions.

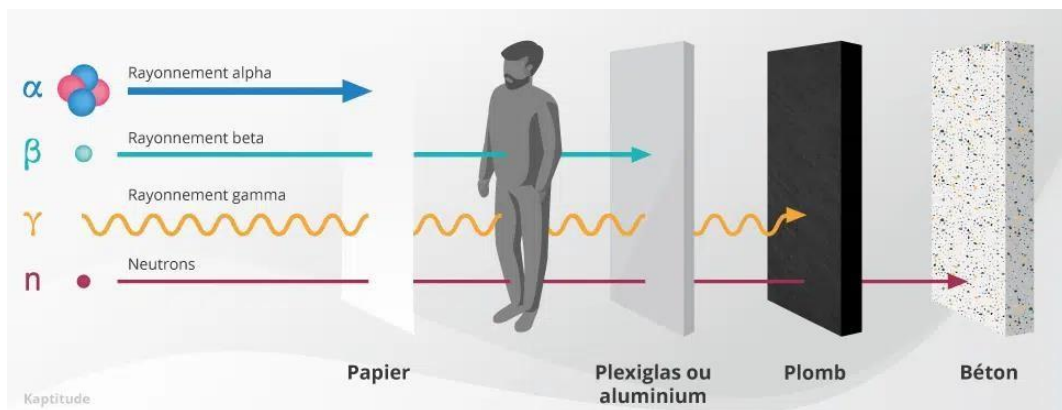
## Les différents types de désintégration

L'atome instable qui va chercher à se stabiliser peut émettre plusieurs types de rayonnements ionisants :

- Rayonnement alpha : en perdant des protons et des neutrons
- Rayonnement bêta moins ou bêta plus : en transformant un neutron en proton ou un proton en neutron.
- Rayonnement X et gamma : en émettant des photons

Les rayonnements ionisants produisent des effets biologiques variables selon leur nature et la dose absorbée par l'organisme. En effet, l'énergie transportée et le pouvoir de pénétration diffèrent d'un type de rayonnement à l'autre, ce qui conditionne à la fois leur impact sur les tissus biologiques et les moyens nécessaires pour s'en protéger.

Ainsi les rayonnements alpha sont très ionisants mais faiblement pénétrants, ils peuvent être arrêtés par une simple feuille de papier. A l'inverse, les rayonnements gamma, beaucoup plus pénétrants nécessitent des écrans de protection épais tels que plusieurs centimètres de plombs. (5)



*Figure 1 : Schéma sur les protections nécessaires pour arrêter chaque type de rayonnement*

### 3) Notion de demi-vie des isotopes : exemple du Fluor18

Contrairement aux médicaments provenant de la synthèse pharmaceutique classique permettant une stabilité du produit dans le temps et ainsi un stockage

sur le long terme et une distribution nationale ou internationale. Les productions radioactives reposent sur des isotopes radioactifs qui ont parfois des demi-vies très courtes.

La demi-vie d'un produit radioactif correspond au temps nécessaire pour que la moitié des atomes se désintègrent naturellement. En effet, la désintégration d'un atome n'est pas influencée par son environnement, il s'agit d'un phénomène spontané et aléatoire. <sup>(6)</sup>

Il existe différents types de radioisotopes avec des demi-vies plus ou moins longues, comme le montre ces quelques exemples ci-dessous :

| Radionucléide  | Période radioactive    |
|----------------|------------------------|
| Fluor 18       | 109.77 Minutes         |
| Technétium 99m | 6 Heures               |
| Iode 131       | 8 Jours                |
| Césium 137     | 30.2 Ans               |
| Uranium 238    | 4.5 Milliards d'années |

*Table 1 : Tableau de radionucléides avec leur période correspondante*

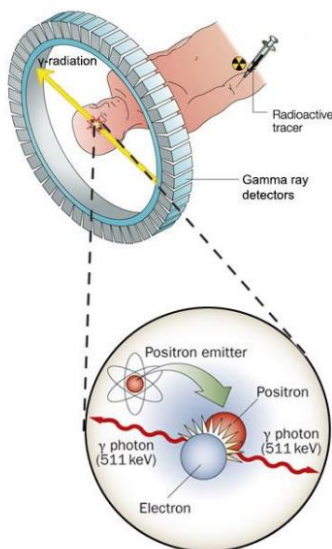
#### 4) Application des médicaments radiopharmaceutiques

##### **Utilisation à des fins diagnostiques**

Certains radioisotopes sont très présents dans le domaine du diagnostic médical. En effet, le technétium-99m occupe une place centrale dans la médecine nucléaire de diagnostic. Il représente la majorité des examens réalisés en imagerie scintigraphique. L'avantage de ce radionucléide est sa demi-vie de 8 heures ainsi que sa disponibilité grâce à un générateur issu du Molybdène-99. Cela a permis de s'affranchir de l'accélérateur de particules et donc de s'imposer au sein des hôpitaux.

Cependant, depuis quelques années, l'essor d'une nouvelle méthode de diagnostic a ouvert les portes à un autre radionucléide sur le marché. Il s'agit de la tomographie à émission de positons (TEP). C'est une méthode d'imagerie

médicale nucléaire qui permet de mesurer en trois dimensions une activité métabolique ou moléculaire d'un organe grâce aux émissions produites. La TEP repose sur l'injection d'un radionucléide associé à un traceur (glucose, choline, dopamine...) afin de cibler différentes structures de l'organisme. Le radionucléide le plus utilisé pour réaliser cet examen est le fluor 18. C'est un émetteur  $\beta^+$ , de demi-vie de 109.77 minutes. (7) (8)



*Figure 2 : La tomographie à émission de positons (TEP)*

Cet examen est utilisé pour le diagnostic ou le suivi de l'évolution de pathologies neurologiques ou oncologiques. Il permet de déterminer avec précision le stade de la maladie, de localiser les métastases, de vérifier l'efficacité du traitement ou montrer la réapparition de la maladie.

### **Utilisation à des fins thérapeutiques**

Bien que la majeure partie des radiopharmaceutiques soient utilisés à des fins diagnostic, il existe de plus en plus de radiopharmaceutiques qui trouvent leur place dans le milieu thérapeutique. Ces médicaments reposent sur l'émission de rayonnements ionisants permettant de délivrer une dose ciblée de radiation au niveau des tissus pathologiques, tout en limitant l'exposition des tissus sains environnants. Cette approche consiste en l'utilisation de radiothérapie interne vectorisée via l'administration d'un radionucléide couplé à une molécule vectrice ayant une affinité spécifique pour une cible biologique (récepteur, antigène). Une

fois fixé sur sa cible, le radiopharmaceutique émet des particules (alpha et bêta moins principalement) induisant des dommages irréversibles à l'ADN des cellules, conduisant à leur destruction. Parmi les applications cliniques majeures figurent le traitement des cancers thyroïdiens par l'iode 131, des tumeurs neuroendocrines par des analogues de la somatostatine marqué au lutétium 177, ou encore des métastases osseuses douloureuses.

## **B) Les contraintes réglementaires**

### **1) Réglementations et autorités du médicament**

Au cours du XXe siècle, le développement rapide de l'industrie pharmaceutique et l'intensification des échanges internationaux ont mis en évidence les limites des pharmacopées nationales. Chaque pays disposait de ses propres normes de qualité, méthodes analytiques et exigences réglementaires, entraînant des disparités susceptibles de compromettre la sécurité des patients, de compliquer les échanges commerciaux et de freiner l'harmonisation scientifique.

### **La pharmacopée Européenne**

C'est dans ce contexte et avec une démarche d'harmonisation européenne des normes qualité qu'a vu le jour la pharmacopée européenne. L'objectif étant de créer un recueil officiel de normes pharmaceutiques définissant les spécifications de qualité pour les substances actives et excipients utilisées dans les médicaments, les méthodes analytiques permettant de contrôler la qualité des produits et les emballages primaires pour toute l'union européenne. La pharmacopée Européenne permet donc de sécuriser la production avec des normes strictes sur les matières premières et les procédés de fabrication. Les contrôles rigoureux et des méthodes analytiques précises garantissent une bonne gestion de la qualité du médicament. Enfin ce recueil assure aux patients des produits sûrs et efficaces dont les effets thérapeutiques et l'innocuité sont garanties

Au-delà de cette harmonisation technique, la Pharmacopée Européenne constitue une base sur laquelle reposent les procédures d'autorisation de mise sur le marché, les exigences relatives aux Bonnes Pratiques de Fabrication ainsi que les contrôles réalisés par les autorités compétentes. (9) (10)

## **Les Bonnes pratiques de fabrication**

Afin de mettre sur le marché un médicament celui-ci doit disposer d'une autorisation de mise sur le marché et respecter des exigences qualité regroupées dans les bonnes pratiques de fabrication. Elles constituent un référentiel réglementaire opposable par les autorités lorsqu'elles procèdent à l'inspection des établissements pharmaceutiques.

Les bonnes pratiques de fabrication ou BPF se constituent d'un ensemble de normes et de lignes directrices élaborées afin d'assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits tout au long de leur processus de fabrication.

Il existe deux annexes opposables pour les produits radiopharmaceutiques :

Dans un premier temps, l'annexe 1 concerne la Fabrication des médicaments stériles qui met l'accent sur la gestion des risques et la mise en place d'une stratégie de contrôle de la contamination. Cette ligne directrice exige des fabricants qu'ils justifient clairement leurs mesures de prévention de la contamination des produits finis par des micro-organismes, des particules ou des pyrogènes.

Dans un second temps, l'annexe 3 concerne la fabrication des médicaments radiopharmaceutiques qui met l'accent sur la préparation des médicaments radiopharmaceutiques, la protection contre les radiations, le transport de ces médicaments, et des méthodes spécifiques permettant de satisfaire les principes d'assurance qualité. <sup>(11)</sup>

## **L'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé**

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé est une autorité française qui se charge de l'évaluation des dossiers d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament. En effet, sans celle-ci, une entreprise ne peut commercialiser son médicament sur le sol français.

En tant qu'autorité sanitaire, l'ANSM veille, au travers de son activité d'inspection,

à la qualité des pratiques des opérateurs (fabricants, exploitants, importateurs, distributeurs, promoteurs d'essais, investigateurs...) ainsi qu'à la qualité et la sécurité des produits de santé, y compris des matières premières.

En résumé, l'ANSM contribue à définir les référentiels réglementaires opposables (notamment les bonnes pratiques et les normes applicables) et s'assure que les référentiels sont mis en œuvre par des inspections programmées ou inopinées dans les différentes entreprises pharmaceutiques. <sup>(12)(13)</sup>

## 2) Réglementation et autorités de "la radioactivité"

L'utilisation des substances radioactives et des rayonnements ionisants s'inscrit dans un cadre réglementaire structuré en raison des enjeux majeurs qu'elle soulève en matière de santé publique, de sécurité des travailleurs, de protection de l'environnement et de sûreté nucléaire. Une autorité assurant la conformité des produits radioactifs aux exigences réglementaires a été mise en place.

### **Autorité de Sûreté Nucléaire et de Radioprotection**

L'autorité de Sûreté Nucléaire et de Radioprotection est issue de la fusion entre l'autorité de sûreté nucléaire et l'institut de radioprotection et de sûreté nucléaire depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2025. Cette autorité intervient principalement dans le cadre de la radioprotection et du contrôle des activités nucléaires à usage médical. Son action ne porte pas sur la qualité pharmaceutique du médicament mais sur la maîtrise des risques liés aux rayonnements ionisants.

Les missions de l'autorité de sûreté nucléaire et de radioprotection sont les suivantes :

- Autorisation et encadrement des activités : Cette mission s'appuie sur le Code de la santé publique. L'ASNR délivre les autorisations pour la détention et l'utilisation de radionucléides en médecine nucléaire. Elle contrôle la conformité des installations avec la mise en place de zones contrôlées, des systèmes de ventilation, des enceintes blindées.... Elle encadre également les activités de préparation et de manipulation des médicaments radiopharmaceutiques.

- La gestion de l'exposition des travailleurs et du public : L'ASNR vérifie la mise en place d'un suivi dosimétrique du personnel, la formation à la radioprotection, la classification des zones réglementées, les procédures en cas d'exposition radiologique
- La gestion des déchets et effluents radioactifs : définition des modalités de stockage en décroissance, la gestion des effluents liquides contaminés, la traçabilité et l'élimination des déchets radioactifs.
- Inspection et gestion des événements significatifs : l'ASNR réalise des inspections régulières et analyse les événements significatifs en radioprotection de l'établissement et peut imposer des actions correctives. <sup>(14)</sup> <sup>(15)</sup>

## **ADR** <sup>(16)</sup>

L'ADR est l'accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route.

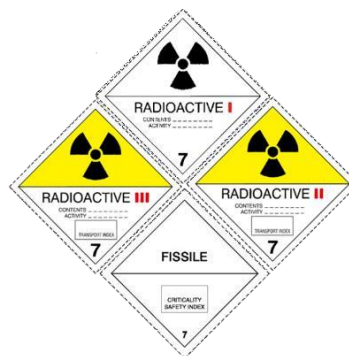
Le but de cette réglementation est de pouvoir transporter certaines marchandises dangereuses par voie routière sous réserve de respecter des conditions spécifiques comme l'emballage et l'étiquetage ainsi que la construction, l'équipement et la circulation du véhicule.

Dans le cadre du transport des radiopharmaceutiques (classe 7), le produit sera placé dans un colis plombé prévu à cet effet. Ce colis sera étiqueté avec des étiquettes spécifiques pour signaler la radioactivité ( I-blanc, II-jaune, III-jaune).

| Catégorie ADR | Couleur de l'étiquette | Débit de dose à la surface | Indice de transport |
|---------------|------------------------|----------------------------|---------------------|
| I-Blanc       | Blanche                | $\leq 0.005$ mSv/h         | 0                   |
| II- Jaune     | Jaune                  | $\leq 0.5$ mSv/h           | $\leq 1$            |
| III- Jaune    | Jaune                  | $\leq 2$ mSv/h             | $>1$ à $\leq 10$    |

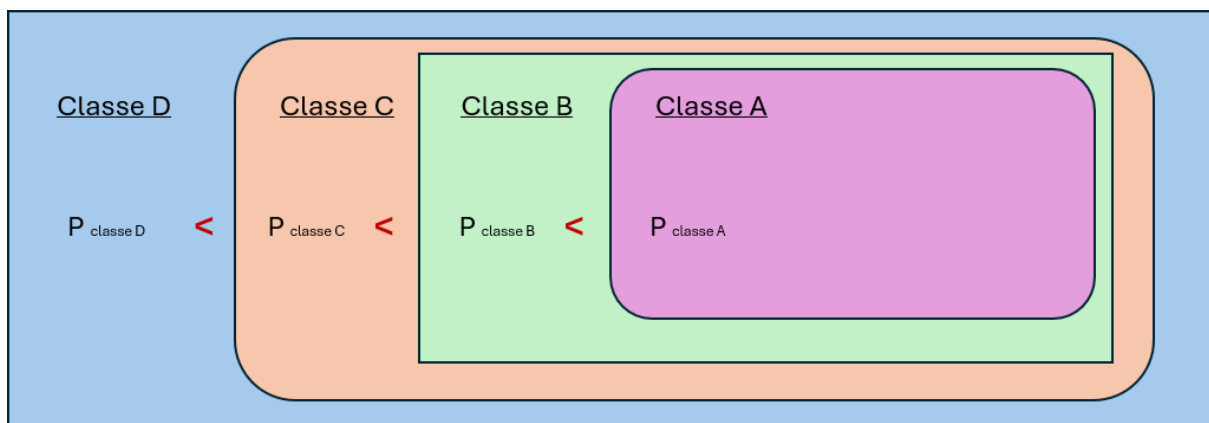
*Table 2 : Classification des étiquettes de transport radioactives*

Dans les pochettes présentes sur les côtés du colis, il y aura les documents de transport réglementaires. Avant de quitter le fabricant, la mesure de l'indice de transport sera effectuée, ce dernier indique le niveau de rayonnement externe. Enfin le chauffeur qui récupérera le colis aura au préalable été formé et sensibilisé au transport de matières radioactives.



*Figure 3 : Etiquetage présent sur les colis plombés transportant des radiopharmaceutiques*

### 3) Double exigence réglementaire : exemple des cascades de pression en zone de production radiopharmaceutique. <sup>(18)</sup>



*Figure 4 : Cascade de pression positive selon l'annexe 1 des BPF*

La production de radiopharmaceutiques nécessite de respecter les exigences liées à la qualité du produit ainsi que les exigences relatives à la radioactivité. En effet, selon l'annexe 1 des BPF concernant la fabrication de produits stériles, il est nécessaire de protéger le produit de toute contamination possible. Pour ce faire, une cascade de pression positive est instaurée entre les différentes classes de zones de production.

Cependant il existe une particularité pour la production de médicaments radioactifs, c'est la gestion de la radioactivité. Celle-ci est décrite dans l'annexe 3 des BPF : Fabrication des médicaments radiopharmaceutiques.

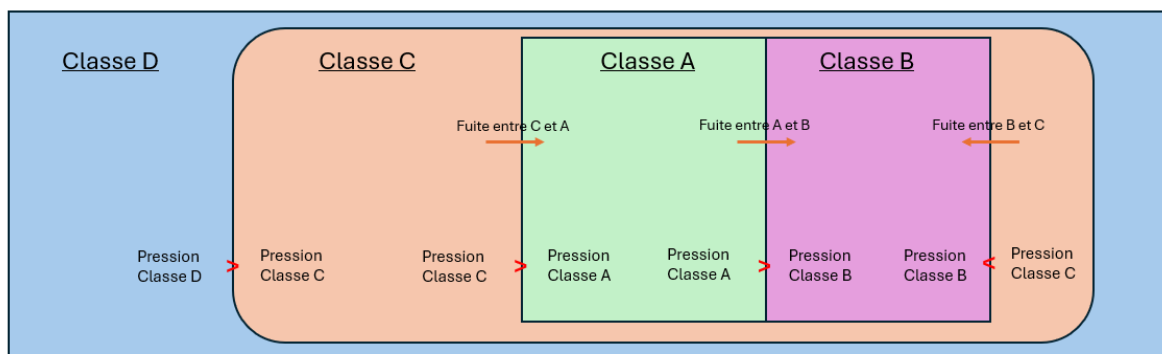
*« Il convient d'éviter toute recirculation de l'air provenant de la zone de manipulation de produits radioactifs, sauf si cela est justifié. Les conduites d'évacuation d'air seront conçues pour minimiser le risque de contamination de l'environnement par des particules et gaz radioactifs. Par ailleurs, il conviendra de prendre des mesures adaptées pour protéger les zones d'atmosphère contrôlée contre toute contamination microbienne ou particulaire.*

*Afin de contenir les particules radioactives, il peut être nécessaire d'abaisser la pression de l'air dans les zones où les produits sont exposés, par rapport aux zones environnantes. Toutefois, il reste indispensable de protéger le produit contre toute contamination de l'environnement. Cela est possible en utilisant par exemple des systèmes barrière ou des sas agissant comme des puits de pression. » (17)*

En effet, pour produire des médicaments concernés par l'annexe 3 des BPF, il est nécessaire de respecter les exigences de radioprotection du personnel. La production ne doit pas mettre le personnel en danger en cas de fuite radioactive. Afin d'empêcher cela, une cascade de pression inversée (pression négative) sera appliquée pour protéger l'opérateur ainsi que l'environnement contre le produit

Il existe donc une contradiction entre les contraintes liées à la fabrication de produits stériles et les contraintes liées à la radioactivité. La pression de la classe A est inférieure à celle de la classe B ainsi en cas de fuite la radioactivité serait envoyée dans la classe B, cela permettrait de protéger le produit. A l'inverse en cas de fuite entre la classe C et la classe A, le flux d'air se dirigerait vers la classe A afin de protéger

l'opérateur. De même pour une fuite entre la classe C et B.



*Figure 5 : Cascade de pression pour une production de médicament radiopharmaceutique*

## C) Spécificité des médicaments radiopharmaceutiques et impact sur la qualité

### 1) Contraintes liées à la radioactivité

Les médicaments radiopharmaceutiques présentent des contraintes spécifiques directement liées à la nature radioactive des radionucléides qui les constituent.

Dans un premier temps, l'instabilité intrinsèque des noyaux radioactifs entraîne une désintégration et l'émission d'un rayonnement ionisant pouvant altérer la qualité du produit au cours du temps et nécessite une gestion stricte des délais de production et d'utilisation.

Ensuite, les rayons émis par les radiopharmaceutiques, du processus de fabrication à l'envoi du colis et au tri des déchets, représentent un risque pour le personnel. Afin que les employés chargés de la production ne se trouvent pas exposés à des doses de radioactivité trop élevées, des règles de radioprotection ont été mises en place et doivent être rigoureusement suivies. Elles sont fondées sur le concept ALARA : As Low As Reasonably Achievable. Ce principe utilise trois leviers de protection : la durée en assurant la réduction maximale du temps d'exposition ; la distance en augmentant dès de possible l'éloignement par rapport à la source radioactive et enfin les écrans qui permettent d'arrêter ou à minima d'atténuer les rayonnements en utilisant des protections adaptées (tablier en

plomb, blindage plombé). La manipulation de ces substances impose également des exigences en matière de confinement afin de prévenir toute contamination radioactive de l'environnement, notamment via des installations spécifiques (enceintes blindées, système de ventilation contrôlé).

Au-delà de la prévention avant production, il est également nécessaire de traiter les déchets suite à la production qui peuvent être radioactifs. La gestion des déchets radioactifs constitue une contrainte majeure, impliquant des procédures de tri, de stockage et de décroissance avant élimination.

Enfin, il est indispensable de contrôler l'exposition des travailleurs à la radioactivité grâce à un suivi dosimétrique via un dosimètre passif (qui recueille l'exposition sur trois mois) et un dosimètre actif (qui recueille l'exposition et le débit de dose en temps réel). <sup>(19)</sup>

## 2) Une demi-vie courte des isotopes : exemple du Fluor 18

Les radionucléides à demi-vie courte, tel que le fluor 18, présentent des contraintes liées à leur décroissance rapide, qui impacte directement la qualité du médicament radiopharmaceutique. En effet, la diminution progressive de l'activité au cours du temps peut entraîner une variabilité de la dose administrée au patient si les conditions d'utilisation ne sont pas strictement maîtrisées.

De plus, la présence de radioactivité peut s'accompagner de phénomènes de radiolyse susceptible d'altérer l'intégrité chimique du radiopharmaceutique. Ces éléments imposent une maîtrise rigoureuse des conditions de formulation (présence d'agent stabilisant, contrôle pH, limitation de l'exposition aux rayonnements) ainsi qu'une validation des méthodes analytiques permettant d'évaluer rapidement la pureté radiochimique et radionucléidique. Enfin, la courte demi-vie complique l'obtention de données concernant l'étude de stabilité du produit radioactif dans le temps.

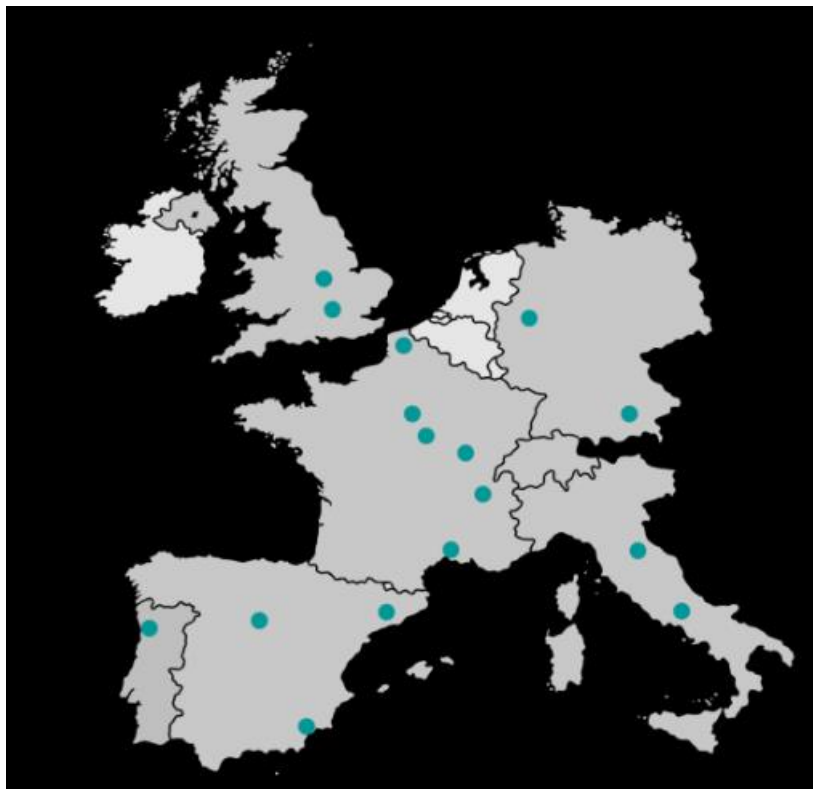
Ainsi, les caractéristiques propres de ces isotopes liés à la décroissance radioactive ou la radiolyse constituent un enjeu majeur pour garantir la qualité, l'efficacité et la sécurité des médicaments radiopharmaceutiques.

### 3) Production à flux tendu

Dans l'industrie pharmaceutique classique, la production repose sur une organisation flexible car les matières premières, les produits intermédiaires ou encore les produits finis peuvent être stockés pour prévenir d'éventuelles pénuries ou aléas de production. Cette capacité à constituer des stocks permet de sécuriser l'approvisionnement en médicament et de s'assurer que les patients bénéficient de leur traitement peu importe la demande. Cette organisation est possible car le flux de production est non contraint.

À l'inverse, la radiopharmacie est soumise à un cadre de production très différent. La décroissance radioactive du médicament impose un fonctionnement en flux tendu strict. Cela signifie que la production des radiopharmaceutiques dépend du nombre de patients à traiter, sans possibilité de mise en réserve sur le long terme. Leur demi-vie courte rend leur conservation impossible, il est donc nécessaire d'avoir une synchronisation parfaite entre la chaîne de production et de distribution. En effet, le moindre retard peut engendrer des conséquences sur la livraison du radiopharmaceutique à l'hôpital, sur l'injection du patient et donc sur son traitement.

Afin d'assurer aux hôpitaux la livraison de leurs commandes, les entreprises productrices de radiopharmaceutiques se répartissent les hôpitaux clients selon le rayon de livraison. Cette présence nationale permet de diminuer la durée de transport et de créer une plus grande disponibilité à échelle nationale.



*Figure 6 : Répartition de sites de production de Adacap MI de radiopharmaceutique en France*

Cette disponibilité permet de pallier la contrainte concernant le stock. En effet, l'avantage d'avoir plusieurs sites de production est d'assurer un back-up en cas de problématique sur la production, un retard important ou un échec de lot. Ces back-ups peuvent être utilisés afin de venir en aide à d'autres sites en difficultés. Ils jouent le rôle de « stock ».

#### 4) Conséquences sur la gestion de la qualité

Les spécificités des médicaments radiopharmaceutiques, notamment la décroissance radioactive et la production en flux tendu, imposent une adaptation importante du système de management de la qualité. Contrairement aux médicaments conventionnels, où le temps permet une vérification avant libération, la radiopharmacie exige une prise de décision rapide basée sur des données critiques. Cela implique la mise en place de procédés robustes, une validation approfondie des méthodes analytiques et une maîtrise des paramètres critiques. De plus, la gestion documentaire doit être optimisée pour garantir une traçabilité complète en temps réel afin d'assurer l'intégrité des données, et un système qualité

basé sur l'évaluation du risque afin d'anticiper les défaillances potentielles. Grâce à l'ensemble de ces leviers : contrôle final et maîtrise du procédé de fabrication, la qualité du produit et la sécurité du patient sont assurées.

Face à ces contraintes spécifiques, la gestion de la qualité en radiopharmacie ne peut reposer uniquement sur les modèles fondés sur le contrôle du produit fini. La nécessité d'agir dans des délais extrêmement courts impose une anticipation accrue de la qualité, reposant sur la maîtrise des procédés, la validation des étapes critiques et la fiabilité des données disponibles en temps réel. Cette approche fera l'objet de la seconde partie, consacrée aux principes et à la mise en œuvre de la libération paramétrique des lots radiopharmaceutiques.

## **II) Libération paramétrique d'un lot de radiopharmaceutique**

## A) Définitions

La libération traditionnelle d'un lot est fondée sur les résultats des contrôles réalisés sur le produit fini, notamment les analyses physico-chimiques, les contrôles microbiologiques et la vérification de la conformité aux spécifications établies. Le pharmacien ne peut libérer le lot qu'une fois l'ensemble de ces résultats disponibles. Cette approche met donc principalement l'accent sur la qualité du produit fini, même si des contrôles en cours de fabrication restent indispensables.

La libération paramétrique, définie dans l'Annexe 17 des Bonnes Pratiques de Fabrication, repose au contraire sur l'évaluation des données recueillies en cours de fabrication et sur la maîtrise documentée des paramètres critiques du procédé. Selon cette annexe :

« [...] le système de libération paramétrique assure que le produit est de la qualité requise sur la base des informations recueillies en cours de fabrication et de la conformité aux exigences spécifiques des BPF. » <sup>(20)</sup>

Dans ce cadre, le pharmacien peut libérer un lot en l'absence de certains résultats sur produit fini, à condition que la maîtrise du procédé soit démontrée. Les tests différés incluent notamment :

- L'essai de stérilité
- Le contrôle microbiologique
- La pureté radionucléidique

Dans le cas des radiopharmaceutiques, cette absence de résultats immédiats est justifiée par :

1. **Le temps nécessaire à la réalisation des tests**, souvent incompatible avec la demi-vie courte du produit (quelques heures)
2. **La radioactivité résiduelle** sur les échantillons à analyser, nécessitant une décroissance d'environ cinq demi-vies avant manipulation (par exemple  $\approx 10$  h pour le fluor-18).

Ainsi, la libération paramétrique s'appuie sur un procédé robuste et contrôlé, offrant une assurance qualité plus pertinente que certains tests tardifs. Comme le rappelle

l'Annexe 17, l'essai de stérilité n'a qu'une capacité limitée à détecter une contamination, alors que les données de biocharge, la surveillance environnementale et la vérification des paramètres critiques de stérilisation constituent des éléments plus fiables pour garantir la stérilité réelle du produit.

Ainsi, la distinction entre libération traditionnelle et libération paramétrique met en évidence l'importance cruciale de la maîtrise du procédé et des contrôles en cours de fabrication pour assurer la qualité du radiopharmaceutique. Toutefois, la mise en place d'une libération paramétrique nécessite un cadre opérationnel solide et conforme aux exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication.

Avant de pouvoir appliquer ce mode de libération, deux éléments principaux doivent donc être préalablement établis : d'une part, l'habilitation du personnel à chaque poste critique du procédé, d'autre part, la qualification et la validation des équipements ainsi que du processus de fabrication. Ces prérequis constituent la base indispensable pour garantir la fiabilité des paramètres critiques utilisés lors de la libération paramétrique. Elles sont complétées par l'intégrité des données, la rédaction des documents conformes et le système qualité (déviations, CC, CAPA...). (21)

## **B) Prérequis pour la libération**

### **1) Habilitation du personnel pour chaque poste** (22)

La fabrication de médicaments stériles, y compris les radiopharmaceutiques, requiert un niveau élevé de compétence du personnel. Selon l'Annexe 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication, les opérateurs doivent disposer de qualifications appropriées, d'une expérience suffisante et d'une formation régulière portant sur la microbiologie, les comportements adaptés en zone à atmosphère contrôlée (ZAC) ainsi que les principes fondamentaux de la protection du produit stérile. Ces compétences doivent être évaluées périodiquement afin de garantir la maîtrise durable des pratiques professionnelles et la conformité aux exigences réglementaires.

L'habilitation du personnel repose sur un processus structuré comprenant une formation théorique, une formation pratique supervisée et un suivi continu des compétences théoriques et pratiques. La formation théorique couvre, en premier lieu, les aspects liés à la sécurité, notamment les risques chimiques, biologiques et radiologiques. Elle inclut également les exigences réglementaires relatives à la qualité — telles que les Bonnes Pratiques de Fabrication, l'assurance qualité et les principes de data integrity — afin que chaque opérateur comprenne pleinement les enjeux associés à la fabrication pharmaceutique. Des formations spécifiques sur les procédés et les produits fabriqués sont également dispensées, garantissant une compréhension complète des activités menées sur le site.

Pour certaines activités critiques, notamment lorsque la libération des lots repose sur la maîtrise du procédé plutôt que sur des tests du produit fini, le personnel doit recevoir une formation spécifique pratique associée à la libération en temps réel. Les opérateurs doivent ainsi démontrer une connaissance approfondie du procédé, des paramètres critiques et des outils analytiques utilisés.

Dans le contexte particulier des radiopharmaceutiques, les exigences en matière de formation sont renforcées. En effet, la manipulation de substances radioactives impose une formation spécifique en radioprotection. Le personnel impliqué dans la production, les contrôles analytiques ou la libération des lots doit ainsi être formé aux aspects spécifiques du système de management de la qualité applicable à ces produits, ainsi qu'aux bonnes pratiques de manipulation des radioisotopes. Ces formations concernent également les personnels chargés du nettoyage ou de la maintenance intervenant dans des zones manipulant des matières radioactives.

Enfin, l'ensemble des opérations doit être confié à un personnel dont les compétences en radioprotection et en fabrication stérile sont documentées, traçables et régulièrement réévaluées. L'habilitation n'est donc pas un acte ponctuel mais un processus continu visant à garantir que chaque opérateur maîtrise durablement les exigences techniques, réglementaires et sécuritaires associées à la fabrication de radiopharmaceutiques stériles.

## 2) Qualifications des équipements et validations du processus <sup>(23)</sup>

La qualification et la validation constituent des étapes essentielles pour garantir que les équipements et procédés d'un site radiopharmaceutique permettent une fabrication reproductible et conforme. Dans un environnement où la maîtrise de l'asepsie et le respect des délais très courts liés à la demi-vie des isotopes sont critiques, il est indispensable de démontrer que chaque équipement fonctionne selon les attentes et que le procédé répond de manière constante aux exigences de qualité. Cette démarche comprend la vérification de l'installation des équipements par une qualification initiale, l'évaluation de leur fonctionnement opérationnel par une qualification opérationnelle et la démonstration de leur performance en situation réelle par une qualification de performance, notamment pour les isolateurs de synthèse, les hot cells et les zones à atmosphère contrôlée dont les paramètres critiques (flux d'air, pression, filtration HEPA, surveillance particulière) doivent être régulièrement vérifiés et maîtrisés.

La validation du procédé vise à démontrer la robustesse et la reproductibilité de l'ensemble des étapes de fabrication. Elle repose sur l'identification et la maîtrise des paramètres critiques du procédé, ainsi que sur l'évaluation des attributs critiques de qualité, telles que la pureté radiochimique ou radionucléidique, les caractéristiques physico-chimiques ou les résultats des tests d'endotoxines.

L'assurance de la stérilité est confirmée par la validation de la filtration stérilisante. La démonstration de l'intégrité du filtre après utilisation, la vérification de sa compatibilité avec le produit et la maîtrise des paramètres critiques de filtration constituent des éléments déterminants dans le cadre de la libération paramétrique.

Enfin la production dans un environnement radiologique amène d'autres contraintes de validation telle que la garantie d'un confinement efficace des équipements de production, la prévention de toute contamination radioactive et l'adaptation aux manipulations de produits irradiés ainsi que la surveillance radiologique et la formation des opérateurs aux risques liés aux radioisotopes.

L'ensemble de ces actions s'inscrit dans un processus continu, incluant le suivi des performances, la surveillance des tendances, les requalifications périodiques et la revalidation en cas de changement significatif. Ce maintien constant en état qualifié garantit la fiabilité durable du procédé et la sécurité des produits administrés aux patients.

Ainsi, la qualification des équipements et la validation du procédé permettent de garantir que chaque étape est robuste et reproductible. Toutefois, ces éléments ne suffisent pas à eux seuls à maintenir la performance du processus. En effet, pour assurer une maîtrise continue du procédé entre chaque production, il est nécessaire de s'appuyer sur un ensemble de contrôles réalisés en cours de fabrication. Ces contrôles, appelés In-Process Controls, constituent ainsi la troisième composante essentielle du système de gestion de la qualité et jouent un rôle déterminant dans la sécurité, la fiabilité et la libération paramétrique des radiopharmaceutiques.

### 3) Les contrôles en cours de fabrication (In Process Controls) <sup>(21)</sup>

La libération paramétrique ne peut être autorisée que si les données attestant que le lot a été correctement fabriqué donnent à elles seules une assurance suffisante que le procédé a été conçu et validé pour assurer la stérilité du produit.

Un système doit être mis en place en vue de contrôler la contamination microbiologique du produit avant stérilisation « Pendant la phase de développement, il convient d'identifier les paramètres critiques et les contrôles en cours de fabrication qui permettent de maîtriser les processus. Il est généralement possible de déduire de l'expérience acquise avec des produits analogues des paramètres transitoires de production et des contrôles en cours de fabrication provisoires. Le personnel au poste clé doit faire preuve d'une grande vigilance pour formuler les instructions nécessaires et les adapter en permanence à l'expérience acquise lors de la production. Les paramètres identifiés et contrôlés sont justifiés en s'appuyant sur les connaissances disponibles au moment considéré ». (BPF)

| Contrôles in Process sur la « Drug Substance »                                           |  |                               |  |            |
|------------------------------------------------------------------------------------------|--|-------------------------------|--|------------|
| Critères                                                                                 |  | Limites d'acceptation         |  | Résultats  |
| Conformité des articles de conditionnement imprimés (étiquettes « flacon » et « plomb ») |  | Contrôle BAT papiers imprimés |  | C / NC     |
| IPC 1 : Activité théorique cyclotron                                                     |  | entre 111 et 800 GBq*         |  | GBq C / NC |
| IPC 2 : Volume de <sup>18</sup> FDG reçu                                                 |  | ≥ 14 mL                       |  | mL C / NC  |
| IPC 3 : Activité du <sup>18</sup> FDG                                                    |  | entre 44,4 et 550 GBq         |  | GBq C / NC |
| IPC 4 : Rendement non corrigé (IPC3/IPC1) x100                                           |  | > 40 %                        |  | % C / NC   |

| Contrôles in Process sur la « Drug Product »                    |                                              |                                                                               |                               |                          |        |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------|--------|
| Critères                                                        |                                              | Limites d'acceptation                                                         |                               | Résultats                |        |
| IPC 1 : Volume total de solution mère diluée                    |                                              | ≤ 200 mL                                                                      |                               | mL                       | C / NC |
| IPC 2 : Préparation et étiquetage des flacons                   |                                              | Pas de fissures, ni de particules<br>Etiquetage correct                       |                               | C / NC                   |        |
| IPC 3 : Répartition aseptique : conditions de classe A          |                                              | Conforme aux BPF                                                              |                               | C / NC                   |        |
| IPC 4 : Répartition aseptique : volumes des flacons « clients » |                                              | 0,5 – 10 mL                                                                   |                               | Min : mL<br>Max : mL     | C / NC |
| IPC 5 : Activité volumique par flacon                           |                                              | 600 MBq/mL ± 10 % à Tc                                                        |                               | C / NC                   |        |
| IPC 6 : Etiquetage                                              |                                              | Concordance entre étiquette flacon – étiquette plomb – planning de production |                               | C / NC                   |        |
| IPC 7 : Nombre de flacons conditionnés                          |                                              | ≤ 35 flacons « clients »                                                      |                               | flacon(s)                | C / NC |
| Durée de filtration sur filtre terminal                         |                                              | Début remplissage CQ1 → Fin dernier flacon < 150 min                          |                               | C / NC                   |        |
| Répartition aseptique : conditions de classe A                  | Global                                       | Type M1 ≥ 0,5 µm                                                              | < 3520 Part./m <sup>3</sup>   | Part./m <sup>3</sup>     |        |
|                                                                 |                                              | Type M2 ≥ 5 µm                                                                | < 29 Part./m <sup>3</sup>     | Part./m <sup>3</sup>     |        |
|                                                                 | Max instantané sur répartition flacon client | Type M1 ≥ 0,5 µm                                                              | <100 Part./pieds <sup>3</sup> | Part./pieds <sup>3</sup> |        |
|                                                                 |                                              | Type M2 ≥ 5 µm                                                                | < 1 Part./pieds <sup>3</sup>  | Part./pieds <sup>3</sup> |        |
| To                                                              |                                              |                                                                               | Tc                            | Texp :                   |        |

*Figure 7 : Exemple d'In Process Control présents dans le dossier de lot*

Dans un site de fabrication de produits radiopharmaceutiques, les contrôles en cours de fabrication constituent un élément central du système de gestion de la qualité, car ils permettent d'assurer la maîtrise du procédé bien avant la phase finale de libération. La qualité repose sur l'idée que la conformité du produit ne découle pas uniquement des essais réalisés sur le produit fini, mais d'un ensemble robuste de

paramètres suivis tout au long de la préparation. La libération paramétrique, dans le cadre pharmaceutique, n'est envisageable que si les données de production démontrent que le procédé a été conçu, validé et exécuté de manière à garantir la stérilité et la sécurité du radiopharmaceutique. Cela implique notamment la mise en place d'un système surveillance de la contamination microbienne avant stérilisation et la définition d'étapes critiques clairement identifiées. Durant le développement et l'optimisation des procédés, l'identification et la justification des paramètres critiques, ainsi que l'adaptation continue des contrôles en cours de fabrication, s'inscrivent au cœur d'une démarche d'amélioration continue. Comme le rappellent l'annexe 17 des Bonnes Pratiques de Fabrication, un ensemble exhaustif et cohérent de contrôles en cours peut offrir une garantie de qualité plus fiable que les seuls essais finaux. Dans ce contexte, le rôle du système qualité est d'assurer la cohérence, la traçabilité et la pertinence de ces contrôles, afin que chaque lot libéré reflète non seulement un résultat conforme, mais surtout un procédé parfaitement maîtrisé.

Dans cette logique, un système doit être mis en place pour suivre la contamination microbiologique du produit avant stérilisation, assurant ainsi la robustesse du procédé. Les BPF précisent que les paramètres critiques et les contrôles associés doivent être identifiés dès les phases initiales, éventuellement en s'appuyant sur l'expérience acquise avec des produits analogues, et que ces éléments doivent être ajustés en continu selon le retour d'expérience. Les instructions opérationnelles doivent ainsi évoluer avec la production, chaque justification reposant sur les connaissances disponibles au moment considéré. Enfin, l'annexe 17 rappelle qu'un ensemble complet d'essais et de contrôles en cours de fabrication constitue souvent un moyen plus efficace de garantir la conformité du produit fini que des tests réalisés uniquement à l'issue de la préparation, soulignant l'importance centrale du suivi en cours de procédé dans l'assurance qualité.

### C) Organisation du cycle de production de radiopharmaceutique permettant la mise en place de la libération anticipée (exemple du 18 FDG)

#### 1) Production du fluor 18 dans un cyclotron

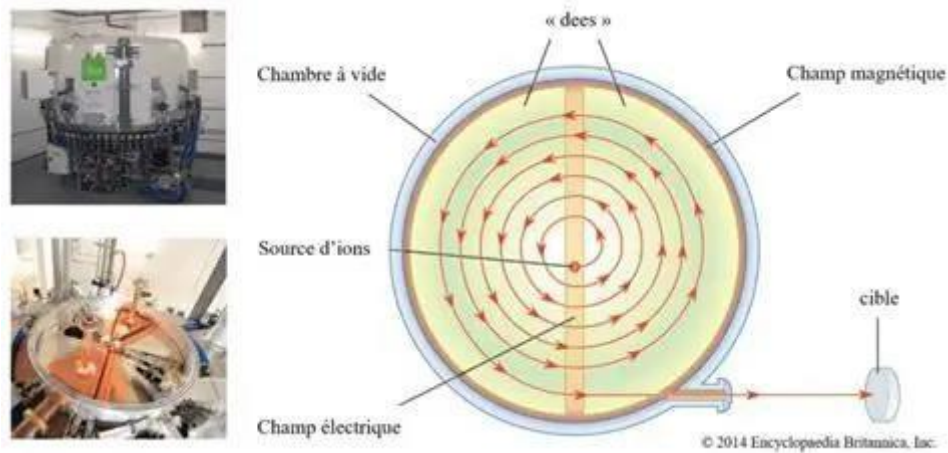


Figure 8 : Représentation schématique d'un cyclotron et de son fonctionnement

Le cyclotron est un accélérateur de particules utilisant l'action combinée d'un champ électrique et d'un champ magnétique afin d'accélérer des particules chargées et de les confiner dans un volume restreint.

Dans un premier temps, des particules ionisées, généralement des protons, sont injectées au centre de l'accélérateur. Elles adoptent alors une trajectoire spiralee sous l'effet des champs appliqués. Le dispositif interne du cyclotron comprend deux électrodes métalliques creuses en forme de D, appelées « dés », placées entre les pôles d'un aimant de forte intensité. Le champ magnétique impose aux particules une trajectoire circulaire, et le champ électrique alternatif appliqué entre les deux dés assure leur accélération : à chaque rotation effectuée, les particules gagnent en énergie. Au plus les particules accélèrent, au plus leur rayon de courbure augmente, ce qui les conduit progressivement vers la périphérie du cyclotron. (24)

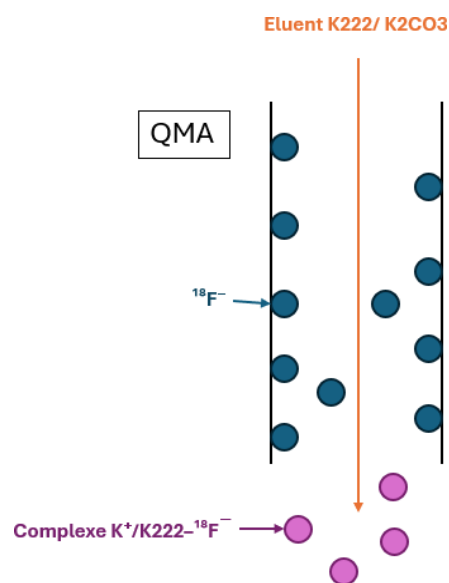
Lorsque les particules atteignent le bord externe de l'enceinte, elles sont extraites et dirigées vers une cible. Le bombardement des particules accélérées sur la cible provoque des réactions nucléaires permettant la production de radio-isotopes.

Dans le cas de la synthèse du fluor-18, les protons issus du cyclotron bombardent une cible constituée d'eau enrichie en oxygène-18, générant ainsi l'isotope radioactif par réaction nucléaire.

Après l'irradiation, la solution activée est transférée vers la hot cell via des lignes blindées. Le  $^{18}\text{F}^-$  est alors retenu sur une résine anionique, typiquement une cartouche QMA (Quaternary Methyl Ammonium). Cette étape permet de fixer sélectivement l'ion fluorure radioactif, tandis que l'eau enrichie en  $^{18}\text{O}$  est récupérée séparément pour être recyclée. (25)

## 2) Synthèse et formulation du $^{18}\text{F}$ FDG (26)

La synthèse du  $^{18}\text{F}$ FDG s'effectue en plusieurs étapes successives avant d'obtenir le produit final. La première phase consiste en l'activation du fluorure  $^{18}\text{F}^-$ , indispensable pour préparer la réaction de marquage. Le  $^{18}\text{F}^-$ , initialement retenu sur la cartouche QMA, est élué à l'aide d'une solution contenant du carbonate de potassium ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) et du kryptofix 222 (K222). Cet éluant forme un complexe  $\text{K}^+/\text{K222}-^{18}\text{F}^-$ , ce qui permet de libérer le fluorure de la résine et d'accroître significativement sa nucléophilie, rendant ainsi l'anion fluorure plus réactif pour l'étape d'alkylation ultérieure.



Après l'élution du  $^{18}\text{F}^-$  de la cartouche QMA à l'aide du mélange  $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{Kryptofix 222}$ , la solution contenant le complexe  $[\text{K}^+ \cdot \text{K222}]^{18}\text{F}^-$  est soumise à un séchage azéotropique en présence d'acétonitrile. Le séchage azéotropique est un processus par lequel un mélange liquide est séparé en composants purs à l'aide d'une substance ou d'un solvant supplémentaire. Cette étape permet d'éliminer l'eau résiduelle afin d'obtenir un fluorure anhydre, condition indispensable pour

favoriser la réaction de substitution nucléophile (SN2) lors du marquage.

La troisième étape est la réaction de marquage par substitution nucléophile.

Le précurseur protégé, constitué de mannose triflate tétra-acétylé (précurseur du FDG), est introduit dans le milieu réactionnel contenant le complexe activé  $[K^+ \cdot K222] \cdot ^{18}F^-$ . La réaction de substitution nucléophile peut alors se dérouler : le fluorure  $^{18}F^-$ , hautement nucléophile, attaque le carbone activé portant le groupe triflate. Cette étape conduit à la formation de l'intermédiaire acétylé du FDG, également appelé FDG protégé.

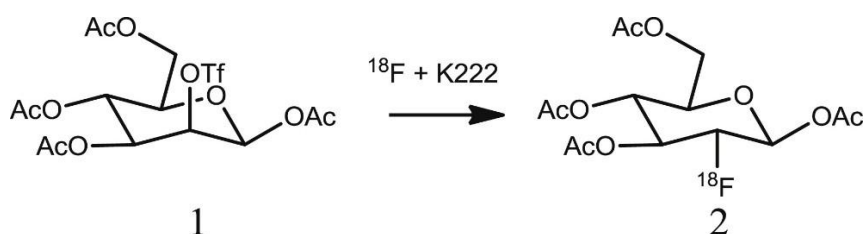


Figure 9 : Réaction de substitution nucléophile formant le FDG protégé

Une fois la formation de l'intermédiaire acétylé du FDG mise en place, la quatrième étape est la déprotection par hydrolyse de la molécule. Elle consiste à l'élimination des groupes acétyles protecteurs.

L'hydrolyse acide ou basique permet de régénérer les fonctions hydroxyles du glucose, menant ainsi à la formation du  $^{18}F$ FDG hydrosoluble, qui constitue la solution mère (Drug substance) prête pour l'usage clinique.

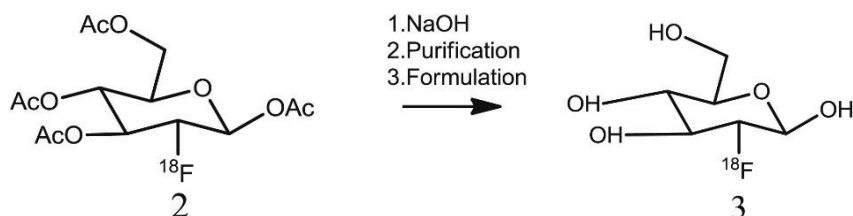


Figure 10 : Hydrolyse de l'intermédiaire acétylé du FDG

La cinquième étape est la purification afin d'obtenir un injectable conforme en retirant solvants, impuretés chimiques et radio nucléidique ainsi que les particules.

Pour ce faire, un ajustement de pH est réalisé dans un premier temps. Suite à l'hydrolyse, il est nécessaire d'ajuster le pH afin que celui-ci se trouve entre 5 et 7 et pouvoir réaliser les prochaines étapes chromatographiques.

Après ajustement, le produit obtenu sera filtré sur différentes cartouches. La première cartouche est celle d'alumine. L'objectif de cette cartouche sera de retenir le  $^{18}\text{F}^-$  qui n'aura pas réagi et laisser passer le  $^{18}\text{FDG}$ . La seconde est celle échangeuse d'ions, elle retient les ions positifs et élimine les traces éventuelles de  $\text{K}^{222}$ . La troisième est la C18 en phase inverse afin d'éliminer les impuretés organiques hydrophobes : précurseur non réagi, produits acétylés restants, solvants organiques résiduels.

Pour finir, le flacon de  $^{18}\text{FDG}$  purifié est dilué dans un NaCl 0,9% injectable en isolateur de distribution. Cela permet d'ajuster le volume en fonction de l'activité reçue. Une fois diluée, une filtration stérilisante sera effectuée à travers un filtre  $0,22\ \mu\text{m}$  validé. Un test d'intégrité du filtre sera effectué après production pour vérifier la conformité du filtre.

### 3) Répartition aseptique

Une fois dans l'étape de synthèse et de formulation réalisée. L'étape suivante est la mise en flacon commercial du produit en fonction du nombre de flacon clients et l'activité demandée selon les exigences de la répartition aseptique.

Cette répartition se fait dans un isolateur de distribution de classe A préparé au préalable selon les conditions de propreté nécessaires. Il est également obligatoire d'avoir un flux laminaire unidirectionnel avant toute entrée en classe A et un maintien de celui-ci pendant toute la répartition.

Une pompe associée à une seringue stérile aspirera la quantité de volume

nécessaire au remplissage des flacons dans le respect des conditions aseptiques. Ces flacons ont été préparés et identifiés via une étiquette sur lesquelles sont inscrites les informations telles que le numéro de lot, le volume, ou encore le numéro du flacon. Cette étape est réalisée en amont sous isolateur PB. Puis la dispensation dans les flacons clients sera réalisée. Une fois remplis, ils seront bouchés et sertis puis sortis et stockés dans un plomb également étiqueté.

Les étapes de synthèse / production et répartition aseptique sont des étapes très monitorées dans la production radiopharmaceutique.

Les premiers contrôles en cours de production se font sur la solution mère (« drug substance ») : Activité théorique du cyclotron, volume de FDG reçu, activité de 18 FDG, Rendement non corrigé. La suite des contrôles en cours de production est réalisée sur la solution diluée (« drug product ») comme le volume total de solution diluées, la préparation des étiquetages des flacons, la répartition aseptique conforme aux exigences des BPF avec les conditions de classe A via monitoring des particules et les volumes des flacons clients, l'activité volumique par flacon, la durée de filtration sur filtre terminal. Ces contrôles constituent une partie essentielle pour une libération anticipée, ils permettent d'assurer la conformité du processus de production et de répartition. La deuxième partie des contrôles se trouve au contrôle qualité. (27)

#### 4) Contrôle qualité (26)

Dans le cadre de la production de 18FDG, le contrôle qualité ne peut être réalisé selon un modèle classique en raison de la contrainte majeure imposée par la demi-vie courte du fluor 18. En effet, l'ensemble des analyses ne peut être réalisés avant administration au patient sans compromettre l'efficacité du produit.

Pour répondre aux exigences du produit, la stratégie du contrôle qualité a dû être adaptée. Il se divise en deux parties distinctes :

- Les contrôles critiques réalisés avant la libération anticipée.
- Les contrôles complémentaires réalisés lors de la libération finale.

Les différents tests seront réalisés sur les 5 premiers flacons du lot afin de réaliser

les essais nécessaires à la libération le plus rapidement possible et un dernier flacon (CQ6) en fin de lot afin de faire un poolage ( flacon du début et de la fin) et réaliser les tests de stérilité.

Cette organisation permet de concilier les exigences réglementaires et les contraintes opérationnelles.

Dans un premier temps, les contrôles réalisés avant la libération anticipée sont choisis pour leur capacité à détecter les risques majeurs pour le patient dans un délai réduit afin d'assurer l'utilisation du produit.

| CQ pour la libération anticipée du lot de 18FDG         | Flacons utilisés          |
|---------------------------------------------------------|---------------------------|
| Apparence                                               | CQ5                       |
| Détermination du pH                                     | CQ4                       |
| Pureté chimique par le test du kryptofix                | CQ4                       |
| Identité et pureté radiochimique par HPLC               | CQ4                       |
| Pureté radiochimique par la méthode TLC                 | CQ4                       |
| Solvants résiduels par méthode GC                       | CQ4                       |
| Pureté radionucléidique par gamma spectrométrie (HT)    | CQ4                       |
| Pureté radionucléidique par la demi-vie                 | CQ5                       |
| Activité volumique                                      | CQ5                       |
| Test LAL pour la recherche des endotoxines bactériennes | CQ2                       |
| Test d'étanchéité des flacons                           | Flacon n,n supplémentaire |
| Test d'intégrité du filtre                              | NA                        |

*Figure 11 : Flacons du contrôle qualité*

Parmi ces contrôles :

- **L'apparence (CQ5)** : C'est un contrôle visuel permettant de vérifier l'absence de particules visibles et la limpidité de la solution. Ce test permet d'écarter rapidement un défaut majeur de qualité.

- **Détermination du pH (CQ4) :** Le produit est analysé via un pH-mètre afin de garantir la compatibilité physiologique. Une non-conformité liée au pH pourrait mettre en évidence une défaillance de la synthèse qui aurait une conséquence directe sur la sécurité du produit.
  
- **La pureté chimique par le test du kryptofix (CQ4) :** C'est un test colorimétrique semi-quantitatif basé sur une réaction spécifique du kryptofix avec un réactif révélateur (iodoplatinate). Notre échantillon sera comparé à un spot de NaCl non coloré (car absence de K222) et un spot de K222 à concentration maximale acceptée. Ce test permet d'assurer l'absence ou la présence d'une quantité inférieure à la limite acceptable de Kryptofix dans le produit. En effet, le Kryptofix étant un agent de synthèse toxique pour l'homme pouvant perturber la transmission nerveuse et le contrôle respiratoire central, il est indispensable de vérifier l'absence de cette substance dans le produit final.
  
- **La pureté radiochimique par CCM (CQ4) :** La chromatographie sur couche mince est une technique de séparation basée sur la migration différentielle des composés sur une phase stationnaire (plaque de silice) sous l'effet d'une phase mobile (éluant). Les différentes espèces chimiques migrent à des vitesses différentes en fonction de leurs interactions avec les phases stationnaire et mobile, conduisant à leur séparation, on appelle ce paramètre le facteur de rétention. Ensuite la plaque sera analysée grâce à un équipement capable d'enregistrer l'émission des rayonnements. Ce test permet de confirmer rapidement la distribution des espèces radioactives sur la plaque. Il permet notamment de mettre en évidence la présence de dérivés acétylés qui ne sont pas visibles sur HPLC (à cause de la phase mobile contenant de la soude, ce qui détruit les éventuels dérivés encore présents.) Cependant l'essai de pureté radiochimique par CCM n'est pas capable de séparer suffisamment l'échantillon afin d'identifier et de quantifier le 18-FDM sur la radioactivité totale. Pour ce faire une technique plus puissante est utilisée en complément, il s'agit de l'HPLC.
  
- **Identité et pureté radiochimique par HPLC couplée aux UV (CQ4) :** Cette technique permet de séparer le 18-FDM et le 18-FDG qui ont des structures très ressemblantes. La séparation chromatographique des espèces chimiques,

couplée à un détecteur radioactif permet donc de vérifier que l'activité radioactive détectée est bien associée au  $^{18}\text{F}$ FDG et de garantir la pureté radiochimique du produit. L'association avec un détecteur UV permet de compléter l'analyse et de s'assurer de l'absence d'impuretés non radioactives et de confirmer l'identité chimique du  $^{18}\text{F}$ DM et  $^{18}\text{F}$ FDG aux FDM et FDG qui ont respectivement les mêmes temps de rétention.

- **Détection des solvants résiduels par la chromatographie en phase gazeuse (CQ4)** : Ce test consiste à vaporiser l'échantillon qui sera entraîné par un gaz vecteur inerte (azote) qui correspond à la phase mobile. La séparation des composés se fera dans une colonne capillaire chauffée en fonction de leur volatilité et interaction avec la phase stationnaire. Enfin la détection se fera grâce à un détecteur à ionisation de flamme. Le rôle de ce test est d'identifier et quantifier les solvants résiduels issus de la synthèse comme l'acétonitrile, ou encore l'éthanol (présent afin de stabiliser le produit). Ces résultats permettent de garantir l'absence de solvants toxiques à des niveaux supérieurs aux limites fixées par la Pharmacopée Européenne et d'assurer la sécurité d'injection du radiopharmaceutique.
- **Pureté radio nucléidique par gamma spectrométrie (CQ4)** : C'est une analyse du spectre énergétique des rayonnements gamma émis. Le radionucléide attendu dans le produit étant le Fluor 18, un rayonnement caractéristique correspondant à une annihilation de 511 keV sera donc observé. Cela permet de s'assurer de l'identité nucléaire du produit et de s'assurer de l'absence de radionucléides contaminants comme du  $^{68}\text{Ga}$  ou encore  $^{131}\text{I}$ .
- **Pureté radio nucléidique par la demi-vie (CQ5)** : La période radioactive est caractéristique des isotopes. Concernant le Fluor 18, elle est d'environ 110 min. Ce test permet de mesurer la décroissance radioactive dans le temps et de la comparer avec la demi-vie théorique du produit. Une première prise d'activité sera réalisée sur un échantillon puis toutes les 2 minutes jusqu'à atteindre 20 minutes. Ces relevés sont faits dans les mêmes conditions que le premier et comparés à la décroissance théorique de l'isotope. Cette méthode simple et rapide de vérification permet d'affirmer la pureté radionucléidique du produit avant son administration au patient.

- **Activité volumique (CQ5)** : Ce test mesure l'activité radioactive par unité de volume à l'aide d'un activimètre. Cela permet de garantir l'exactitude de la dose administrée. C'est un paramètre critique pour la sécurité du patient et l'efficacité du produit.
  
- **Test des endotoxines bactériennes via la méthode LAL (CQ2)** : Ce test permet de détecter la présence d'endotoxines bactériennes pyrogènes dans l'échantillon. Il utilise un lysat d'améboocytes de limule qui réagit spécifiquement avec les liposaccharides des bactéries à Gram négatif déclenchant une cascade enzymatique et créant un gel. C'est un point critique du contrôle qualité. Selon les exigences de la Pharmacopée Européenne, la teneur en endotoxine doit être inférieure à la limite autorisée pour une injection intraveineuse, limite très basse pour les radiopharmaceutiques. Un test LAL positif confirmé engendrerait un refus de lot immédiat.
  
- **Test d'étanchéité des flacons** : Il existe deux méthodes pour vérifier l'étanchéité d'un flacon : la principale étant la leak test machine et la deuxième utilisant le bleu de méthylène. Ce test réalisé sur un flacon en début et en fin de lot permet de vérifier l'intégrité physique du conditionnement primaire mais permet également d'assurer que l'automate de distribution sertis correctement les flacons au démarrage (le premier flacon sertis utilisé pour le test de ligne. Ainsi le flacon est soumis à une pression contrôlée. Toute variation anormale de celle-ci indique une non-conformité du sertissage et ne permet donc pas d'assurer la conservation du produit fini de façon stérile. Ainsi cela compromet la stérilité du produit. L'étanchéité des flacons est un critère essentiel afin de garantir la stérilité du produit final. En cas de non-conformité, la stérilité du lot s'en voit compromise.
  
- **Test d'intégrité du filtre** : La stérilité des médicaments radiopharmaceutiques injectables repose principalement sur la filtration stérilisante terminale réalisée avec un filtre de porosité  $<0.22 \mu\text{m}$ . Ce filtre constitue la dernière barrière mécanique pour les micro-organismes qui seront retenus à la surface ou dans la matrice. L'intégrité de ce filtre est testée grâce à la méthode du point bulle. Un gaz à

pression croissante est appliqué sur le filtre humidifié. La pression à laquelle un flux continu de bulles apparaît correspond au point bulle. La Pharmacopée Européenne donne un scope précis concernant les résultats obtenus. En effet, une non-conformité liée à l'application d'une pression trop élevée peut montrer un colmatage du filtre. A l'inverse, une pression trop faible montre une défaillance de filtration et donc une remise en cause de la stérilité du lot. Le filtre terminal et son test d'intégrité en plus des autres tests mentionnés précédemment permettent de d'obtenir des résultats immédiats concernant la stérilité du produit, garantissant la performance du procédé de stérilisation.

Cependant certains contrôles complémentaires ou certaines obtentions de résultats ne sont pas compatibles avec les contraintes temporelles de la libération paramétrique, ils sont donc réalisés en différé lors de la libération finale.

| Contrôle qualité pour la libération finale du lot de 18FDG | Flacons utilisés |
|------------------------------------------------------------|------------------|
| Test de stérilité                                          | CQ3+ CQ6         |
| Impuretés radionucléidiques par spectroscopie              | CQ1              |
| Test d'intégrité du pré-filtre                             | NA               |
| Contrôles microbiologiques                                 | NA               |

Figure 12 : Flacons du contrôle qualité

Parmi ces contrôles :

- **Le test de stérilité (CQ3+CQ6) :** Ce test est réalisé dans deux flacons différents, le CQ3 en début du lot et le CQ6 en fin de lot afin d'assurer la meilleure représentativité possible du lot. Les essais de stérilité ne peuvent pas être réalisés avant libération du lot. Ainsi pour le 18FDG, le produit est libéré et administré au patient avant l'obtention des résultats du test de stérilité. Cette méthode repose sur la mise en culture d'un échantillon représentatif du lot afin de détecter la présence de

micro-organismes viables. Les milieux ensemencés sont incubés pendant 14 jours selon deux conditions : 30-35°C pour détecter les bactéries et 20-25°C pour les champignons et les levures. Deux lectures seront réalisées à J+7 et à J+14. Un test de stérilité conforme confirme l'absence de contamination microbienne après incubation.

- **Impuretés radio nucléidiques par spectroscopie (CQ1)** : Ce test consiste en l'analyse fine du spectre gamma afin de détecter des radionucléides contaminants à faible niveau. C'est un test complémentaire à la pureté radionucléidique faite à T0. Elle permet de détecter les éléments à demi-vie longue. Cela permet de donner une confirmation approfondie de la pureté nucléaire.
- **Test d'intégrité du préfiltre** : Il repose sur la vérification physique de la capacité du préfiltre à maintenir ses propriétés de filtration. Il a une porosité plus large que le filtre terminal. Son rôle est de retenir les particules, agrégats ou certaines impuretés avant le passage sur le filtre stérilisant. Cela permet de réduire la charge particulaire, éviter le colmatage du filtre stérilisant et maintenir un débit de filtration constant. Le préfiltre n'est pas un garant de la stérilité, cependant il contribue à la robustesse du procédé en sécurisant l'étape critique de la filtration stérilisante.
- **Contrôles microbiologiques** : Avant et après chaque lot de production, des contrôles microbiologiques sont réalisés sur les équipements critiques du procédé ou ceux utilisés pour la préparation du lot. Des prélèvements via des géloses contact (application directe sur les surfaces) ou de sédimentation (exposition de géloses à l'air ambiant pour capter les contaminants aéroportés) sont réalisés puis mis en incubation pendant 3 jours à 20-25°C puis 2 jours à 30-35°C. Ce test permet de vérifier que les conditions aseptiques sont respectées. Ils permettent également de mettre en évidence une dérive du procédé telle qu'une contamination, défaut de nettoyage ou encore de mauvaises pratiques. Les contrôles microbiologiques, bien que les résultats ne soient pas obtenus au moment de la libération du lot, constituent un pilier de la maîtrise du procédé aseptique.

Ainsi la libération repose sur la combinaison de contrôles avec l'obtention rapide de résultats, la maîtrise du procédé de fabrication et une approche globale de gestion du risque.

La Libération anticipée du 18FDG ne constitue pas une dérogation aux exigences de qualité, mais une adaptation structurée et maîtrisée du contrôle qualité, permettant de garantir la fiabilité de la libération dans un contexte où la radioactivité et le temps disponible sont de réelles contraintes.

#### 5) Revue qualité et sécurisation de la libération par la QP

Dans le cadre de la production de radiopharmaceutiques tels que le 18FDG, la revue qualité constitue une étape déterminante du processus de libération. Elle est réalisée par la Personne Qualifiée, qui engage son entière responsabilité en certifiant que chaque lot est conforme aux exigences applicables. En France, la personne qualifiée est obligatoirement un pharmacien inscrit à l'ordre en section B.

Cependant due à la contrainte temporelle imposée par la décroissance radioactive du produit, la revue qualité ne peut reposer que sur une vérification des résultats analytiques, Il est nécessaire d'avoir une approche globale basée sur l'évaluation du risque et un regard critique sur les résultats fournis.

Pour ce faire, le pharmacien croise plusieurs données critiques. Dans un premier temps, il étudie les résultats de production. Cela permet de vérifier la fiabilité de l'ensemble du procédé grâce à la conformité des paramètres critiques : température, pression, temps et l'absence d'écart majeur. Le pharmacien passe également en revue les parties concernant le tir cyclotron, la synthèse, le nettoyage, la préparation des consommables, le statut des équipements (qualification, maintenance, absence de dysfonctionnement) et les résultats des contrôles qualité disponibles en temps réel. Enfin il revoit les déviations qui ont pu être ouvertes pendant la production du lot. Il identifie les écarts par rapport au processus, analyse leur criticité puis évalue leur impact sur la qualité du produit. Il est crucial pour le pharmacien d'avoir un regard critique sur les données qu'il reçoit.

En raison du délai d'obtention du résultat de certains contrôles, le pharmacien prend la décision de libération du lot sans avoir l'ensemble des données en sa

possession. Cependant ces tests ne sont pas critiques pour la libération. En effet, grâce à la validation préalable du procédé, la qualification des équipements, la robustesse des contrôles en cours de fabrication et la fiabilité des tests rapides du contrôle qualité, le pharmacien a une vue globale sur le process et sur le risque que représente la libération sans ces résultats. Ainsi la décision de libération de la personne qualifiée est fondée sur les données disponibles, sa maîtrise du procédé et la robustesse du système qualité mis en place et non exclusivement fondée sur les résultats analytiques. Cela permet de sécuriser les lots même en situation d'incertitude partielle.

Ainsi le pharmacien agit comme une interface entre la réglementation et la réalité opérationnelle, en adaptant les exigences aux contraintes du terrain sans compromettre la sécurité.

#### 6) La certification finale

La certification finale constitue l'ultime étape du processus de libération d'un lot de radiopharmaceutique. Elle formalise la décision prise par la Personne Qualifiée, le pharmacien (en France) et atteste que le produit peut être utilisé chez le patient dans le respect des exigences réglementaires.

La certification finale atteste que le lot a été fabriqué conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication, que les contrôles qualité ont été réalisés et que l'ensemble des résultats sont conformes aux spécifications. Dans le cas des radiopharmaceutiques, cette certification intervient après la libération anticipée du lot. En effet, la libération d'un produit radiopharmaceutique se fait en deux étapes : la première qui correspond à la libération anticipée où le pharmacien se base sur les contrôles critiques disponibles, la validation du procédé, l'intégrité du filtre stérilisant et la maîtrise globale du système qualité. Et la deuxième qui elle correspond à une « confirmation » a posteriori puisque le lot aura déjà été libéré et injecté au patient. Pour cela, on intègre au dossier de lot les résultats de stérilité, les contrôles microbiologiques, les résultats du préfiltre et la feuille du Kryptofix (correspondant à la donnée brute) qui sont ajoutés par la suite dues aux contraintes radioactives.

Une fois l'ensemble des données recueillies dans le dossier de lot, celui-ci va être revu et le pharmacien signera la certification du lot. Il apportera également des justifications concernant l'impact qualité des décisions prises en cas de déviations ou d'out of specification/ tendance. Le dossier de lot ne sera pas certifié tant que l'ensemble des événements le concernant ne sera pas clôturé. Ce suivi dans le dossier de lot permet de garantir la conformité réglementaire et assure la transparence ainsi que la traçabilité en cas d'audit par les agences de santé.

La certification finale constitue l'aboutissement du système de management de la qualité adapté aux radiopharmaceutiques. Elle montre que malgré l'absence de certaines données en temps réel et malgré les contraintes de production en flux tendu, il est possible d'assurer une décision de libération fiable et sécurisé des lots de radiopharmaceutiques.

Pour conclure, la certification finale ne constitue pas une simple validation administrative, mais met en évidence un processus maîtrisé permettant d'assurer la sécurité du patient dans un contexte de contraintes temporelles extrêmes.

**III) Management de la qualité : Adaptation  
du SMQ aux contraintes  
radiopharmaceutiques grâce à différents  
outils qualité.**

## **A) Organisation du système qualité d'un site de production radio-pharmaceutique en flux tendu**

Selon l'ICH Q10, le système de management de la qualité pharmaceutique est :

« 1.1 un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des dispositions prises pour garantir que les médicaments sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. La gestion de la qualité intègre donc les bonnes pratiques de fabrication » <sup>(28)</sup>

### **1) Un SMQ construit autour de la maîtrise du risque**

Le SMQ appliqué à l'industrie pharmaceutique repose sur une approche visant à garantir la qualité des médicaments tout au long de leur cycle de vie. Il correspond à l'ensemble des politiques, processus et procédures mis en œuvre pour planifier, contrôler et améliorer en continu la qualité des produits. Cependant le système de management de qualité d'un site radiopharmaceutique doit être adapté aux modalités de ses spécificités vis-à-vis d'une industrie pharmaceutique classique. En effet, il doit être adapté afin de gérer les contraintes qui lui sont associées : la demi-vie courte du médicament, le flux tendu, les contraintes de radioprotection, la libération rapide et la criticité des procédés aseptiques.

Dans le cadre du médicament, cette approche est soumise aux exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication qui considère le SMQ comme un outil central de maîtrise de la qualité pharmaceutique. De plus, selon le chapitre 1 relatif au système qualité pharmaceutique, le titulaire de l'autorisation de fabrication doit mettre en place un système qualité couvrant l'ensemble des étapes de production du médicament mais également toutes les actions annexes réalisées sur le site. La mise en place de ce système repose sur la gestion des risques qualité, la maîtrise des changements et l'amélioration continue. Le SMQ n'est donc pas seulement une approche documentaire théorique mais bien un système pratique dirigé vers la prévention des défaillances et la sécurisation du patient. <sup>(29)</sup>

De plus, l'ICH Q10 : système qualité pharmaceutique définit le SMQ comme étant une combinaison entre les Bonnes Pratiques de Fabrication, les principes de management de la qualité et l'amélioration continue. Il rappelle que le SMQ pharmaceutique doit être centré sur la gestion des risques autour de processus interconnectés permettant d'assurer la robustesse des opérations, la conformité réglementaire et la protection du patient. Il insiste également sur le fait que la qualité doit être construite et assurée pendant le cycle de production du médicament et non seulement contrôlée en fin de processus. Ce point renforce donc l'importance de l'anticipation du risque sur l'ensemble de la production. (28)

La gestion du risque est donc un pilier fondamental dans le SMQ. C'est dans ce contexte que l'ICH Q9 introduit le concept de QRM (Management du Risque Qualité), il permet d'identifier, d'évaluer, de contrôler et de revoir les risques qualité tout au long du cycle de vie du produit. Cette ligne directrice vise à prioriser les efforts qualité sur les étapes les plus critiques pour la sécurité du patient et la qualité du produit. Cette approche est particulièrement pertinente dans un environnement où les contraintes de production limitent les possibilités de recontrôle sur le produit fini, comme c'est le cas en radiopharmacie. (30)

Ainsi le SMQ ne se limite pas qu'à une organisation documentaire ou à un ensemble de procédures, il constitue un système global de maîtrise des risques. Il permet d'assurer que les défaillances potentielles sont anticipées, contrôlées et réduites avant qu'elles n'impactent la qualité du produit final. C'est un point particulièrement important dans le domaine des radiopharmaceutiques, où les contraintes de demi-vie courte et de production en flux tendu imposent un rythme particulièrement soutenu.

Pour conclure le système de management de la qualité repose sur 3 piliers centraux :

- La gestion des risques qualité : prévenir les risques grâce à un système qualité adapté.
- La conformité : Maîtrise des processus critiques par la qualification et la validation.

- L'amélioration continue : grâce à l'analyse des données qualité.

Cette organisation permet d'assurer la robustesse du processus de production tout en garantissant la conformité réglementaire et la sécurité du patient, ce qui constitue un enjeu majeur dans le contexte particulier des radiopharmaceutiques.

Cette approche fondée sur la maîtrise du risque nécessite une organisation qualité adaptée aux contraintes opérationnelles des sites radiopharmaceutiques, notamment en termes de réactivité, de coordination et de disponibilité des données qualité. <sup>(31)</sup>

## 2) Une organisation qualité adaptée au flux tendu

Dans un site radiopharmaceutique, le maintien de la conformité aux exigences des BPF repose sur une organisation qualité spécifique prenant en compte les contraintes temporelles de production. En effet, les délais particulièrement courts entre la fabrication, le contrôle qualité et la libération des lots imposent une gestion très réactive des opérations qualité. Afin de répondre aux enjeux de production des sites radiopharmaceutiques, il est indispensable d'avoir un système de management de la qualité permettant une prise de décision rapide et sécurisée. Cette exigence conduit à une organisation où la coordination entre la production, le contrôle qualité et l'assurance qualité se complètent afin d'assurer la continuité opérationnelle et limiter les délais pour les prises de décision pharmaceutiques.

La parallélisation des activités qualité est un pilier dans l'organisation du système qualité dans un contexte de production à flux tendu. Contrairement à une production classique où le temps permet la réalisation successive des étapes : les opérations de revue documentaire, la vérification des paramètres critiques et l'analyse des données. La production de radiopharmaceutiques exploite en temps réel les informations qualité afin d'anticiper la revue finale du dossier de lot et de sécuriser la décision de libération. Ainsi les informations issues de la production des contrôles en cours de fabrication et des équipements doivent être accessibles rapidement afin d'assurer continuellement la conformité du procédé. La

communication interservices et le relevé des informations en temps réel permettent de limiter le risque de retard de sortie de lot tout en répondant aux exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication.

Par ailleurs, la standardisation des pratiques constitue une barrière de sécurité dans un environnement à forte contrainte comme celui des radiopharmaceutiques. La rédaction de SOP (standard operating procedure) permet d'harmoniser les pratiques, de réduire les variabilités inter-opérateurs et de garantir la reproductibilité des étapes critiques du processus de production. Ainsi cela permet de faciliter la coordination des équipes et la transmission des données au pharmacien pour la libération du lot.

Ainsi, la bonne organisation de la qualité des sites radiopharmaceutiques dépend d'une gestion coordonnée, simultanée et réactive des opérations qualité et de production. Cette adaptation organisationnelle est indispensable au maintien de la conformité réglementaire et à la sécurisation de la libération des lots dans un contexte de production en flux tendu.

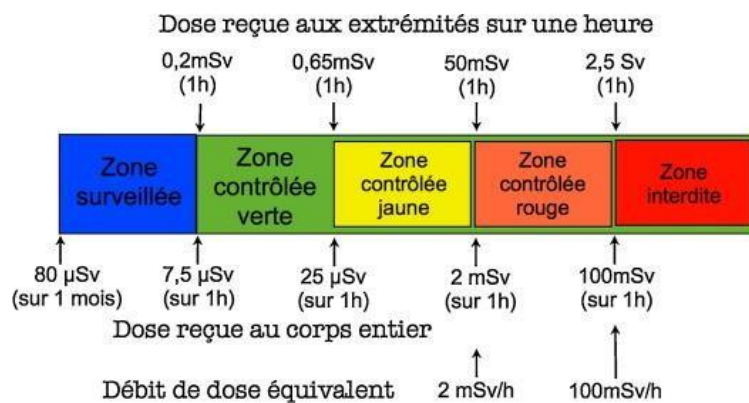
Toutefois, l'adaptation organisationnelle du SMQ ne suffit pas à elle seule à garantir la sécurité et la conformité des médicaments radiopharmaceutiques. Cette spécificité impose également la mise en place d'outils qualité de sécurisation destinés à limiter les risques de contaminations, d'exposition à la radioactivité et réduire les défaillances de procédés critiques.

### 3) Outils qualité mis en place pour sécuriser la production radiopharmaceutique

Après l'organisation des flux qualité, il est également nécessaire de sécuriser la production radiopharmaceutique. Elle repose sur la mise en œuvre d'outils spécifiquement adaptés aux contraintes de fabrication de ces médicaments. En effet, il est indispensable de concilier les BPF et les impératifs de radioprotection liés à la manipulation des radionucléides.

Selon les BPF, les locaux, équipements et procédés doivent être conçus de manière à limiter les risques de contamination croisée, d'erreur et d'altération du produit. Dans le contexte des productions radiopharmaceutiques, une adaptation spécifique des infrastructures est nécessaire afin d'assurer à la fois la protection du produit, du personnel et de l'environnement.

Le zonage des locaux est un outil indispensable pour sécuriser la production. Les différentes zones de production sont organisées selon des niveaux de classification définis en fonction des risques associés aux opérations réalisées. Les zones bleues et vertes n'exposent pas ou très peu à la radioactivité alors que la zone rouge correspond à un espace où l'exposition à la radioactivité est trop élevée pour qu'un membre du personnel puisse être exposé.



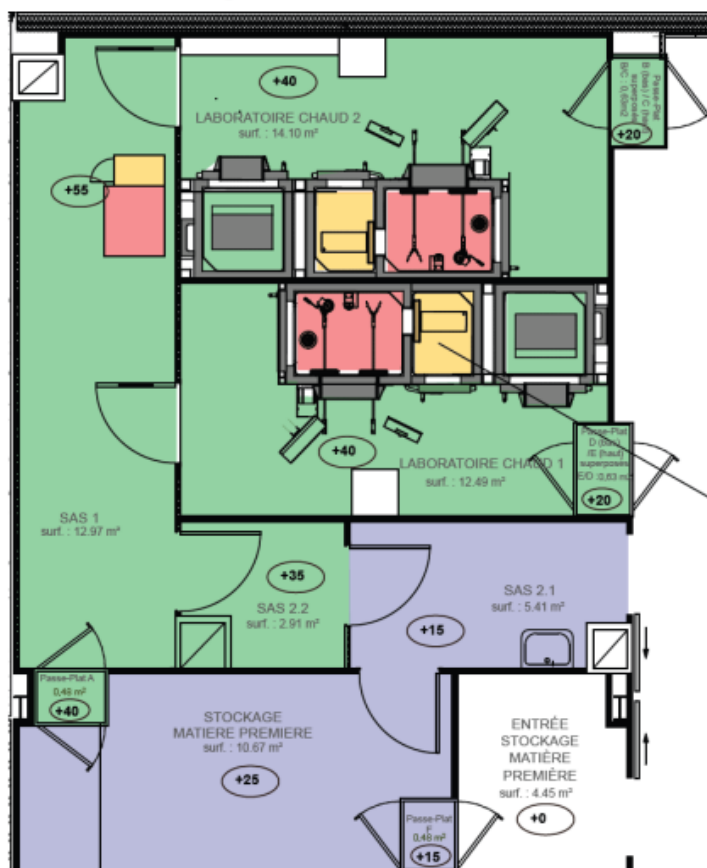
*Figure 13 : Classification des zones réglementées*

Cette organisation permet de contrôler les flux de personnel, de matériel et d'air afin de maintenir les conditions environnementales requises pour les procédés critiques. Ainsi la maîtrise de circulation permet de réduire le risque de contamination mais également assurer la sécurité de la production et des opérateurs.

Dans cette logique, les cascades de pression jouent un rôle essentiel dans le contrôle de l'environnement de fabrication. Comme vu dans la première partie, les différences de pression entre les zones permettent d'orienter le flux d'air et de limiter les transferts de contaminants entre les classes de la Zone à Atmosphère Contrôlée. La particularité de la production radioactive est la maîtrise de la

radioactivité. Ainsi il est indispensable d'adapter les cascades de pression afin de tenir compte des exigences spécifiques de confinement liées à la manipulation de substances radioactives. Le système qualité doit maintenir un équilibre entre la maîtrise microbiologique et confinement radiologique.

Selon le plan ci-dessous, en cas de fuite de radioactivité au niveau des laboratoires chauds, la radioactivité sera contenu puisque la pression du SAS 1 est supérieure ainsi le flux d'air ira vers le laboratoire chaud et non l'inverse.



*Figure 14 : Plan d'une zone à atmosphère contrôlée avec mise en évidence des gradients de pression sur site de production radiopharmaceutiques*

Par ailleurs, le système qualité applique des mesures strictes de gestion des déchets et contaminants radioactifs. Les procédures de collecte, de stockage et d'élimination des déchets sont clairement définies afin de garantir la sécurité des opérateurs et le respect des exigences réglementaires. Une surveillance et un contrôle de ces pratiques sont nécessaires afin de détecter toute anomalie susceptible d'impacter la sécurité des opérateurs et du personnel extérieur collectant les déchets.

Le monitoring environnemental constitue enfin un élément indispensable de la maîtrise des procédés radiopharmaceutiques. Il consiste à surveiller les paramètres environnementaux tels que les particules, les contaminations microbiologiques, les contaminations radioactives dans les zones de production des radiopharmaceutiques. Il a pour objectif de garantir que les conditions de fabrication restent conformes aux exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication, de prévenir les risques de contamination, d'assurer la stérilité, la qualité et la sécurité des produits radiopharmaceutiques, et de protéger les opérateurs ainsi que l'environnement. Il permet de s'assurer du maintien des conditions de production exigées et assurer la conformité des zones contrôlées. Les données collectées participent au monitoring en continu de l'état des installations et à la détection précoce en cas de dérives potentielles. (32)

Ainsi, de nombreux outils participent à la sécurisation de la production radiopharmaceutique permet de répondre aux exigences réglementaires du médicament et les exigences liées à la radioactivité. Ces dispositifs constituent des éléments essentiels du système de management de la qualité et participent à la fiabilité des procédés de fabrication et à la sécurité des produits libérés.

#### 4) La qualification et l'habilitation comme garanties de fiabilité (33)

Dans le cadre de la production de radiopharmaceutiques, les contrôles finaux sont limités par le temps. La fiabilité repose donc fortement sur la robustesse du procédé, la qualification des équipements et la compétence des opérateurs. C'est dans ce contexte que le système de management de la qualité doit s'appuyer sur la mise en place de sécurisation en amont du processus grâce à la qualification des installations, la validation des procédés et l'habilitation du personnel.

Le système qualité pharmaceutique repose sur sa robustesse, cela correspond à la capacité du procédé à maintenir des performances constantes malgré les variations susceptibles d'intervenir au cours de la production. Ainsi la qualification ne constitue pas une étape ponctuelle du processus mais bien un processus

dynamique intégré au système de management de la qualité. Les équipements critiques, équipements dont la défaillance a un impact direct ou indirect sur l'activité, le dosage, l'identité, la pureté ou la qualité du produit, font l'objet d'un suivi régulier par des maintenances préventives, de métrologie, de calibration et de requalification périodique afin de garantir le maintien de leur performance dans le temps. Cette surveillance continue permet de repérer des écarts pouvant impacter la qualité, l'efficacité du produit et/ou la sécurité du patient.

Par ailleurs, les opérateurs doivent être qualifiés pour les tâches qui leur sont attribuées et suivre une formation adaptée à leur poste de travail et responsabilités. Leur habilitation se construit à partir d'une formation initiale mais également sur le maintien dans le temps grâce aux formations continues et aux simulations de procédés aseptiques. Dans un environnement à haut niveau de criticité, cette maîtrise humaine contribue directement à la réduction du risque d'erreur opérateur et au maintien de la reproductibilité des opérations.

Ainsi cette approche participe directement à la sécurisation de la libération paramétrique des lots. En effet, lorsque la qualité du produit repose majoritairement sur la maîtrise du procédé et la surveillance des paramètres critiques, la confiance accordée au système dépend du maintien de l'état qualifié des équipements et des compétences du personnel. La qualification et l'habilitation sont donc des outils essentiels à la réduction du risque de déviation et de sécurisation des médicaments administrés aux patients.

## 5) La documentation et la traçabilité

Dans l'industrie pharmaceutique, la documentation constitue un élément fondamental du système de management de la qualité. Selon les BPF, l'ensemble des opérations de fabrication, de contrôle et de libération doivent être documentés afin de garantir la traçabilité des activités réalisées et de démontrer la conformité des produits fabriqués. Dans le contexte de production radiopharmaceutique où les délais de production et de libération sont très courts. Il est nécessaire d'avoir accès à une documentation fiable, claire et rapidement accessible afin de faciliter la prise de décision de libération.

La traçabilité en temps réel constitue un enjeu majeur dans le système de management de la qualité pharmaceutique. Chaque étape critique de fabrication, de contrôle ou de maintenance doit être renseignée au moment de sa réalisation afin de garantir la fiabilité des informations disponibles pour le pharmacien lors de la revue qualité du lot. Cette organisation permet d'avoir une vue d'ensemble sur les données qualité du processus de production et de mettre en lumière la présence d'une déviation ou d'une dérive susceptible d'impacter le lot. Il permet également de s'assurer que toutes les opérations ont été réalisées conformément aux procédures lors de la revue du dossier de lot.

Par ailleurs, l'intégrité des données est une exigence essentielle de la gestion documentaire. Elle repose sur les principes ALCOA+, selon lesquels une donnée doit être : Attribuable, Lisible, Contemporaine, Original, Fiable, Complète, Cohérente, durable, disponible et exacte. De plus la traçabilité des opérations permet d'assurer le suivi des déviations, des modifications, des investigations et des actions préventives et correctives mises en place, ainsi que de réaliser des courbes de tendance grâce aux données antérieures récoltées.

Pour conclure, la documentation et la traçabilité des données ne représentent pas seulement des exigences réglementaires mais permettent de garantir la sécurisation du procédé. Elles permettent de garantir la fiabilité des informations utilisées lors de la libération des lots et contribuent au maintien de la qualité et de la sécurité des médicaments administrés aux patients.

### **A) Gestion des déviations (via ENNOV) : traiter les écarts dans un environnement à haut niveau de criticité <sup>(34)</sup> <sup>(35)</sup>**

La mise en place d'un système de management de la qualité a pour but de garantir l'efficacité et la qualité du produit ainsi que la sécurité du patient. Pour ce faire, de nombreux verrous sont mis en place avant, pendant et après le cycle de production du médicament. Cependant, il arrive que la maîtrise de l'ensemble du processus de production échoue et que des écarts soient constatés par rapport à ce qui est attendu. Ces écarts sont appelés des anomalies. Il existe trois types d'anomalies :

- Les déviations : qui désignent tout écart par rapport à une instruction, une procédure, une norme établie ou une spécification approuvée.
- OOS : désigne tout résultat mesuré qui se situe en dehors d'une spécification approuvée, d'un critère d'acceptation ou d'une limite légale pour un produit, un paramètre de procédé ou d'une condition de stockage.
- OOT : Désigne des fluctuations atypiques des valeurs mais qui restent dans les limites <sup>(36)</sup>

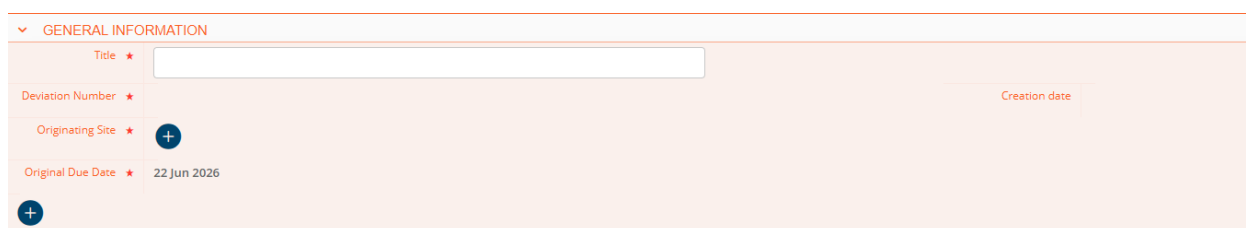
La gestion de ces déviations constitue un point essentiel dans le management de la qualité pharmaceutique. Selon les bonnes pratiques de fabrication, partie II — article 2.16 : « Tout écart aux procédures établies doit être documenté et expliqué. Les écarts critiques doivent faire l'objet d'une enquête qui doit être documentée de même que ses conclusions. ». Ainsi toute anomalie par rapport à une procédure, une spécification, un procédé validé ou une exigence réglementaire doit être identifiée, documentée, investiguée et tracée. Dans le cadre d'une production radiopharmaceutique, la détection et la gestion de ces déviations ont une importance particulière en raison des contraintes liées à la radioactivité, aux délais de fabrication et au respect des exigences réglementaires du médicament et de la radioactivité.

Ces déviations s'inscrivent dans une démarche d'amélioration continue du système qualité. Elles permettent dans un premier temps de traiter des événements ponctuels et dans un second temps d'identifier les dysfonctionnements récurrents et les dérives du processus qui peuvent être observées afin de mettre en place des actions correctives et préventives adaptées. Sur de nombreux sites pharmaceutiques, l'utilisation de logiciels informatiques a facilité le recueil, la gestion et la traçabilité complète de ces événements depuis leur déclaration jusqu'à leur clôture. Dans ce document, nous aborderons la gestion des déviations via le logiciel ENNOV.

## 1) Détection de l'anomalie : Méthode QQQQCCP

Lorsqu'une anomalie est détectée, la personne ayant identifié l'écart doit immédiatement informer le pharmacien. Celui-ci procède à l'ouverture d'une déviation dans ENNOV, dans un délai maximal de 24h suivant la détection de l'anomalie susceptible d'avoir un impact sur la qualité du produit, la sécurité du patient ou la conformité réglementaire. Le système informatique permet de suivre l'ensemble du processus d'investigation selon un workflow prédéfini comprenant la déclaration de l'événement, l'évaluation de criticité, l'analyse des causes, la définition de CAPA et la clôture du dossier.

Ainsi lors de l'ouverture de l'anomalie le pharmacien lui attribuera un titre exhaustif et un numéro de déviation.



| GENERAL INFORMATION |                                                                |
|---------------------|----------------------------------------------------------------|
| Title *             | <input type="text"/>                                           |
| Deviation Number *  | <input type="text"/>                                           |
| Originating Site *  | <input data-bbox="331 1025 359 1064" type="button" value="+"/> |
| Original Due Date * | 22 Jun 2026                                                    |
|                     | <input data-bbox="194 1102 221 1140" type="button" value="+"/> |
|                     | <input type="text" value="Creation date"/>                     |

Figure 15 : ouverture d'une anomalie dans ENNOV

Suite à la création de l'anomalie dans ENNOV, l'étape suivante consiste déclarer l'anomalie observée. Tout collaborateur intervenant dans les activités de production, de contrôle qualité ou d'assurance qualité peut être amené à signaler une déviation. Dans un environnement radiopharmaceutique, les déviations rencontrées peuvent concerner :

- Un dépassement du délai de répartition des flacons
- Un dysfonctionnement d'un équipement critique
- Une contamination microbiologique ou particulière
- Une erreur documentaire
- Un écart lié à la radioprotection
- Etc...

Afin de garantir une description claire et exhaustive de l'événement, la méthode du QQQQCCP est très souvent utilisée :

- Qui ? : la personne et/ou le service concerné, Qui détecte l'anomalie ?
- Quoi ? : la nature de l'anomalie ; Quel est le problème ?
- Où ? : la localisation de l'événement
- Quand ? : Date et heure de survenue
- Comment ? : circonstance de l'apparition et/ou de détection
- Combien ? : fréquence ; Combien de lots sont impactés ?
- Pourquoi ? : Pourquoi est-ce un problème ?

Cet outil permet de structurer la collecte d'informations dès les premières étapes de l'investigation et donc de faciliter l'évaluation de l'impact potentiel sur le lot. Ces informations sont transcrites dans le logiciel dans l'étape « initiation ».

The screenshot displays the 'INITIATION' section of the ENNOV software. It features a list of fields, each with a red star icon and a blue plus icon in a circle to its right, indicating expandable sections. The fields are: 'Scope', 'Description', 'Date of occurrence' (with a calendar icon), 'Product(s) Affected?', 'Multiple site affected', 'Marketed country', 'Is third party involved', 'QA Approver', and 'QA Closure'. The 'QA Closure' field is located at the bottom right of the list.

Figure 16 : rédaction du QQQQCCP dans ENNOV

## 2) Première évaluation de la criticité de la déviation

A la suite de la description de l'événement à l'aide de la méthode QQQQCCP, une évaluation initiale de la criticité de la déviation est effectuée par le service Assurance Qualité. Cette étape consiste à déterminer rapidement les conséquences potentielles de l'écart sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament, ainsi que sur la conformité réglementaire du procédé de fabrication.

Cette analyse préliminaire permet d'adapter le niveau d'investigation à mettre en œuvre et de définir les priorités de traitement de la déviation. Dans le domaine radiopharmaceutique, cette phase est d'autant plus importante en raison des contraintes liées à la courte demi-vie des radionucléides, aux délais de libération des lots, et aux exigences de radioprotection.

Toute déviation, qu'elle soit mineure ou critique, doit faire l'objet d'une investigation afin d'en identifier la cause. L'ampleur des moyens mis en œuvre pour cette analyse est adaptée au niveau de criticité de la déviation et à son impact potentiel sur la qualité du médicament, la conformité du lot ou la sécurité du patient.

Les déviations sont classées selon trois niveaux de criticité : Mineure, Majeure, Critique :

- Mineure : Aucun impact sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du produit
- Majeure : Impact potentiel ou modéré sur le processus, la qualité ou la conformité réglementaire, sans altération directe avérée du produit fini.
- Critique : Impact direct et avéré sur la qualité, la sécurité du patient ou l'intégrité des données.

|                |                                                                                                 | Impact Produit                                                                                  |                                                                                                 |                                                                                                   |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                |                                                                                                 | Mineur<br>   | Majeur<br>   | Critique<br> |
| Compliance GxP | Mineur<br>   | Mineur<br>   | Majeur<br>   | Critique<br> |
|                | Majeur<br>   | Majeur<br>   | Majeur<br>   | Critique<br> |
|                | Critique<br> | Critique<br> | Critique<br> | Critique<br> |

Figure 17 : Tableau représentant les niveaux de criticité des déviations

Cette étape permet de déterminer le statut du lot, une déviation sans impact entraîne une libération du lot alors qu'une déviation avec impact (majeur ou critique) entraîne un refus de lot ou refus de flacon pourrait remettre en cause la libération du lot.

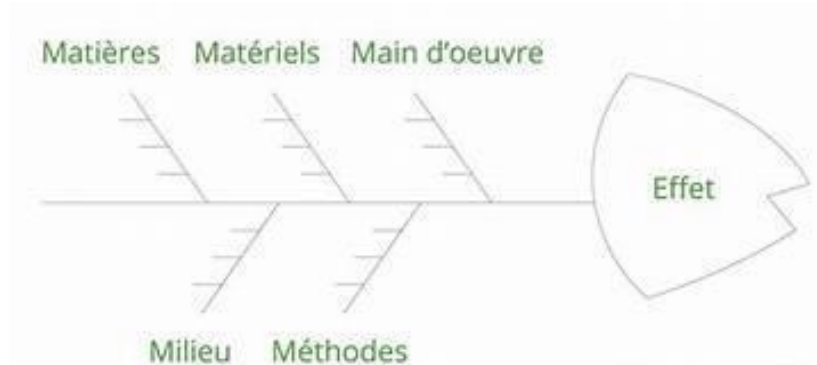
| INITIAL ASSESSMENT                             |      |
|------------------------------------------------|------|
| Issuer                                         | Date |
| Due date of Initial Assessment                 |      |
| Detailed Description / Initial Risk Assessment |      |
| Immediate Action Taken                         |      |
| Initial Risk Assessment                        |      |
| Comments                                       |      |
| Attachment                                     |      |
| Notification To                                |      |

*Figure 18 : Première évaluation de criticité de la déviation dans le « initial assessment »*

### 3) Analyse des causes : méthode des 5M

Une fois la déviation enregistrée, une investigation est menée afin de déterminer la cause racine de l'événement. Cette étape est essentielle puisqu'elle orientera les actions correctives à mettre en place par la suite.

Parmi les outils utilisés dans l'industrie pharmaceutique, la méthode des 5M ou le diagramme d'Ishikawa est la plus courante. Cette stratégie classe les causes potentielles selon cinq catégories :



*Figure 19 : Diagramme d'Ishikawa*

- Matières : anomalie liée aux matières premières ou consommables
- Matériel : panne ou dérive d'un équipement
- Main-d'oeuvre : erreur humaine, défaut de formation, mauvaise habilitation, charge de travail
- Milieu : environnement de travail ou conditions de production

- Méthodes : procédures ou standards de production inadaptés

Pour appliquer cette méthode, on part de l'effet qui correspond au problème observé (la tête du poisson) puis, pour chaque M (arêtes du poisson) on recherche les éléments qui pourraient être la cause de la déviation.

Le 5S est donc un outil permettant d'identifier les causes possibles/potentielles. Chaque cause potentielle est ensuite analysée et rejetée ou retenue comme cause racine.

Une fois l'application des 5M réalisée et la root cause mise en évidence, l'ensemble des données est tracé dans le logiciel dans la section « root cause investigation ».

#### 4) Requalification de la déviation après identification de la cause racine

A l'issue de l'investigation et après identification de la cause racine, une réévaluation de la déviation est également réalisée par le service Assurance Qualité. Cette étape permet de confirmer ou de réviser le niveau de criticité de la déviation, la criticité attribuée lors de l'ouverture du dossier.

En effet, l'évaluation préliminaire effectuée au moment de la déclaration repose principalement sur les informations disponibles immédiatement après la survenue de l'événement. Or, les investigations menées à l'aide des outils d'analyse causale, tels que la méthode des 5M, peuvent mettre en évidence des éléments nouveaux susceptibles de modifier l'appréciation initiale du risque.

La requalification prend en compte :

- La cause racine identifiée
- L'impact réel ou potentiel sur la qualité du produit
- Les conséquences éventuelles sur la sécurité du patient
- L'étendue de l'écart
- La détectabilité de l'anomalie

Ainsi une déviation initialement considérée comme mineure peut, après investigation, être reclassée comme majeure ou critique si la cause racine révèle une défaillance importante du processus, un risque de contamination ou un impact potentiel sur l'activité radioactive administrée au patient. A l'inverse, certaines déviations peuvent être déclassées lorsque l'analyse démontre l'absence d'impact sur le produit ou sur le procédé de fabrication.

La requalification de la déviation permet ainsi d'adapter les actions correctives et préventives, de définir le niveau de suivi requis et de garantir une gestion du risque proportionnée à la criticité réelle de l'événement. Cette étape contribue également à renforcer la fiabilité du système de management de la qualité et s'inscrit pleinement dans une démarche d'amélioration continue.

#### 5) Création du plan d'action

A la suite de l'identification de la cause racine et de la requalification de la déviation, un plan d'actions est défini afin de traiter l'écart observé. Cette étape vise à mettre en œuvre les mesures nécessaires pour rétablir la conformité du procédé, limiter l'impact de la déviation et prévenir la récurrence d'événements similaires. Cependant, ces actions immédiates ou préventives doivent être mises en place dans un délai raisonnable (dans le délai de traitement de l'investigation) si l'action nécessite un délai de mise en œuvre ou si elle est trop complexe, une CAPA sera ouverte afin de suivre les actions sur le plus long terme.

Le plan d'action est élaboré en fonction du niveau de criticité de la déviation, des risques identifiés lors de l'investigation et de la présence de récurrence. En cas de récurrence, il est obligatoire d'établir un plan d'action. En l'absence de récurrence, cela n'est pas nécessaire.

Il peut être composé de mesures telles que :

- La révision de documents qualité
- Le renforcement des contrôles

- La vérification des équipements
- Des actions de formation du personnel

Dans un environnement radiopharmaceutique, la définition des actions doit tenir compte des contraintes opérationnelles spécifiques, notamment des délais de fabrication et de libération des lots, tout en garantissant le maintien de la qualité et de la sécurité des préparations.

Le plan d'action est codé dans la section « action plan » d'ENNOV.

|                           |  |
|---------------------------|--|
| ▼ ACTION PLAN CREATION    |  |
| Action Plan created?      |  |
| Comments                  |  |
| ▼ ACTION PLAN QA APPROVAL |  |
| Action Plan Approval      |  |
| Comments                  |  |
| Attachment                |  |

Figure 20 : Codage du plan d'action dans ENNOV

## 6) Clôture de la déviation

Une fois l'ensemble des étapes du processus d'investigation réalisées, il est temps de clôturer la déviation. La clôture d'une déviation doit se faire dans un délai de 30 jours après l'ouverture de celle-ci.

La clôture ne peut être acceptée qu'après :

- Identification et documentation de la cause racine
- Si présence de CAPA associées, mise en œuvre et vérification de leur efficacité
- Evaluation finale de l'impact qualité sur le produit et le procédé

Cette étape est validée par l'Assurance Qualité, garant du respect des exigences réglementaires et de la conformité du système de management de la qualité. La revue finale permet de s'assurer que toutes les informations relatives à la déviation ont été correctement documentées et que le risque résiduel est maîtrisé. Ces données issues des déviations clôturées pourront être utilisées pour des retours

d'expérience, identifier les tendances, les récurrences et mettre en évidence des points d'amélioration du système qualité.

La gestion des déviations constitue un élément essentiel du système de management de la qualité pharmaceutique. Au-delà du traitement des écarts, elle représente un véritable outil de maîtrise des procédés, de gestion des risques et d'amélioration continue. Ainsi l'analyse des déviations ne doit pas être considérée uniquement comme une contrainte ou une exigence réglementaire, mais comme un levier stratégique permettant d'améliorer en continu les performances du site, de prévenir la récurrence des anomalies et de garantir la sécurité du patient.

### **B) Analyse de risque : anticipation des défaillances grâce à la méthode AMDEC <sup>(37) (38) (39)</sup>**

Les parties précédentes ont montré que la production des médicaments radiopharmaceutiques doit répondre aux exigences réglementaires de la production de produits pharmaceutiques injectables mais également aux exigences de radioprotection visant à protéger le patient, le personnel et l'environnement. Ces contraintes ont donc un impact direct sur l'organisation du système qualité. La libération anticipée des lots nécessite une maîtrise renforcée des procédés de fabrication. Dans ce contexte, la gestion des risques apparaît comme un outil indispensable permettant d'assurer la sécurité et la conformité des produits malgré de nombreuses contraintes.

La gestion des risques qualité fait partie intégrante du système de management de la qualité pharmaceutique. Elle est encadrée par les Bonnes Pratiques de Fabrication et par la ligne directrice ICH Q9 « Quality Risk Management ».

La gestion des risques consiste à identifier, évaluer, maîtriser et surveiller les risques susceptibles d'avoir un impact sur la qualité du médicament ou sur la sécurité du patient. Elle renforce la robustesse des procédés tout en favorisant l'amélioration continue du système qualité.

C'est une démarche d'autant plus importante dans un site de production radiopharmaceutique en raison de la complexité des procédés, au nombre élevé d'étapes critiques, de la production en flux tendu et des risques radioactifs. La gestion des risques constitue un outil essentiel d'aide à la décision pour les équipes de production, de contrôle qualité et pour la personne qualifiée.

### 1) Définition de l'AMDEC

Parmi les outils de gestion des risques utilisés dans l'industrie pharmaceutique, l'AMDEC est l'une des méthodes les plus utilisées. C'est l'Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leur Criticité.

Cette méthode permet d'identifier les défaillances potentielles du procédé, d'analyser les causes, d'évaluer les conséquences, de hiérarchiser les risques et de définir des actions préventives ou correctives adaptées.

L'AMDEC repose sur une approche proactive. Elle permet d'anticiper les défaillances avant qu'elles ne surviennent et participe à la sécurisation de l'ensemble du procédé.

### 2) Evaluation de la criticité

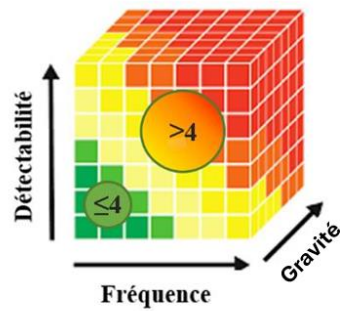
La méthode AMDEC se base sur trois critères distincts :

- La gravité (G) potentielle sur les objectifs et les exigences du produit, du procédé ou du système
- La fréquence d'apparition (F) : sa probabilité d'occurrence
- La détectabilité (D) : de sa capacité à être détectée avant qu'elle ne cause des dommages ou problèmes importants.

L'indice de criticité est calculé selon la formule suivante :

$$C = G \times F \times D$$

Plus l'indice de criticité est élevé, plus le risque lié aux défaillances potentielles est élevé.



*Matrice tridimensionnelle de criticité*

■ Acceptable  
 ■ Non acceptable

Figure 21 : Evaluation de la criticité par la méthode AMDEC

Cette évaluation de la criticité permet ensuite de hiérarchiser les modes de défaillances en fonction de leur niveau de risque et de concentrer les actions d'amélioration sur les défaillances les plus critiques ou présentant les meilleures possibilités de maîtrise et de réduction du risque et déterminer la présence d'un risque résiduel.

En plus de la méthode AMDEC qui est une méthode principalement utilisée pour les sujets complexes et qui est elle-même complexe à mettre en place, il existe d'autres méthodes d'analyse de risque telles que FMECA : Failure Mode, Effects and Criticality Analysis, ou FMEA : Failure Mode Effects Analysis

### 3) Lien entre AMDEC et le système qualité

L'AMDEC s'intègre directement au système de management de la qualité car les résultats obtenus sont intégrés à d'autres outils qualité tels que : les CAPA, les déviations, les IPC, les qualifications, les validations, les revues qualités périodiques. De plus, elle participe également à l'identification des points critiques de contrôle (CCP) qui sont les étapes du procédé qui nécessitent une surveillance renforcée. Ainsi l'AMDEC permet d'améliorer la maîtrise des procédés, la fiabilité des équipements, la sécurité du personnel, la conformité réglementaire, la qualité du produit final.

## **C) Amélioration continue du système : Renforcer la robustesse du système grâce aux CAPA et CC**

### **1) Principe de l'amélioration continue**

L'amélioration continue est un élément central du système de management de la qualité pharmaceutique. Selon les recommandations de l'ICH Q10, « Les éléments du système qualité et les responsabilités de la direction décrits au sein de cette ligne directrice visent à encourager les approches scientifiques et d'analyse des risques, à chaque étape du cycle de vie, favorisant ainsi l'amélioration continue tout au long du cycle de vie du produit. »

Le système qualité doit donc permettre l'identification, l'évaluation et la mise en œuvre d'améliorations visant à maintenir un état de maîtrise permanent des procédés et des produits.

Dans le domaine des radiopharmaceutiques, cette démarche est particulièrement importante en raison des contraintes spécifiques liées à la radioactivité, à la courte demi-vie des radionucléides et à la production en flux tendu. Tout écart du procédé peut avoir un impact direct sur la qualité du médicament, la sécurité du patient et la disponibilité du produit.

L'amélioration repose principalement sur les déviations présentées précédemment mais également sur la gestion des CAPA et des CC, le suivi des indicateurs qualité et l'exploitation des retours d'expérience.

### **2) Les Actions Correctives et Préventives (40) (41)**

Les actions correctives et préventives sont un outil majeur du système qualité pharmaceutique. Elles permettent de traiter les anomalies observées et de prévenir leur réapparition afin d'améliorer durablement la maîtrise des procédés.

Une CAPA est ouverte à la suite d'une déviation, d'un résultat hors spécification (OOS), d'un audit, d'une réclamation client, d'une AMDEC ou d'une dérive détectée lors du suivi des tendances qualité.

Il existe deux types d'actions :

- Action corrective : Ce sont des actions réactives. Elles sont mises en place afin d'éliminer la cause d'une non-conformité, d'une déviation ou d'un problème déjà survenu, dans le but d'éviter sa réapparition. Elles interviennent donc après la détection d'un événement qualité et a pour but d'éviter une récurrence.
- Action préventive : Ce sont des actions proactives. Elles sont mises en place afin d'éliminer la cause potentielle d'une non-conformité ou d'un écart avant qu'il ne survienne. Elles visent à prévenir l'apparition d'un événement qualité et à maîtriser les risques identifiés. Son objectif est d'éviter l'apparition d'écarts.

Dans un site radiopharmaceutique, les CAPA peuvent concerner :

- La modification d'une procédure opératoire standardisée (SOP).
- La requalification d'un équipement.
- Le renforcement des contrôles en cours de fabrication.
- Une maintenance corrective.
- Une reformation du personnel.

Les contraintes de temps liées à la demi-vie des radionucléides nécessitent une application rapide et efficace de la CAPA. Par exemple, dans la production du <sup>18</sup>F-DG, une déviation non maîtrisée peut entraîner un retard de libération pouvant aller jusqu'à un refus de lot.

Pour mettre en place une CAPA, il est nécessaire de respecter plusieurs étapes :

- 1) Détecter et déclarer l'écart s'il est issu d'une déviation, ou anticiper un écart dans le cadre d'une CAPA préventive
- 2) Investiguer et rechercher la cause racine
- 3) Définir les actions correctives et préventives
- 4) Valider et mettre en œuvre les actions
- 5) Vérifier l'efficacité de l'action via « l'effectiveness check ». S'assurer que les actions mises en place ont réduit ou supprimé le risque identifié.
- 6) Clôturer la CAPA ouverte sur ENNOV

**GENERAL INFORMATION**

Title

CAPA Number

Creation date

**CAPA CREATION**

Issuer: Mequignon Louise

CAPA Owner

CAPA Owner Department

Short Description

Size(s) Affected?

Product(s) Affected?

CAPA Origin/Justification

Regulatory Commitment?

Escalation case

CAPA QA

CAPA Due Date: 11 Nov 2026

**ACTION PLAN**

Action Plan created?

**ACTION PLAN QA/APPROVAL**

Final Decision

Comments

CAPA Due Date to be updated?

**EXTENSION REQUEST**

Final CAPA due date

Extension required?

**CLOSURE**

Final CAPA due date

Next step

Closure date

**RECIPIENTS**

Recipients

Lists

Functions

Figure 22 : Workflow d'une CAPA sur ENNOV

### 3) Le Change Control <sup>(42)</sup>

Un autre outil permettant la gestion du système qualité et la traçabilité des données est le Change Control. C'est un processus qualité permettant d'encadrer toute modification susceptible d'avoir un impact sur la qualité, l'efficacité du produit ou la sécurité du patient.

Dans l'industrie pharmaceutique, les procédés de fabrication étant particulièrement sensibles, toute modification doit être évaluée de manière rigoureuse avant sa mise en application. Cela peut concerner un équipement de production, un procédé, une méthode analytique, un fournisseur, une matière première, un logiciel, ect...

De plus en plus d'entreprises pharmaceutiques tracent leurs données qualité via un logiciel de gestion tel que ENNOV. Dans le cas d'un change control, un schéma précis est à suivre. Dans un premier temps il faut évaluer le risque, puis évaluer l'impact du CC. Dans un second temps, les actions à mettre en place seront transcrites

et organisées selon un ordre bien précis. Les actions « pré-requises » sont les premières actions à effectuer. En l'absence de réalisation de celles-ci, il est impossible de passer aux actions suivantes. Elles sont considérées comme bloquantes. Elles constituent une base indispensable afin de permettre le bon déroulement du CC. Une fois les prérequis mis en place et validés par l'Assurance Qualité, les actions d'implémentation peuvent être réalisées. Ces actions sont considérées comme non bloquantes et correspondent aux modifications à mettre en œuvre afin d'atteindre l'objectif visé. Une étape de validation ou requalification peut être à prévoir si besoin. Chaque action est nécessairement acceptée, validée et signée sur ENNOV par un membre responsable de l'assurance qualité. Enfin, les actions « effectiveness check » seront transcrites et correspondent à un suivi après implémentation afin d'évaluer l'efficacité du changement et déterminer l'impact positif ou négatif de celui-ci. En cas de retour négatif, il sera possible de retourner à l'état initial grâce à l'ensemble des informations contenues dans le CC.

Figure 23 : 1ère partie du workflow d'un CC

|                                                                                                                                         |                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Manager                                                                                                                                 | Date                           |
| ▼ SECTION B6 - CHANGE REQUEST EVALUATION - SUMMARY & APPROVAL                                                                           |                                |
| Manager<br>All evaluations listed in section B1 completed ?<br>Evaluation summary and execution plan<br>Attachments                     | Date<br>Initial scope verified |
| Manager<br>Change Owner Approval<br>Comment                                                                                             | Date                           |
| Manager<br>QA Approval<br>Comment                                                                                                       | Date                           |
| ▼ SECTION C - ACTION PLANNING                                                                                                           |                                |
| Manager                                                                                                                                 | Date                           |
| ▼ SECTION E - SUBMISSION & REGULATORY APPROVALS TRACKING                                                                                |                                |
| Manager                                                                                                                                 | Date                           |
| ▼ SECTION F - COMPLETION ACTIVITIES, EFFECTIVENESS CHECK AND COMPLETION APPROVAL                                                        |                                |
| Manager<br>Change / Implementation summary<br>Details of effectiveness check<br>List and status of related local changes<br>Attachments | Date                           |
| Manager<br>Implementation Approval<br>Comment                                                                                           | Date                           |
| ▼ SECTION G - CHANGE "CANCELLATION" OR "HOLD"                                                                                           |                                |
| Is the change cancelled or on hold?                                                                                                     |                                |

Figure 24 : 2<sup>ème</sup> partie du workflow d'un CC

Dans un site radiopharmaceutique, la gestion des CC est essentielle avant d'implémenter un changement qui pourrait avoir un impact négatif sur la stérilité du produit, la reproductibilité du procédé, les délais de libération, ect...

Le change control participe donc à l'amélioration continue du système qualité en garantissant que chaque évolution du procédé reste maîtrisée et documentée.

#### 4) Le suivi des indicateurs qualité et l'amélioration du système

L'amélioration continue repose aussi sur l'analyse des données qualité et le suivi d'indicateurs de performance permettant d'identifier des tendances ou des dérives potentielles.

Parmi les indicateurs suivis, on retrouve le nombre de déviations, le taux de CAPA récurrentes, les OOS, les retards de libération, les réclamations clients . . .

L'exploitation de ces données permet de mettre en évidence des axes d'amélioration et d'adapter le système qualité aux contraintes spécifiques radiopharmaceutiques.

Par ailleurs, les outils informatisés de gestion qualité, tel qu'ENNOV, facilitent la gestion des CAPA et des CC en assurant : la traçabilité des actions, le suivi des investigations, le suivi des échéances etc...

Ainsi les CAPA et les CC sont des éléments majeurs de l'amélioration continue et participent au maintien d'un système qualité robuste, conforme aux exigences réglementaires et adapté aux spécificités des radiopharmaceutiques.

## **D) Gestion des réclamations clients**

### **1) Principe et objectifs de la gestion des réclamations**

La gestion des réclamations fait partie du système de management de la qualité pharmaceutique. Elle permet d'assurer la surveillance des médicaments après leur libération et de détecter de potentiels dysfonctionnements pouvant affecter l'intégrité et la qualité du produit ainsi que la sécurité du patient.

Selon les Bonnes Pratiques de Fabrication, « 8.5. Des procédures écrites doivent être établies décrivant les actions à entreprendre dès réception d'une réclamation. Toutes les réclamations doivent être documentées et évaluées afin d'établir si elles portent sur un potentiel défaut qualité ou un autre problème. » Ainsi, toute réclamation concernant un défaut qualité doit être enregistrée, investiguer et avoir un suivi documenté. Cela appartient au processus d'amélioration continue du système qualité et participe au maintien de l'état de maîtrise des procédés.

Dans le domaine radiopharmaceutique, les réclamations peuvent concerner un problème de conformité du produit, un défaut d'étiquetage, une différence entre l'activité radioactive attendue et celle obtenue, une anomalie de conditionnement, un problème de scellés, ect...

## 2) Gestion et traitement des réclamations

Toute réclamation client doit être inscrite dans le système de gestion de la qualité dès sa réception. Les informations collectées comprennent l'identification du produit concerné, le numéro de lot, la nature de la réclamation, la date de l'événement, les conséquences potentielles et les informations transmises par le client. Après collecte des informations, une investigation qualité est réalisée afin d'identifier l'origine du problème et d'évaluer son impact potentiel sur les autres lots ou sur les patients.

L'investigation peut comprendre la revue du dossier de lot, l'analyse des résultats, l'analyse des données de transport, l'analyse des étiquettes sur les flacons etc...

À la suite de l'investigation plusieurs mesures peuvent être mises en place : ouvrir une déviation, mettre en place un CAPA, ouvrir un CC ou encore un rappel de lot si nécessaire.

Dans les cas critiques qui peuvent présenter un danger pour la sécurité du patient, le pharmacien responsable et la personne qualifiée sont immédiatement prévenus afin de mettre en œuvre les actions nécessaires.

## 3) Traçabilité et outils de gestion qualité

La gestion des réclamations repose sur une documentation fidèle et précise garantissant la traçabilité des investigations et des actions mises en place. Ainsi, la mise en place d'outils informatisés tels que ENNOV a permis une meilleure organisation de la documentation et une facilitation du report de données comme l'enregistrement des réclamations.

Pour résumer cette troisième partie, le management de la qualité occupe une place centrale dans la maîtrise des activités de production radiopharmaceutique. En tenant compte des contraintes spécifiques liées à la radioactivité, à la courte demi-vie des radionucléides et à la production en flux tendu, les systèmes de management de la qualité doivent être rigoureux, réactifs et adaptés aux exigences réglementaires du médicament et de la radioactivité.

La mise en place d'une organisation qualité structurée repose sur une documentation fiable, la gestion des déviations, l'analyse des risques ainsi que l'amélioration continue et permet de garantir la conformité des procédés et la sécurité des médicaments radioactifs. De nombreux outils comme les CAPA, les CC et les analyses de risque AMDEC permettent de réduire les risques et prévenir les éventuels écarts.

Par ailleurs, la gestion des réclamations contribue à identifier des axes d'amélioration et la mise en place de verrous qualité. De plus, l'utilisation d'outil informatisé tel qu'ENNOV permet de faciliter la traçabilité et l'intégrité des données.

Ainsi le système de management de la qualité représente un élément indispensable pour assurer une production fiable, conforme et sécurisée des médicaments radiopharmaceutiques. C'est un levier majeur afin de concilier les exigences réglementaires pharmaceutiques et les contraintes radioactives tout en garantissant la sécurité des patients et des opérateurs.

#### Les limites du Système de Management de la Qualité :

Malgré son rôle central dans la maîtrise de la qualité, le système de management de la qualité présente certaines limites. Tout d'abord, il repose fortement sur la gestion et la gestion de la documentation importante, ce qui peut entraîner une charge administrative importante. Par ailleurs, le SMQ ne garantit pas la lui seul l'absence de non-conformités ou d'erreurs. Son efficacité dépend en grande partie de l'implication du personnel, du respect des procédures et la culture qualité au sein de l'entreprise. De plus, il peut favoriser une approche centrée sur la conformité documentaire plutôt que sur l'amélioration réelle des pratiques. Enfin sa mise en place et son maintien nécessitent des investissements importants en termes de temps, de formation, et de ressources humaines, sans pour autant permettre l'élimination complète des risques qualité.

#### **IV) Cas pratique : Utilisation d'un réactif périmé pour le contrôle qualité**

### **Mise en situation :**

Comme développé dans la seconde partie, les analyses de libération nécessaires pour la production du 18 FDG sont réalisées dans le laboratoire du contrôle qualité. Il est indispensable de respecter les normes en vigueur afin de garantir la conformité des lots avant leur mise sur le marché et donc d'assurer la qualité, l'efficacité et la sécurité du médicament. Parmi ces analyses, la détermination de la pureté radiochimique par chromatographie liquide haute performance nécessite l'utilisation de réactifs préparés au laboratoire avec une durée de validité définie.

Suite aux analyses d'un lot de 18FDG, l'ensemble des résultats analytiques du contrôle qualité étaient conformes aux spécifications pour la libération du lot. Cependant lors de la double revue du dossier de lot par l'assistante Assurance Qualité, il est constaté que l'éluant de la phase mobile utilisé pour l'analyse HPLC avait dépassé sa date de validité. L'éluant était donc périmé de 3 jours.

Bien que les résultats soient conformes et que les chromatogrammes ne montrent aucune anomalie, l'utilisation d'un réactif périmé représente un écart par rapport aux Bonnes Pratiques de Fabrication. Cette situation remet en question la validité de l'analyse. Il est donc nécessaire d'ouvrir une déviation afin d'évaluer son impact potentiel sur la qualité du produit et sur la fiabilité des résultats analytiques.

### **Identification de la déviation :**

Une fois la déviation ouverte dans le logiciel ENNOV, l'identification des différents éléments impliqués se fait via la méthode du QQQQCCP.

- Qui : Par l'assistance Assurance Qualité
- Quand : Le lundi 22 juin 2026 à 11h15
- Où : La détection s'est faite dans l'Open Space du service Qualité et l'analyse s'est réalisé au laboratoire CQ
- Quoi : Détection de l'utilisation d'un éluant HPLC périmé pour les contrôles analytiques du lot
- Comment : Lors de la double revue du dossier de lot
- Combien : 1 réactif périmé utilisé pour 1 lot concerné

- Pourquoi : Un éluent périmé peut présenter des produits de dégradation susceptibles d'interagir avec notre produit. Cette situation pourrait fausser sa quantification et conduire à l'obtention de résultats non conformes à la réalité.

### **Primo évaluation de la criticité :**

La déviation peut dans un premier temps être classé en majeur. En effet, elle concerne l'utilisation d'un réactif périmé lors d'une analyse du contrôle qualité utilisée pour la libération du lot. L'usage de ce réactif est susceptible de remettre en cause la fiabilité des résultats analytiques et donc la fiabilité des résultats utilisés pour la libération.

Le critère majeur de la déviation est justifié par :

- Un écart par rapport aux procédures qualité et aux BPF
- Affecte un point critique du processus de libération qui est le contrôle qualité
- Met en évidence une défaillance du système qualité

La criticité sera évaluée après l'investigation.

### **Analyse des causes : méthode des 5M :**

L'investigation se poursuit avec la méthode des 5 M afin de déterminer les différentes causes possibles :

- Main d'œuvre : l'opérateur n'a pas vérifié la date de péremption avant l'utilisation du réactif. Le pharmacien n'a pas détecté l'utilisation du réactif avant la validation des résultats.
- Méthode : La SOP d'analyse HPLC prévoit la vérification de la date de validité des réactifs avant chaque analyse. Cependant aucune check list n'est utilisée avant le démarrage des analyses.
- Matériel : Le réfrigérateur et l'HPLC fonctionnent correctement. Les qualifications et maintenances sont à jour et aucun dysfonctionnement n'est constaté.
- Matière : Le tampon de phase mobile utilisé était périmé de 3 jours. Les réactifs sont

stockés dans le réfrigérateur sans distinction visuelle des réactifs à courte durée.

- Milieu : Les conditions du laboratoire (température/ hygrométrie) sont conformes. Aucun facteur environnemental ne pourrait être responsable.

Conclusion du 5M : L'analyse selon la méthode des 5M met en évidence que la cause de l'écart sont liées à la main d'œuvre (absence de vérification de la date de péremption par l'opérateur et absence de détection par le pharmacien).

### **Utilisation de la méthode des 5P afin de déterminer la cause racine**

Cette investigation a permis de mettre en évidence la cause main d'œuvre. Il est ensuite nécessaire d'approfondir cette investigation afin de mettre en lumière la cause racine via la méthode des 5 Pourquoi.

1<sup>er</sup> pourquoi : Pourquoi un réactif périmé a-t-il été utilisé lors de l'analyse HPLC ?

Parce que l'opérateur a utilisé un réactif dont la date de péremption était dépassée

2<sup>e</sup> pourquoi : Pourquoi l'opérateur a-t-il utilisé un réactif périmé alors que la procédure exige une vérification de la date de péremption ?

Parce qu'il n'a pas effectué la vérification de la date de péremption avant utilisation

3<sup>e</sup> pourquoi : Pourquoi la vérification n'a-t-elle pas été effectuée ?

Parce que le technicien a oublié et qu'aucun double contrôle n'a été réalisé, l'étape de vérification a été omise par erreur par l'opérateur lors de la préparation de l'analyse. Le technicien étant multitâche et ayant peut-être d'autres priorités, la vérification a pu être oubliée. De plus, il existe un facteur aggravant lié à la non-détection de cet écart par la QP pendant la libération.

4<sup>e</sup> pourquoi : Pourquoi cette étape de la procédure a pu être omise sans détection ?

Parce qu'il n'y a aucune traçabilité obligatoire confirmant que la vérification a été réalisée avant utilisation.

5<sup>e</sup> pourquoi : Pourquoi n'existe-t-il aucun système de traçabilité de cette étape critique ?

Parce que le système qualité repose uniquement sur la conformité opérateur sans enregistrement de la donnée obtenue.

Pour conclure, l'investigation confirme que la procédure décrit correctement l'obligation de vérifier la date de péremption des réactifs avant utilisation. La date était clairement visible et correctement identifiée sur le récipient.

L'écart mis en évidence résulte de l'oubli de vérification par le technicien de la date de péremption, renforcé par l'absence d'enregistrement de la donnée permettant la détection de l'oubli avant la poursuite de l'analyse. Cette absence de traçabilité ne permet pas au pharmacien libérant le lot de détecter l'erreur.

Ainsi la cause racine de cet écart est l'absence de barrière système garantissant la réalisation et la traçabilité de la vérification de cette étape critique définie dans la SOP. Il s'agit donc d'une erreur humaine résultant du non-respect de la procédure mise en place.

De plus, après revue des déviations sur l'année glissante, il s'agit de la 3<sup>e</sup> occurrence d'un écart de même nature avec la même cause racine, on peut donc conclure à une récurrence de cet écart.

### **Requalification de la criticité :**

Au regard des éléments mis en lumière lors de l'investigation, la criticité de la déviation reste majeure système avec une récurrence cependant l'impact sur le produit a été évalué comme limité.

En effet, l'écart concerne un réactif analytique utilisé en contrôle qualité avec aucune preuve d'impact analytique confirmé à ce stade. Il est possible de retester les résultats de l'échantillon à l'aide d'une nouvelle phase mobile. De plus, l'ensemble des résultats d'analyse sont conformes dans les spécifications. Enfin si le réactif périmé s'était dégradé et devenait non utilisable, alors le standard n'aurait pas été conforme et/ou il aurait été observé un décalage des temps de rétention par ex. C'est donc un impact qualité système plutôt qu'impact sur le produit.

## **Mise en place du plan d'action et ouverture d'une CAPA**

Après avoir établi la criticité finale de la déviation, il est nécessaire de mettre en place un plan d'action afin de réaliser des actions immédiates et correctives mais également des actions préventives pour éviter les récurrences.

Les actions immédiates sont codées dans la déviation et sont les suivantes :

- Evacuer le réactif périmé et lui accoler une étiquette rouge refusée
- Retest de l'analyse si nécessaire

Puis, une CAPA est ouverte dans ENNOV suite à la déviation et à la présence de récurrence de l'écart.

Le but de cette CAPA est de mettre en place des actions correctives et préventives. Dans un premier temps, les actions correctives sont à mettre en place et à coder dans ENNOV.

Les actions correctives sont :

- Faire une communication au personnel concerné
- Revue des lots et analyses réalisées avec ce réactif et vérification de la date de péremption au moment de l'utilisation

Les actions correctives mises en place permettent de traiter l'écart constaté. Cependant, compte tenu de la récurrence de cette déviation et de la cause racine identifiée, des actions préventives sont nécessaires afin de renforcer la robustesse du système qualité et de prévenir toute réapparition d'un écart similaire. Les actions préventives mises en place sont :

- Sécurisation des étapes critiques avec la mise en place d'un double contrôle obligatoire par l'opérateur puis une seconde vérification par un autre technicien pour vérifier les dates de péremption.
- Renforcer la traçabilité par une modification du dossier de lot avec ajout du double contrôle. La case correspondante, remplie par les opérateurs, servira de confirmation

de vérification de péremption. Les opérateurs indiqueront la conformité de la date et apposeront leur date et leur visa.

- Renforcer le système qualité par intégration d'une revue quotidienne, en début de poste des opérateurs, des réactifs utilisés pour la libération.
- Formation aux nouvelles pratiques du personnel afin de s'assurer de la bonne compréhension de la consigne de double check et vérifier leur bonne application des SOP concernant les réactifs du contrôle qualité.

Ces actions doivent être SMART : Spécifique, Mesurable, Atteignable, Réaliste, Temporelle. Une fois réalisées, il sera mis en place une revue d'efficacité des actions établies grâce à une analyse des déviations au cours des six prochains mois afin de déterminer si les actions mises en place sont suffisantes. Il serait également intéressant de compter le nombre de fois où le système a remonté une erreur de date de péremption mais détecté à temps.

La revue d'efficacité des actions sera suivie grâce CAPA, des audits seront effectués et une analyse des tendances de déviation permettra de confirmer l'absence de récurrence liés à la vérification des dates de péremption des réactifs.

En cas de récurrence de déviation, cela signifiera que les actions proposées dans ce CAPA ne sont pas efficaces et d'autres actions devront être proposées.

Ainsi les actions préventives définies dans le cadre du CAPA conduisent à des modifications de procédures, de documents qualité et de l'organisation des contrôles au laboratoire contrôle qualité. Ces évolutions ne concernent pas une simple action corrective, elles constituent des modifications sur le long terme du système qualité.

Selon les exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication, ces changements doivent être évalués, documentés, approuvés et mis en œuvre dans le cadre d'un change control afin de garantir leur maîtrise, d'évaluer leur impact et d'assurer la traçabilité des modifications apportées.

L'objectif du Change Control est de renforcer la sécurisation de la vérification des dates de péremption des réactifs utilisés lors des analyses de contrôle qualité, tout en garantissant la conformité documentaire, la traçabilité des modifications et l'évaluation de leur impact sur le laboratoire du contrôle qualité.

Une analyse d'impact est réalisée avant toute mise en œuvre. Elle conclut que les changements concernent principalement les procédures de contrôles qualité, les documents d'enregistrements des analyses, comme le dossier de lot, et la formation du personnel, sans impact sur les méthodes analytiques validées ni sur les équipements du CQ.

Après approbation du Change Control, les actions suivantes sont à réaliser :

- Révision de la SOP concernant l'utilisation des réactifs afin d'y intégrer la vérification tracée de la date de péremption avant chaque utilisation ainsi qu'un double check réalisé par un second opérateur pour les analyses de libération.
- Modification du dossier de lot avec ajout d'une case dédiée à la vérification de la date de péremption avec inscription de la date et du visa de l'opérateur.
- Formation de l'ensemble du personnel du laboratoire aux nouveaux changements documentaires et opérationnel, avec l'enregistrement des formations dans les cahiers d'habilitation.
- Nécessité d'archiver les versions obsolètes des documents modifiés. Une fois l'ensemble des actions mises en œuvre, le Change Control est soumis à une revue finale permettant de vérifier que toutes les modifications ont été réalisées, que les documents sont mis à jour et que le personnel concerné a été formé.

Pour finir, le service Assurance Qualité clôturera le CC une fois les actions validées. La revue d'efficacité des actions sera suivie dans le cadre du CAPA, des audits seront effectués et une analyse des tendances de déviation permettra de confirmer l'absence de récurrence d'écarts liés à la vérification des dates de péremption des réactifs.

Ainsi la gestion des changements constitue un outil essentiel du système qualité, permettant de maîtriser toute modification susceptible d'impacter la qualité des

produits. Elle s'applique non seulement aux évolutions des procédés de fabrication, mais également aux équipements, aux locaux, aux systèmes informatisés, à la documentation et à l'ensemble des activités associées, garantissant ainsi le maintien de la conformité réglementaire et de la performance des opérations.

Pour conclure, l'ensemble de ces outils utilisés permettent de mettre en avant l'importance de la maîtrise du système de management de la qualité. En cas d'écart une déviation est ouverte, puis investiguée. Une CAPA sera mise en place afin d'éviter la récurrence. Si les actions à mettre en place implique l'encadrement d'un changement, un Change Control permettra de tracer les actions qui modifient durablement le système qualité et montrer que le processus de changement est maîtrisé. Enfin la revue d'efficacité confirmera que les changements ont permis d'éviter une nouvelle récurrence.

## Conclusion :

Les médicaments radiopharmaceutiques occupent aujourd'hui une place importante dans le diagnostic ou la thérapeutique de nombreuses pathologies. Leur développement s'accompagne de contraintes particulièrement exigeantes qui les distinguent des médicaments dits conventionnels. La présence de radionucléides, leur décroissance radioactive, les impératifs de radioprotection ainsi que les délais très courts entre la fabrication et l'administration au patient nécessitent une organisation spécifique de la production et de la gestion de la qualité.

Ce travail a permis de mettre en évidence la complexité du cadre dans lequel évoluent les sites radiopharmaceutiques. Ceux-ci doivent répondre simultanément aux exigences pharmaceutiques garantissant la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments, tout en respectant les contraintes réglementaires liées aux substances radioactives. Cette double exigence réglementaire nécessite une approche adaptée et rigoureuse afin d'assurer la maîtrise de l'ensemble des risques associés à ces produits.

Face à ces contraintes, la qualité ne peut reposer seulement sur le contrôle du produit fini. La demi-vie très courte des radionucléides ne permet pas d'attendre certains résultats analytiques avant l'administration au patient. Dans le contexte, la libération anticipée constitue une solution pertinente. Son efficacité repose sur la démonstration préalable de la robustesse des procédés, la qualification des équipements, la validation des méthodes, la surveillance des paramètres critiques ainsi que sur la compétence du personnel impliqué à chaque étape de la fabrication.

L'exemple de la production du  $^{18}\text{F}$ FDG illustre très bien cette nécessité d'anticiper la qualité tout au long du processus de fabrication. La maîtrise des contrôles en cours de production, associée à une analyse critique des résultats disponibles par la Personne Qualifiée, permet d'assurer la libération finale des lots malgré la contrainte des délais. Cette approche permet d'assurer la qualité grâce à la maîtrise du procédé et à la gestion des risques.

Enfin, ce travail a mis en évidence le rôle central du système de management de la qualité dans la sécurisation des activités radiopharmaceutiques. La gestion des déviations, les analyses de risques, la mise en œuvre d'actions correctives et préventives ainsi que l'amélioration continue constituent des éléments indispensables pour maintenir la performance du système et garantir la conformité des produits. Dans un environnement où les contraintes techniques, réglementaires et temporelles sont très prenantes, la qualité est une démarche globale, intégrée à chaque étape du cycle de vie du médicament.

Ainsi, on peut confirmer que l'adaptation du système de management de la qualité aux spécificités des médicaments radiopharmaceutiques permet ainsi d'assurer une libération fiable et sécurisée des lots. Cette adaptation est indispensable afin de garantir la sécurité des patients, la protection du personnel et la continuité des activités de radiopharmacie dans un secteur en constante évolution.

## Bibliographie :

1. Kowalsky RJ, Falen SW. *Radiopharmaceuticals in Nuclear Pharmacy and Nuclear Medicine*. 4th ed. Cham: Springer; 2017.
2. Musée Curie. La découverte du radium et du polonium [Internet]. [cited 2026 Apr 4]. Available from: <https://musee.curie.fr/blog/la-decouverte-du-radium-et-du-polonium>
3. Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives (CEA). La radioactivité [Internet]. Paris: CEA; 2018 [cited 2026 Apr 4]. Available from: <https://www.cea.fr/comprendre/Pages/radioactivite/radioactivite.aspx>
4. Autorité de sûreté nucléaire et de radioprotection (ASNR). Un atome, c'est quoi ? [Internet]. [cited 2026 Apr 5]. Available from: <https://recherche-expertise.asnr.fr/savoir-comprendre/dialogue-pedagogie/atome-cest-quoi>
5. Institut national de recherche et de sécurité (INRS). Rayonnements ionisants. Exposition aux risques [Internet]. [cited 2026 Apr 6]. Available from: <https://www.inrs.fr/risques/rayonnements-ionisants/exposition-aux-risques.html>
6. Autorité de sûreté nucléaire et de radioprotection (ASNR). La période radioactive [Internet]. [cited 2026 Apr 5]. Available from: <https://recherche-expertise.asnr.fr/savoir-comprendre/dialogue-pedagogie/periode-radioactive>
7. Elsinga PH, Todde S, Penuelas I, Meyer GJ, Farstad B, Faivre-Chauvet A, et al. Current good radiopharmacy practice (cGRPP) guidelines for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(5):1049-1062. doi:10.1007/s00259-010-1407-3.
8. Schlyer DJ. PET tracers and radiochemistry. *Ann Acad Med Singap*. 2004;33(2):146-154. doi:10.47102/annals-acadmedsg.V33N2p146.
9. SFAM. Pharmacopée européenne : règles, normes, monographies et enjeux pour l'industrie pharmaceutique [Internet]. 2025 [cited 2026 Apr 5]. Available from: <https://www.sfamgroup.com/pharmacopee-europeenne-regles-et-enjeux/>
10. European Commission. *EudraLex. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union*. Volume 4. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Chapter 1: Pharmaceutical Quality System [Internet]. Brussels: European Commission; 2013 [cited 2026 May 8].
11. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). *Bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain. Annexe 3* [Internet]. [cited 2026 Jul 25]. Available from: <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/02/01/20230201-guide-bpf-2022.pdf>
12. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Nos missions – Inspecter les produits et les pratiques [Internet]. [cited 2026 Apr 5]. Available from: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/assurer-la-securite-des-produits-de-sante/p/inspecter-les-produits-et-les-pratiques>
13. Ministère de la Santé et de l'Accès aux soins. ANSM – Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2026 Apr 5]. Available from: <https://sante.gouv.fr/ministere/acteurs/agences-et-operateurs/article/ansm-agence-nationale-de-securite-du-medicament-et-des-produits-de-sante>
14. Autorité de sûreté nucléaire et de radioprotection (ASNR). The organization of ASNR [Internet]. [cited 2026 Apr 5]. Available from: <https://en.asnr.fr/about-asnr/organization-asnr>
15. Autorité de sûreté nucléaire et de radioprotection (ASNR). Médicaments radiopharmaceutiques : une production surveillée de près [Internet]. [cited 2026 Apr 6]. Available from: <https://reperes.asnr.fr/dossier/medicaments-radiopharmaceutiques-une-production-surveillee-de-pres>

16. United Nations Economic Commission for Europe (UNECE). *ADR 2025: Accord relatif au transport international des marchandises dangereuses par route*. Vol. II [Internet]. New York (NY): United Nations; 2025 [cited 2026 Jul 25]. Available from: [https://unece.org/sites/default/files/202501/2412010\\_F\\_ECE\\_TRANS\\_352\\_Vol.II\\_WEB.pdf](https://unece.org/sites/default/files/202501/2412010_F_ECE_TRANS_352_Vol.II_WEB.pdf)
17. Cherwell Laboratories. *EU GMP and Annex 1: The New Version* [Internet]. [cited 2026 Apr 5]. Available from: <https://www.cherwell-labs.co.uk/eu-gmp-and-annex-1-the-new-version>
18. Whyte W. *Cleanroom Technology: Fundamentals of Design, Testing and Operation*. Chichester: John Wiley & Sons; 2001.
19. International Atomic Energy Agency. *Manufacture of radiopharmaceuticals* [Internet]. [cited 2026 Jul 25]. Available from: <https://nucleus.iaea.org/sites/accelerators/Modern%20AKP%20Site%20Assets/Education%20Materials;%20Radioisotope%20and%20Radiopharmaceutical%20Production%20using%20a%20Medical%20Cyclotron/9-Z-Reference%20files/PIC%20GMP%20Guide%20Annex%203.pdf>
20. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). *Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication. Annexe 17 : Real Time Release Testing et libération paramétrique* [Internet]. [cited 2026 Jul 25]. Available from: <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/02/01/20230201-guide-bpf-2022.pdf>
21. European Medicines Agency. *Guideline on Real Time Release Testing (formerly Guideline on Parametric Release)* [Internet]. London: European Medicines Agency; 2017 [cited 2026 Jul 25]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-real-time-release-testing-formerly-guideline-parametric-release-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-real-time-release-testing-formerly-guideline-parametric-release-revision-1_en.pdf)
22. Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS). *Bonnes pratiques de fabrication. Partie I. Chapitre 2 : Personnel* [Internet]. [cited 2026 Jul 25]. Available from: [https://www.afmps.be/sites/default/files/content/INSP/partie\\_i-chapitre\\_2-frdef.pdf](https://www.afmps.be/sites/default/files/content/INSP/partie_i-chapitre_2-frdef.pdf)
23. Particle Measuring Systems. *Validation and Qualification Approach Outlined in New Annex 1 Revision* [Internet]. [cited 2026 Jul 25]. Available from: <https://www.pmeasuring.com/wp-content/uploads/2023/03/326-Validation-and-Qualification-Approach-Outlined-in-New-Annex-1-Revision.pdf>
24. Université de Nantes. Principe du cyclotron [Internet]. [cited 2026 Apr 10]. Available from: <https://phyanim.sciences.univ-nantes.fr/Meca/Charges/cyclotron.php>
25. International Atomic Energy Agency. *Cyclotron produced radionuclides: guidance on facility design and production of [<sup>18</sup>F]Fluorodeoxyglucose (FDG)*. Vienna: IAEA; 2012. (IAEA Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Series No. 3).
26. Yu S. Revue de la synthèse et du contrôle de la qualité du <sup>18</sup>F-FDG. *Biomed Imaging Interv J*. 1 oct. 2006;2(4):e57. doi:10.2349/bijj.2.4.e57 PubMed PMID: 21614337; PubMed Central PMCID: PMC3097819.
27. Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S). *Recommendation on the validation of aseptic processes (PI 007-6)* [Internet]. Geneva: PIC/S; 2011 [cited 2026 Jul 25]. Available from: <https://picscheme.org/docview/3446>
28. European Medicines Agency. *ICH guideline Q10 on Pharmaceutical Quality System* [Internet]. London: European Medicines Agency; 2008 [cited 2026 Jul 25]. Available from: [https://www.afmps.be/sites/default/files/content/partie\\_iii-ich\\_q10\\_fr\\_def.pdf](https://www.afmps.be/sites/default/files/content/partie_iii-ich_q10_fr_def.pdf)

29. Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS). *BPF Partie III : Système qualité pharmaceutique (ICH Q10)* [Internet]. Bruxelles: AFMPS [cited 2026 May 8].
30. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. *ICH guideline Q9(R1) on Quality Risk Management – Step 5* [Internet]. London: European Medicines Agency; 2023 [cited 2026 Jul 25]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use-ich-guideline-q9-r1-quality-risk-management-step-5-revision-2\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use-ich-guideline-q9-r1-quality-risk-management-step-5-revision-2_en.pdf)
31. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. *ICH guideline Q8(R2) on Pharmaceutical Development – Step 5* [Internet]. London: European Medicines Agency; 2009 [cited 2026 Jul 25]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use-considerations-ich-guideline-q8-r2-pharmaceutical-development-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use-considerations-ich-guideline-q8-r2-pharmaceutical-development-step-5_en.pdf)
32. Boersma HH, Woerdenbag MM, Mulder S, Poiesz TWT, Bekhof LBS, Tholen HT, et al. Comprehensive analysis of environmental monitoring data of the Department of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (NMMI) at the University Medical Center Groningen (UMCG). *Hygiene*. 2024;4(3):282-296. Available from: <https://www.mdpi.com/2673-947X/4/3/23>
33. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). *Quality guidelines* [Internet]. Geneva: ICH; [cited 2026 May 8]. Available from: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>
34. MasterControl. *Deviation and change control in pharmaceutical manufacturing* [Internet]. Salt Lake City (UT): MasterControl Inc.; 2024 [cited 2026 Jul 25]. Available from: <https://www.mastercontrol.com/fr/gxp-lifeline/deviation-change-control-pharmaceutical-manufacturing/>
35. Ojeda S. Différences entre déviation et non-conformité [Internet]. AssurX; 2025 Mar 24 [cited 2026 Jul 25]. Available from: <https://www.assurx.com/fr/comprendre-les-diff%C3%A9rences-entre-d%C3%A9viation-et-non-conformit%C3%A9/>
36. U.S. Food and Drug Administration. *Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production: Guidance for Industry* [Internet]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration; 2022 [cited 2026 Jul 25]. Available from: <https://www.fda.gov/media/158416/download>
37. Aouizerate S. Pourquoi l'AMDEC vous aide à prévenir les risques de défaillance [Internet]. Solution Hoggar; 2021 Apr 21 [cited 2026 Jul 25]. Available from: [https://www.hoggarsolution.com/amdec\\_produit/](https://www.hoggarsolution.com/amdec_produit/)
38. El Kara F, Mokni Y, Ouertani S, Amira E, Sebai S, Zribi K. Analyse des risques, par la méthode AMDEC, du circuit de contrôle des médicaments dangereux. *Can J Hosp Pharm*. 2025;78(2):e3631. doi:10.4212/cjhp.3631. PMID:40191400. PMCID:PMC11970261.
39. Severac C. *L'analyse de risque selon la méthode AMDEC et son utilisation dans l'approche Quality by Design : application au développement d'un nouveau procédé de production de médicaments radiopharmaceutiques* [thèse d'exercice]. Bordeaux: Université de Bordeaux, UFR des Sciences Pharmaceutiques; 2022 [cited 2026 Jul 25]. Available from:

[https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03944571v1/file/Pharmacie\\_2022\\_Severac.pdf](https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03944571v1/file/Pharmacie_2022_Severac.pdf)

40. SGS Systems Global. Qu'est-ce que CAPA ? Actions correctives et préventives dans un système de gestion de la qualité moderne [Internet]. [cited 2026 Jul 25]. Available from: <https://sgssystemsglobal.com/fr/guides/qu%27est-ce-que-capa/>
41. 3E. Qu'est-ce que le CAPA (Action Corrective et Préventive) ? [Internet]. [cited 2026 Jul 25]. Available from: <https://www.3eco.com/fr/glossary/quest-ce-que-le-capa-corrective-and-preventative-action/>
42. Marsan P. *La maîtrise du changement au sein de l'industrie pharmaceutique : optimisation et facilitation de la gestion, réduction d'impact qualité et produit* [thèse d'exercice]. Bordeaux: Université de Bordeaux, UFR des Sciences Pharmaceutiques; 2023 [cited 2026 Jul 25]. Available from: [https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04642891v1/file/Pharmacie\\_2023\\_Marsan.pdf](https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04642891v1/file/Pharmacie_2023_Marsan.pdf)

Université de Lille  
UFR3S-Pharmacie  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire .../...

**Nom : MEQUIGNON - LARIVIERE**  
**Prénom : Louise**

**Titre de la thèse : Le système de management de la qualité en industrie radiopharmaceutique : garantir la qualité et la sécurité dans un contexte de production en flux tendu**

**Mots-clés :**

**Radiopharmaceutique – Libération anticipée – production 18FDG – Système de management de la qualité : Validation, qualification, formation, CAPA, CC, déviation**

---

**Résumé :**

Dans l'industrie radiopharmaceutique, le système de management de la qualité (occupe une place centrale pour garantir simultanément la sécurité des patients, la conformité réglementaire et la qualité des médicaments, malgré des contraintes de production particulièrement exigeantes. En raison de la courte période radioactive de nombreux radiopharmaceutiques, la fabrication s'effectue souvent en flux tendu, laissant peu de marge pour les contrôles traditionnels avant la libération du produit. Dans ce contexte, la maîtrise du risque repose sur une approche qualité intégrée couvrant l'ensemble du cycle de production : qualification des équipements, validation des procédés, formation du personnel, contrôle des matières premières, surveillance environnementale et respect des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). L'utilisation d'outils de gestion des risques, le suivi en temps réel des paramètres critiques et la mise en œuvre d'une amélioration continue permettent d'anticiper les défaillances potentielles et de sécuriser la chaîne de production. Ainsi, la qualité du produit ne repose plus uniquement sur les contrôles finaux, mais sur la robustesse globale du système qualité, garantissant que chaque lot administré au patient répond aux exigences de sécurité, d'efficacité et de traçabilité malgré les contraintes inhérentes à une production à flux tendu.

---

**Membres du jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur des Universités SIEPMANN Juergen

**Assesseur(s) :** Madame le Professeur des Université SIEPMANN Florence

**Membre(s) extérieur(s) :** Monsieur Baptiste ROUX-HOUBION -Responsable du Contrôle Qualité – AAA Béthune