



HAL
open science

Nouvelles exigences de l'Annexe 1 des BPF : enjeux pour la production et la qualité des produits radiopharmaceutiques

Bénédicte Goyemide

► To cite this version:

Bénédicte Goyemide. Nouvelles exigences de l'Annexe 1 des BPF : enjeux pour la production et la qualité des produits radiopharmaceutiques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2025. <dumas-05450409>

HAL Id: dumas-05450409

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-05450409v1>

Submitted on 9 Jan 2026

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire HAL, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization

UNIVERSITE DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE

UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE EN PHARMACIE

ANNEE 2025

N°

THESE

pour le

DIPLÔME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

GOYEMIDE Bénédicte

présentée et soutenue publiquement le 3 octobre 2025

**NOUVELLES EXIGENCES DE L'ANNEXE 1 DES BPF : ENJEUX
POUR LA PRODUCTION ET LA QUALITE DES PRODUITS
RADIOPHARMACEUTIQUES.**

JURY

Président : Mme. REFFUVEILLE Fany
Directeur : Dr. CORNELIS Akissi
Assesseur : Dr. BERQUET Inès

UNIVERSITE DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE

UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE EN PHARMACIE

ANNEE 2025

N°

THESE

pour le

DIPLÔME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

GOYEMIDE Bénédicte

présentée et soutenue publiquement le 3 octobre 2025

**NOUVELLES EXIGENCES DE L'ANNEXE 1 DES BPF : ENJEUX
POUR LA PRODUCTION ET LA QUALITE DES PRODUITS
RADIOPHARMACEUTIQUES.**

JURY

Président : Mme. REFFUVEILLE Fany
Directeur : Dr. CORNELIS Akissi
Assesseur(s) : Dr. BERQUET Inès

2024-2025

| | |
|--------------------------|---------------------|
| M. R. LE NAOUR | DOYEN |
| MME F. REFFUVEILLE | VICE-DOYEN |
| M. S. DUKIC | VICE-DOYEN |
| M. B. FULBERT | VICE-DOYEN ÉTUDIANT |

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

| | |
|-------------------------------|------------------------------|
| M. A. BELJEBBAR | CHIMIE ANALYTIQUE |
| M. O. DEBARGE | DROIT PHARMACEUTIQUE |
| M. J. DEPAQUIT | PARASITOLOGIE |
| M. S. DUKIC..... | PHARMACOLOGIE - TOXICOLOGIE |
| MME F. EDWARDS | PHARMACOTECHNIE |
| MME S. GANGLOFF | BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE |
| M. S. GERARD | CHIMIE THERAPEUTIQUE |
| M. D. GUILLAUME | CHIMIE THERAPEUTIQUE |
| M. D. JOUET | BIOCHIMIE |
| M. M. KALTENBACH..... | PHARMACOLOGIE |
| M. R. LE NAOUR | IMMUNOLOGIE - BIOTECHNOLOGIE |
| M. J-M. MILLOT | CHIMIE ANALYTIQUE |
| M. H. MORJANI | BIOCHIMIE |
| M. I. NABIEV | BIOPHYSIQUE-MATHEMATIQUES |
| M. O. PIOT | BIOPHYSIQUE-MATHEMATIQUES |
| M. J-H. RENAULT | PHARMACOGNOSIE |
| M. D. SOCKALINGUM | BIOPHYSIQUE-MATHEMATIQUES |
| MME L. VOUTQUENNE-NAZABADIOKO | BOTANIQUE |

PROFESSEURS DES UNIVERSITES ÉMÉRITES

| | |
|---------------------|---------------------|
| MME M-C. ANDRY..... | PHARMACIE GALENIQUE |
|---------------------|---------------------|

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITES

| | |
|--------------------------|--------------------------------------|
| M. A. ALABDULMAGID. | BOTANIQUE |
| M. Z. BAKA | PHARMACIE GALENIQUE |
| MME H. BERBER | CHIMIE ORGANIQUE |
| MME E. BOURGUET | CHIMIE ORGANIQUE |
| MME E. BUACHE..... | BIOLOGIE MOLECULAIRE |
| MME M. CALLEWAERT..... | PHARMACIE GALENIQUE |
| MME M. COCHARD | CHIMIE THERAPEUTIQUE |
| M. M. COLIN | MICROBIOLOGIE |
| M. G. COLLIN | BIOLOGIE MOLECULAIRE |
| M. J. CORDONNIER | PHARMACOGNOSIE |
| M. C. DENHEZ | CHIMIE THERAPEUTIQUE |
| MME A. FOLEY | TOXICOLOGIE |
| M. C. GOBINET | BIOPHYSIQUE-MATHEMATIQUES |
| M. P. LAMEIRAS..... | CHIMIE ORGANIQUE - CHIMIE ANALYTIQUE |
| M. B. LAMKHOUED | IMMUNOLOGIE – BIOTECHNOLOGIE |
| M. J-P. MARTINET | PARASITOLOGIE |
| MME H. MARTY..... | PHARMACOLOGIE |
| MME C. MILLOT | PHYSIOLOGIE HUMAINE |
| MME F. REFFUVEILLE..... | MICROBIOLOGIE |
| M. S. REMY | PHARMACOGNOSIE |
| M. C. SABY | BIOCHIMIE |

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITES (suite)

MME E. SERRUROT-MILLEROT..... TOXICOLOGIE
MME A. TRUSSARDI-REGNIER BIOLOGIE CELLULAIRE

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITES ÉMÉRITES

M. H. FERTE PARASITOLOGIE

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

M. F. SLIMANO..... PHARMACOLOGIE
MME C. TOURNOIS-HIRZEL HEMATOLOGIE

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

M. N. MATHOT..... PHARMACIE OFFICINALE

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

MME J. CLARENNE..... PHARMACIE CLINIQUE
MME C. KONECKI..... PHARMACOLOGIE

ENSEIGNANTS DU SECOND DEGRÉ

MME S. UMARJIKAR. ANGLAIS
M. F. RANDRIANAMBINTSOA..... PARASITOLOGIE

ATTACHÉ TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

MME A. AL ASSAAD..... BIOCHIMIE
MME A. L. AUGENDRE..... PHYSIOLOGIE
MME P. BOUZY..... CHIMIE ANALYTIQUE
MME N. SERHAL..... IMMUNOLOGIE

ADMINISTRATION

| | |
|----------------------------|----------------------------------|
| MME V. BRULE PINTAUX..... | CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS |
| MME A. DE OLIVEIRA..... | ACCUEIL SCOLARITE |
| MME V. GRZESKOWIAK | SECRETARIAT DOYEN PHARMACIE |
| MME E. KREMER..... | CONSERVATEUR DE BIBLIOTHEQUE |
| MME A. FRIMIN | CHEF DE LA SCOLARITE |
| M. E. DELARBRE--MATHE..... | GESTIONNAIRE DE SCOLARITE |
| M. A. FRIHA | GESTIONNAIRE DE SCOLARITE |
| MME K. HACHIN | GESTIONNAIRE DE SCOLARITE |
| M. M. LEULEU | GESTIONNAIRE DE SCOLARITE |
| MME S. VAYEUR..... | GESTIONNAIRE DE SCOLARITE |

Remerciements

À Mme Fany REFFUVEILLE,

Je vous remercie d'avoir accepté de présider mon jury de thèse. C'est un honneur d'avoir la vice-doyenne de la faculté de Pharmacie de Reims et Maître de conférences impliquée dans ce projet qui marque la fin de ma vie étudiante.

À Mme Akissi CORNELIS,

Docteur en Pharmacie, Responsable Qualité site et Directrice de cette thèse. Je te remercie chaleureusement pour m'avoir pris sous ton aile lors de mes premiers pas dans l'industrie pharmaceutique. Anciennement maître de stage et d'apprentissage, c'est tout naturellement que mon choix s'est tourné vers toi pour me guider une dernière fois.

À Mme Inès Berquet,

Docteur en Pharmacie et *Project Process Engineer*, je t'exprime ma gratitude de compléter mon jury de thèse en tant qu'assesseur. Etant devenue une amie très chère et un exemple à suivre. C'est grâce à tes conseils et à nos discussions que l'idée de mon sujet de thèse a germé. Merci pour ta bienveillance dans les moments de doute et ton regard aguerris pour ta première expérience en tant que jury

Les opinions exprimées dans cette thèse n'engagent que leur auteur et en aucun cas
l'UFR de Pharmacie de Reims

Introduction

Les médicaments radiopharmaceutiques sont des produits particuliers, selon le Code de la Santé Publique, ils sont définis comme : « tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales » [1]. Du fait de leur nature radioactive ils ont une demi-vie courte qui demande l'application du processus de libération paramétrique décrit dans l'Annexe 3 des Bonnes Pratiques de Fabrication ; spécifique à la fabrication des médicaments radiopharmaceutiques ; pour assurer la distribution et la dispensation au patient au bon moment.

Ces médicaments utilisés à visée diagnostique, sont administrés par voie parentérale. Ils sont donc soumis à l'obligation de stérilité et aux conditions de fabrication particulières à leur nature, régie par les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) et la réglementation applicable à la sûreté nucléaire et à la radioprotection.

En 2023, l'application de la nouvelle version de l'Annexe 1 des BPF ; qui couvre la fabrication des médicaments stériles ; a eu un impact important sur l'industrie pharmaceutique avec la mise en place de nombreuses mesures pour permettre de garantir la fabrication d'un médicament de qualité.

Notamment la mise en place d'une gestion du risque qualité grâce à des processus pluri-élémentaires ou encore l'élaboration d'une Stratégie de Contrôle de la Contamination (ou CCS) pour assurer une maîtrise des contaminations efficiente et un contrôle de l'efficacité des méthodes de surveillance environnementales.

Cette thèse a pour objectif de traiter un cas d'implémentation d'une partie de la CCS sur un site de production de médicaments radiopharmaceutiques pour être en accord avec la réglementation et les recommandations des autorités de santé.

Dans une première partie il sera fait état des évolutions majeures de l'Annexe 1 qui s'applique au laboratoire fabricant et comment ces dernières ont été appliquées sur un site de production. Puis, la seconde partie concernera l'analyse de la Stratégie de Contrôle de la Contamination dans un contexte de production radiopharmaceutique, les outils utiles à son élaboration et les risques inhérents à la fabrication de tels médicaments.

Enfin, il sera décrit la méthode employée pour réaliser des études de fumées dans les isolateurs de Classe A afin d'être en conformité avec les nouvelles exigences de l'Annexe 1.

Partie 1 : Cadre réglementaire et enjeux de la révision de l'Annexe 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication

1. Définitions

1.1. Les Bonnes Pratiques de Fabrication

Les Bonnes Pratiques de Fabrication constituent une réglementation européenne opposable qui s'impose à tous les fabricants de l'industrie pharmaceutique pour assurer la production d'un médicament de qualité pour les patients.

Elles permettent de répondre aux impératifs requis dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et d'uniformiser les pratiques pour garantir des contrôles efficaces.

Ces directives et principes s'appliquent à divers domaines qui ont un impact sur la qualité du médicament comme : la substance active, le personnel, les locaux, les équipements ou la production et le contrôle qualité.

Ce référentiel est édité en France par L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé (ANSM) et se compose de quatre parties, complétées par diverses Annexes :

- Partie I : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain
- Partie II : Bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives utilisées comme matière premières dans les médicaments
- Partie III : Documents relatifs aux bonnes pratiques de fabrication
- Guide des bonnes pratiques de fabrication spécifiques aux médicaments de thérapie innovante
- Annexes

Parmi ces dix-sept Annexes se trouvent l'Annexe 1 relative à la fabrication des médicaments stériles ainsi que la Ligne Directrice 3 à propos de la fabrication des médicaments radiopharmaceutiques.

1.2. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

L'ANSM est l'autorité de santé en France qui autorise l'accès aux produits de santé, tels que les médicaments, les produits biologiques, les dispositifs médicaux et les

produits cosmétiques. Cette autorisation repose sur une évaluation bénéfices / risques de leur utilisation, ainsi que sur leur sécurité d'usage, leur efficacité et la qualité des produits.

Cette agence assure également au nom de l'Etat, la surveillance et le contrôle des laboratoires au moyen d'inspections sur les sites de fabrication.

Ces missions sont les suivantes [3] :

- Autoriser la mise sur le marché des médicaments et produits biologiques.
- Assurer la surveillance des produits de santé.
- Recueillir, analyser les déclarations d'effets indésirables.
- Favoriser l'accès aux produits innovants.

1.3. Les médicaments stériles

Selon le code de la santé publique (CSP), article L5111-1, un médicament destiné à usage humain est : « *toute substance ou composition présentée comme possédants 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.* » [4].

Cette définition inclus la catégorie des médicaments stériles qui comprend les produits parentéraux, les produits ophtalmiques et les produits destinés à être appliqués sur une peau gravement lésée. Leur fabrication est soumise à des exigences strictes pour réduire les risques de contamination microbienne, particulière ainsi que la présence d'endotoxines ou de pyrogènes qui pourrait avoir des effets délétères, voir mortels pour les patients.

La stérilité d'un médicament se définit selon 3 critères [6] :

- L'absence de micro-organisme viable ou revivifiable : comme des bactéries, levures, moisissures ou virus.
- L'absence de toute substance pyrogène : comme les endotoxines pouvant provoquer une forte fièvre chez le patient.
- L'absence de particule inerte : telle que des fibres, du verre ou des cellules de peau morte.

Le manquement à l'un de ces critères entraîne la non-stérilité du médicament et donc une mise en danger du patient, pouvant provoquer de la fièvre, des atteintes vasculaires, des troubles de l'hémostase ou dans les cas les plus défavorables, le décès du patient.

1.4. Les médicaments radiopharmaceutiques

L'article L5121-1 du CSP définit le médicament radiopharmaceutique comme : « *tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales* » [1].

Les médicaments radioactifs sont des produits utilisés dans un but thérapeutique ou diagnostique. Dans ce manuscrit, il sera fait référence à la deuxième catégorie citée ci-dessous, représentée par les médicaments radiopharmaceutiques émetteurs de positons (TEP) administrés par voie parentérale.

D'après la Ligne Directrice 3 des BPF, applicable à la fabrication des médicaments radiopharmaceutiques, leur manipulation comprend un risque qui est représenté par le type de radiation, l'énergie émise par cette dernière et la demi-vie de l'isotope radioactif.

De plus, ces produits ont une durée de vie très courte (110 minutes environ) qui nécessite leur libération par un pharmacien ou une personne qualifiée avant la réalisation de tous les tests du contrôle qualité. Pour cette raison, le système d'assurance qualité encadrant leur processus de production se doit d'être efficace et réévalué périodiquement. Ce processus exceptionnel et encadré par les BPF, permet la distribution et l'utilisation du médicament en un temps très court.

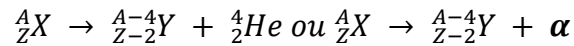
1.5. Radioactivité et rayonnements ionisants [8]:

La radioactivité est un phénomène naturel qui découle de l'instabilité du noyau d'un atome. Ce noyau subit une désintégration pour atteindre un état plus stable.

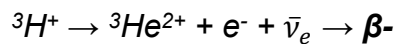
Les rayonnements ionisants sont issus de l'énergie émise à l'issue de cette désintégration spontanée d'un noyau afin de retrouver un état plus stable.

Il existe trois types de rayonnement :

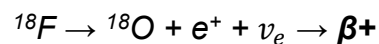
- Le rayonnement alpha : un rayonnement particulaire avec un fort pouvoir ionisant, ce dernier modifie la structure du noyau qui va se scinder en deux noyaux fils.



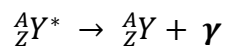
- Le rayonnement beta : un rayonnement particulaire avec un faible pouvoir ionisant mais une forte quantité d'énergie.
 - Beta moins : le noyau a un excès de neutrons qui va se transformer en proton. Pour se stabiliser le noyau va rejeter un électron et émettre une particule beta moins avec un antineutrino.



- Beta plus : le noyau a un excès de protons qui va se transformer en neutron. Le noyau va rejeter un positon et émettre une particule beta plus avec un neutrino.



- Le rayonnement gamma : un rayonnement électromagnétique crée pendant la désintégration radioactive d'un noyau d'atome ou lors d'un processus nucléaire. Il présente un faible pouvoir ionisant mais parcourt de longues distances et n'est atténué que par des éléments denses tels que le plomb ou le béton.



1.6. Radioprotection

La radioprotection regroupe toutes les mesures et démarches pour protéger l'Homme et son environnement. Pour ce faire, elle se base sur des moyens de prévention et de surveillance qui s'appliqueront aux travailleurs et patients exposés aux rayonnements ionisants.

Des principes existent pour diminuer les risques en cas d'exposition sont les suivants :

- La justification : toute activité pouvant entraîner une exposition aux rayonnements ionisants doit être justifiée selon une balance bénéfice / risque.
- L'optimisation : pendant une action, l'exposition aux rayonnements ionisants doit être la plus faible possible.
- La limitation : l'exposition des travailleurs aux rayonnements ionisants doit être inférieure à la limite réglementaire (hors exposition pour raisons médicales).

Afin de maîtriser le risque radiologique, une compréhension rigoureuse de plusieurs notions de dosimétrie est nécessaire. La dose radioactive reçue représente la quantité totale d'énergie absorbée par l'organisme ou un organe. Elle dépend de l'activité du produit et du temps d'exposition.

Pour évaluer les conséquences biologiques réelles sur la santé l'utilisation de la dose efficace est plus pertinente. La dose efficace s'exprime en Sievert (Sv) et va considérer l'énergie absorbée, le type de rayonnement mais aussi la sensibilité spécifique des tissus irradiés pour estimer le risque global pour le corps entier.

Enfin, la grandeur fondamentale en radioprotection pour les travailleurs exposés aux rayonnements ionisants est le débit de dose en Sv/heure. Cette dernière renseigne sur la rapidité à laquelle la dose est reçue afin de limiter l'exposition du personnel.

Les règles pour diminuer l'exposition aux rayonnements ionisants sont les suivantes :

- Le temps : diminuer le temps de contact avec la source de rayonnements.
- La distance : mettre le plus de distance entre soi et la source.
- Les écrans : à utiliser pour atténuer l'exposition aux rayonnements, ils sont en matériaux denses pour être efficaces.



Figure 1 : Les trois règles de radioprotection [11]

Chaque membre du personnel étant amené à être exposé aux rayonnements ionisants doit bénéficier d'une surveillance médicale biannuelle qui repose sur un suivi dosimétrique centralisé par le Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives (CEA). Ce suivi est basé sur la catégorisation suivantes des travailleurs :

Tableau I : Catégorisation des travailleurs exposés aux rayonnements ionisants [12]

| Catégorie | Dose efficace (sur 12 mois consécutifs) | Dose équivalente | |
|-----------|--|--------------------|------------|
| | Corps entier | Peau et extrémités | Cristallin |
| A | < 6 mSv | 150 mSv | / |
| B | < 1 mSv | 15 mSv 50 mSv | 15 mSv |

Le suivi dosimétrique de chaque travailleur classé se fait grâce à un dosimètre à lecture différée nominatif qui enregistre le cumul des expositions aux rayons β , γ et X reçus sur une période trimestrielle donnée. Une bague dosimétrique, pour les extrémités, et un dosimètre cristallin pour l'exposition au niveau des yeux, sont également utilisés pour les travailleurs concernés.

Ces derniers doivent être obligatoirement portés pendant les heures de travail en complément d'un dosimètre opérationnel doté d'un système d'alarme sonore et visuel, permettant de connaître et enregistrer la dose reçue en temps réel sur une journée.

Le dosimètre à lecture différé et la bague dosimétrique sont requis dans la zone surveillée, où les travailleurs sont susceptibles de recevoir une dose efficace supérieure à 1mSv par an. Le dosimètre opérationnel est ajouté dans la zone contrôlée, où les travailleurs peuvent recevoir une dose efficace supérieure à 6mSV par an.

2. Réglementation des médicaments radiopharmaceutiques (TEP)

Ces médicaments présentent beaucoup de particularités du fait de leur nature propre. Ils sont sous la gouverne de deux réglementations qui sont représentées par deux autorités distinctes :

- L'ANSM : comme défini précédemment est une agence d'État qui a pour mission la régulation de la mise sur le marché des médicaments et leur surveillance en continu afin d'assurer la sécurité des patients. Elle permet l'accès à l'innovation thérapeutique et est le principal interlocuteur pour les patients, professionnels de santé et surtout l'industrie pharmaceutique.
- L'Autorité de Sûreté Nucléaire et de Radioprotection (ASNR) : est une autorité d'État créée en janvier 2025 après la fusion de deux entités qui étaient l'Agence de Sûreté Nucléaire (ASN) et l'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN). Cette agence assure un rôle dans la recherche, l'expertise et la surveillance des installations nucléaires, ainsi qu'un rôle de réglementation et de contrôle, pour assurer une veille de radioprotection. De plus, elle garantit l'information du public concernant la sûreté nucléaire.

Chacune de ces autorités garantit d'une part la sécurité du produit concernant sa nature de médicament et l'exigence de qualité inhérente à cette condition. D'autre part, elles participent à la fondation d'un système de sécurité avec la mise en place du principe de radioprotection pour les installations de production et pour tout le personnel exposé aux rayonnements ionisants émis par le processus de fabrication jusqu'au patient.

3. Fabrication des médicaments radiopharmaceutiques

La fabrication de ces médicaments respecte les exigences de stérilité et les conditions aseptiques décrites dans l'Annexe 1, mais également les recommandations de l'Annexe 3.

Etant des produits à demi-vie courte en fonction de l'isotope radioactif utilisé, ici nous prendrons pour référence le Fluor-18 qui a une demi-vie de 110 min.

La fabrication de ce type de médicament impose une production en flux tendu avec une logistique optimisée, un contrôle qualité rigoureux et une documentation exhaustive. De plus, tout au long du cycle de production, des mesures de radioprotection seront appliquées comme l'exige la réglementation.

Etapes de production du Fluor-18 [8]

Le fluor-18 est créé à partir de l'irradiation d'une cible remplie d'eau enrichie en oxygène -18 dans un cyclotron. Les protons, accélérés par le champ magnétique de l'aimant du cyclotron, vont entrer en collision avec l'oxygène-18 et créer ainsi du fluor-18 radioactif.

D'après le tableau ci-dessous (Tableau II), extrait des BPF, le cyclotron n'est pas inclus dans le champ d'application de ces dernières, néanmoins il reste un équipement critique qui nécessite des maintenances, des qualifications et calibration régulières. L'ensemble de la documentation le concernant ainsi que la surveillance de ces paramètres est donc cruciale pour la bonne production de l'isotope désiré.

Tableau II : Domaine d'application des BPF pour la fabrication des médicaments radiopharmaceutiques TEP [13]

| Type de Fabrication | Non inclus dans le périmètre des BPF* | BPF – Parties II et I y compris les Annexes correspondantes | | | |
|--------------------------------------|---------------------------------------|---|------------------------|--|---|
| Médicaments radiopharmaceutiques TEP | Réacteur Cyclotron Production | Synthèse chimique | Etapes de purification | Traitement formulation et distribution | Répartition aseptique ou stérilisation finale |

- Synthèse chimique du produit intermédiaire

Une fois produit, le Fluor-18 est transféré du cyclotron vers un module de synthèse automatisé. Ce module, placé dans un isolateur plombé de Classe C, permet la réalisation de la synthèse sans exposer le personnel. En effet, le personnel intervient au niveau du module dans le but de contrôler son fonctionnement et pour y installer les consommables nécessaires à la synthèse. La synthèse va avoir pour but de réaliser la fluoration de la molécule d'intérêt qui sera utilisé en imagerie.

Ces modules de synthèse doivent être qualifiés et validés, afin d'assurer la reproductibilité et la robustesse du processus.

Toutes les matières premières et réactifs impliqués dans le processus de synthèse sont de qualité pharmaceutique, impliquant une libération et une traçabilité.

- **Formulation, filtration stérilisante et répartition aseptique**

Après synthèse de la molécule d'intérêt, le produit fini sera obtenu par dilution avec du chlorure de sodium (NaCl). Cet excipient permettra d'atteindre la concentration et l'activité volumique requise dans les spécifications du dossier d'AMM. La solution obtenue est alors soumise à une filtration terminale stérilisante pour être répartie dans des flacons multidoses stériles.

Toutes ces étapes ont lieu dans un isolateur plombé de Classe A, rendu propre grâce à un processus de nettoyage et de désinfection assuré par un personnel formé et habilité.

Ce même isolateur possède un flux d'air laminaire, qui grâce à sa vitesse constante, sans turbulence, crée une barrière aérodynamique continue sur les surfaces critiques et autour du produit. Cela permet le maintien d'un environnement stérile dans l'isolateur. Cette enceinte est en dépression par rapport à l'environnement extérieur, et permet ainsi d'assurer la radioprotection du personnel et de maintenir les particules radioactives au sein de l'enceinte plombée selon l'Annexe 3 des BPF. Enfin l'isolateur est équipé de pince pour permettre la manipulation du produit en toute sécurité.

Un flux laminaire ou unidirectionnel est un écoulement d'air parallèle et uniforme. L'air se déplace à une vitesse constante. Ce flux agit en entraînant toutes particules générées vers le système d'extraction de l'air. La répartition aseptique est un procédé qui implique la manipulation de produits et de consommables préalablement stérilisés. Le flux laminaire contribue au maintien de l'état stérile du produit tout au long du processus.

- **Contrôle Qualité (CQ)**

Cette étape, cruciale, intervient en parallèle de la distribution du lot, afin d'optimiser au maximum le temps d'obtention des résultats d'analyses dans un contexte de flux tendu.

Tous les équipements impliqués dans le CQ sont évidemment calibrés, qualifiés et validés du fait de la criticité des analyses.

- **Libération paramétrique du lot**

Cette méthode de libération est dû à la nature des médicaments radiopharmaceutiques qui ont une demi-vie de courte durée contrairement aux médicaments conventionnels.

Une fois les résultats du CQ obtenus, la Personne Qualifiée (PQ) peut statuer sur la libération ou non du lot, et ce avant l'obtention des résultats de stérilité, des prélèvements microbiologiques et de l'analyse de la pureté radionucléidique du lot.

En effet la libération paramétrique repose sur plusieurs critères :

- La robustesse et la validation du processus de production qui englobe la qualification des équipements, la validation des procédés de fabrication mais aussi la qualification du personnel.
- Les tendances des données de surveillance environnementale ou de surveillance des étapes critique de production.
- La vérification et l'analyse de la totalité du dossier de lot par la PQ notamment l'utilisation de matières premières et réactifs conformes et libérés.
- Une gestion du risque documentée dans le dossier de lot, impliquant une analyse de risque détaillée qui permet d'identifier les risques.

En résumé la libération paramétrique est une pratique exceptionnelle, encadrée et décrite dans l'Annexe 3 des BPF. Elle permet de libérer les produits à demi-vie courte pour qu'ils puissent être administrés au patient dans les délais requis tout en respectant les exigences de sécurité et de qualité.

4. L'Annexe 1

4.1. Contexte réglementaire

Cette Annexe réglementaire a pour objectif de définir un cadre clair pour la fabrication des médicaments stériles destinés à l'Homme. La révision de cette dernière en 2023 résulte de recommandations émises par un groupe de travail de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et du comité de la *Pharmaceutical Inspection Co-operation*

Scheme (PIC/S) afin de refléter les évolutions de la réglementation et celles liées à l'environnement de production des produits stériles.

Elle a pour but de s'aligner avec l'évolution des techniques de fabrication et les équipements à disposition des industriels. Ce faisant elle clarifie les outils innovants pouvant être utilisés par les fabricants selon les Lignes Directrices ICH Q9 et ICH Q10 avec la prise en compte des changements dans les différentes Annexes.

La dernière révision de la Ligne Directrice 1 datant de 2008, la structure de celle-ci a donc été repensée en onze axes pour cette nouvelle version :

1. Champ d'application
2. Principe
3. Système Qualité
4. Locaux
5. Equipements
6. Utilités
7. Personnel
8. Production et technologies spécifiques
9. Environnement et processus
10. Contrôle qualité
11. Glossaire et acronymes

4.2. Evolution de l'Annexe 1

Cette partie reprend les évolutions majeures de l'Annexe 1 de 2023.

4.2.1. Champ d'application

Dans cette nouvelle version le champ d'application est élargi et redéfinit clairement la notion de produit stérile en y incluant : le produit fini, les substances actives, les excipients et les articles de conditionnement primaires.

Elle explicite également les procédés de fabrication, qu'ils soient manuels ou automatisés. De plus, il y est introduit la notion de technologies barrières et de surveillance environnementale applicable tout au long du cycle de vie du produit afin de maîtriser et de prévenir les contaminations microbiologiques et/ou particulières. Tout cela dans le cadre d'une gestion du risque qualité faisant partie intégrante du système du management de la qualité.

4.2.2. Gestion du risque qualité

La gestion du risque qualité est définie dans les BPF comme : « *Un processus systématique pour l'évaluation, la maîtrise, la communication et l'examen des risques en matière de qualité d'une substance active ou d'un médicament tout au long de son cycle de vie.* » [13]

En premier lieu, la gestion du risque doit faire partie intégrante du système qualité pharmaceutique et doit être prise en compte à chaque étape de cycle de vie du médicament stérile.

Pour permettre son efficacité, elle doit faire l'objet de réévaluations régulières, en particulier en cas de changement ou d'anomalie ou de revue qualité produit annuelle. Ainsi le procédé, les tendances de contrôle qualité et les anomalies rencontrées sont revues de façon périodique.

Dans un second temps, la gestion du risque repose sur la connaissance accrue du procédé de fabrication et de ces étapes critiques, essentiellement de la part des personnes qualifiées (PQ) pour la certification des lots. Ces PQ doivent ainsi posséder une expertise en qualité et des connaissances sur les méthodes de fabrication afin d'apprécier de façon pertinente la qualité et la sécurité d'un lot.

L'évaluation du risque passe notamment par une analyse des causes racines des défaillances rencontrées, la rédaction de procédures claires ou encore la mise au point d'une stratégie de contrôle de la contamination, toujours dans l'objectif d'assurer la qualité et la conformité du produit.

4.2.3. Stratégie de contrôle de la contamination ou CCS

L'élaboration d'une stratégie de contrôle de la contamination constitue une évolution majeure et impérative de cette nouvelle Annexe 1. Cette dernière doit favoriser la prévention de la contamination microbienne et particulière durant toutes les étapes du processus de fabrication. Elle doit être documentée et la plus exhaustive possible afin d'identifier les sources potentielles de contamination (Figure 3).



Figure 2 : Potentielles sources de contamination [8]

Elle doit également évaluer les risques inhérents au processus afin d'appliquer des mesures pour réduire ces risques.

Pour ce faire l'Annexe 1 définit les éléments qui doivent composer cette stratégie [13] :

- La conception de l'installation des procédés et la documentation associée ;
- Les locaux et équipements ;
- Le personnel ;
- Les utilités ;
- Le contrôle des matières premières ;
- Les contenants et les composants de fermeture ;
- L'agrément des fournisseurs ;
- La gestion des activités externalisées ;
- La gestion des risques des procédés ;
- La validation des procédés ;
- La maintenance préventive des équipements, utilités et locaux ;
- Le nettoyage et la désinfection ;
- Les systèmes de surveillance pour la détection de la contamination de l'environnement ;
- Les mécanismes de prévention ;
- L'amélioration continue ;

Pour la bonne mise en œuvre et le maintien d'une CCS efficace sur un site de production, cette dernière doit comprendre une documentation complète, accessible et compréhensible afin d'être intégrée au système de management de la qualité du site. Le document principal doit décrire les principes directeurs avec le champ d'application, l'approche globale, la méthodologie de gestion du risque, la définition claire des rôles et responsabilités ainsi qu'un plan de revue périodique.

4.2.4. Locaux

La section concernant les locaux a largement été développée, ils sont désormais considérés comme des éléments actifs de la stratégie de contrôle de la contamination. Leur conception et qualification doivent être basées sur une analyse de risque documentée.

La fabrication des médicaments stériles doit être réalisée dans des zones propres ou Zones à Atmosphère Contrôlées (ZAC) définies en quatre Classes de la plus propre à la moins propre :

- Classe A : zone critique où sont réalisées les opérations à haut risque demandant une maîtrise aseptique telles que les lignes de fabrication ou de répartition aseptique, zone où le conditionnement primaire est ouvert.
Les conditions aseptiques sont garanties par la présence d'un flux d'air laminaire, unidirectionnel et localisé combiné à une décontamination quotidienne spécifique des zones concernées.
- Classe B : zone environnante de la Classe A, où règne un différentiel de pression négatif pour garantir une qualité de l'air compatible avec la zone critique.
- Classes C et D : salles propres dédiées aux étapes les moins critiques, elles peuvent servir d'environnement à un isolateur et être utilisées pour la préparation à la production.

Ces salles de Classe C et D doivent présenter des surfaces lisses, imperméables et sans défauts afin de résister aux produits de nettoyage et de désinfection. Ces critères permettent de réduire la libération et l'accumulation de particules et/ou de micro-organismes dans l'environnement.

Elles doivent être alimentées d'un air filtré qui permettra le maintien d'un gradient de pression entre les différentes zones de la ZAC.

Cependant la nature des radiopharmaceutiques présentant un risque pour l'opérateur, le différentiel de pression est modifié afin de retenir les particules dangereuses et d'éviter la contamination radioactive de la zone environnante.

Ainsi la Classe A est en dépression par rapport à la Classe B contrairement à ce que préconise classiquement l'Annexe 1.

Ainsi pour démontrer l'étanchéité de chaque zone de la ZAC, la visualisation des flux d'air est requise pour déterminer sa conformité et éviter le transfert de contaminant via un équipement, une salle moins propre ou par le personnel.

Les locaux sont aussi soumis à une surveillance environnementale basée sur une analyse de risque documentée dans la CCS.

a) Gestion des flux dans la ZAC

Les flux du personnel, des matières ou des matériels doivent être distincts, toujours dans un objectif de diminuer le risque de contamination microbiologique ou particulaire dans la ZAC.

Pour le flux du personnel, l'entrée en ZAC se fait par les vestiaires qui jouent un premier rôle de SAS. Cette étape, permet un lavage des mains ainsi qu'un habillage avec une tenue adéquate pour accéder aux salles propres. La progression vers la zone la plus propre se fait via des SAS de Classe D, Classe C afin de respecter le gradient de pression entre les différentes zones. C'est aussi un moyen de compléter l'habillage selon la zone afin de réduire l'entrée de contaminations.

Il est d'ailleurs préférable d'avoir des vestiaires distincts pour l'entrée et la sortie du personnel de la zone de production. Dans le cas où cela serait infaisable, il faut éviter au maximum les entrées et sorties simultanées si le risque de contamination est élevé.

Pour le parcours du matériel, il se faire de manière unidirectionnelle et seuls les matières/ matériels, identifiés et approuvés selon une liste établie lors de la validation du procédé, pourront accéder aux zones de Classes A et B via des SAS évoluant vers la zone la plus propre.

Tous les types de SAS doivent être alimentés en air filtré avec un système de verrouillage empêchant l'ouverture simultanée des deux portes le composant afin, de préserver l'environnement de la Classe la plus élevée.

De plus, chaque déplacement de matière première ou de matériel est réalisé après un nettoyage et une désinfection.

b) Gestion des pressions de la ZAC

Auparavant, l'Annexe 1 recommandait une pression positive et une circulation d'air constante afin de ventiler efficacement la zone. Les valeurs de différentiel de pression devaient être de 10 à 15 pascals (Pa) entre deux salles de Classes différentes. Toutefois, selon la nature du produit utilisé, l'alimentation d'air et le différentiel de pression peuvent être modifiés. C'est le cas pour les produits pathogènes, hautement toxiques, radioactifs ou les matières contenant des virus ou des bactéries vivantes.

Ainsi l'actualisation de l'Annexe spécifie que la modification des pressions positivement ou négativement, afin de contenir les particules pouvant représenter un risque pour l'opérateur et éviter la contamination de l'environnement, est possible. Toutefois, la source d'air doit être de la même Classe ou de Classe supérieure à la zone où il s'écoule, afin de protéger la zone critique de toute contamination.

De plus, la valeur guide de 10 Pa est recommandée comme différentiel de pression entre deux salles.

Enfin, un système de surveillance continue des pressions doit être installé entre les salles, les isolateurs et leur environnement immédiat. Ces différentiels de pression critiques doivent faire partie de la CCS et faire l'objet d'une alarme en cas de dérèglement.

c) Technologies barrières

L'usage de technologie barrière, telle que l'isolateur était mentionné dans l'ancienne version comme une alternative pour diminuer l'intervention humaine et ainsi réduire le risque de contamination microbiologique. Cependant les recommandations concernant la conception, la validation et la décontamination de cette installation étaient imprécises.

Dorénavant, le terme de technologies barrières fait référence à des équipements ou des systèmes conçus pour créer une séparation physique entre la zone critique et l'opérateur ou un environnement non critique.

Cette définition inclut : les isolateurs, des enceintes étanches avec une alimentation en air filtré et les systèmes barrières à accès restreint (RABS) [17] [18].

- Isolateur : C'est un système complètement fermé, ventilé par de l'air propre grâce à des filtres, créant une barrière totale entre la zone critique et l'opérateur. Les manipulations dans l'enceinte sont réalisées grâce à des gants et plus particulièrement des pinces dans le cas des radiopharmaceutiques. Sa conception doit garantir un environnement de Classe A avec un flux d'air unidirectionnel. La présence de flux turbulents est tolérée si ces derniers n'augmentent pas le risque de contamination. Dans le cas de la production de radiopharmaceutique c'est donc un isolateur fermé, plombé et en dépression qui est utilisé.
- RABS : Cette barrière physique a pour finalité la protection de la zone critique grâce à des parois et un flux d'air de Classe A. Cette installation n'est pas hermétique donc son efficacité repose en partie sur un environnement périphérique de haute propreté (au minimum Classe B).

Ces dispositifs sont recommandés pour améliorer la maîtrise du risque de contamination et sont présentés comme référence pour la fabrication aseptique en limitant le contact de l'opérateur avec le produit en zone critique.

Toujours dans un objectif de gestion du risque qualité, l'évaluation, la qualification et validation de ces installations sont explicitement indiquées.

Cette mise à jour permet d'élever le niveau attendu en assurance de stérilité et permet l'amélioration de la qualité et de la sécurité du médicament.

d) Qualification des salles propres

Concernant la qualification des salles propres, les recommandations de l'Annexe s'alignent avec la norme ISO 14644-1 « *Classification des salles propres en fonction des niveaux de particules* », et la norme ISO 14644-2 « *surveillance des salles propres* ». Ainsi, la qualification initiale et la surveillance en routine grâce à un comptage particulaire sont harmonisées avec les standards internationaux (Tableau III).

Tableau III : Concentration maximale autorisée de particules totales pour la classification [13]

| Classe | Nombre maximal autorisé de particules $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$ | | Nombre maximal autorisé de particules $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$ | |
|----------|---|----------------------|---|----------------------|
| | Au repos | En activité | Au repos | En activité |
| A | 3 250 | 3 250 | Non spécifié (1) | Non spécifié (1) |
| B | 3 250 | 352 000 | Non spécifié (1) | 2 930 |
| C | 352 000 | 3 250 000 | 2 930 | 29 300 |
| D | 3 52 000 | Non prédéfini (2) | 29 300 | Non prédéfini (2) |

(1) Les recommandations laissent la liberté au fabricant pour la prise en compte des grosses particules si cela est notifié dans la CCS.

(2) Les recommandations indiquent que les limites de la Classe D en activité doivent reposer sur un historique et une analyse de risque.

La notion de salle au repos désigne l'état où les locaux et équipements sont qualifiés, prêts à l'emploi mais à l'arrêt.

Tandis que la notion de salle en activité est l'état où toutes les installations sont achevées, les équipements fonctionnent et le nombre maximum d'opérateur est présent pour effectuer ou simuler des opérations de fabrication.

Les limites de contamination microbiologiques doivent aussi être déterminées durant la qualification des locaux de la ZAC. Les points de prélèvement seront sélectionnés sur la base d'une analyse de risque, d'une étude de visualisation des flux d'air et sur les connaissances du procédé de fabrication. Sur le même modèle que la contamination particulaire cette qualification doit se faire dans des locaux au repos et en activité (Tableau III) [19].

Tableau IV : Limites de contaminations microbiologiques au cours de la qualification de la ZAC [13]

| Classe | Echantillon d'air UFC/m³ | Boîte de Pétri (diamètre 90 mm) UFC/4 heures | Géloses de contact (diamètre 55 mm) UFC/plaque |
|---------------|--|---|---|
| A | Absence de croissance | | |
| B | 10 | 5 | 5 |
| C | 100 | 50 | 25 |
| D | 200 | 100 | 50 |

La nouvelle version de l'Annexe 1 exige l'utilisation de toutes ces méthodes de prélèvement pour la qualification d'une zone. Si l'une de ces méthodes venait à ne pas être utilisée, cela devrait être justifié par le fabricant.

Les valeurs de ce tableau ne sont plus des moyennes mais des seuils fixes.

En Classe A, il est explicité qu'il faut une absence de croissance microbienne et non plus une moyenne inférieure à 1 UFC, la Classe B étant environnante à la Classe A, elle doit demeurer stérile. Quant au suivi des Classes C et D, celui-ci repose sur des critères définis par une analyse de risque menée par le fabricant.

La mise en place de ces contrôles en routine permet l'analyse des tendances environnementales et une connaissance accrue de la flore environnante. Ces données sont essentielles dans le CCS pour permettre une gestion ainsi qu'une réduction du risque de contamination [18].

4.2.5. Les utilités

Dans cette nouvelle version de l'Annexe les utilités sont considérées comme des systèmes pouvant impacter la qualité du médicament. De ce fait, il est nécessaire d'avoir une bonne compréhension de la conception et des points critiques de ces systèmes avec un plan de maintenance et de surveillance.

Ce terme d'utilités comprend les équipements fournissant de l'eau, des gaz et de l'air utiles au procédé de fabrication. Ces derniers sont classés selon le risque qu'ils représentent pour le produit, qu'ils soient en contact direct avec le produit, avec les matières premières ou les surfaces.

Les systèmes d'eau doivent être conçus dans l'objectif d'assurer une vidange complète et l'absence de zone de stagnation afin de prévenir la contamination microbiologique ou la prolifération de micro-organismes. L'eau circulant dans les canalisations doit avoir un mouvement turbulent pour réduire le risque de formation de biofilm et être maintenue à une certaine température afin d'être conforme à la monographie correspondante dans la Pharmacopée Européenne.

Concernant les gaz critiques tels que l'air ou l'azote qui sont en contact direct avec le produit ou son conditionnement primaire doivent également se conformer aux exigences pharmaceutiques au niveau de la qualité chimique, particulière et microbienne et à la Pharmacopée Européenne. Ces gaz doivent subir une filtration stérilisante au travers d'un filtre d'une porosité maximale de 0,22µm. L'intégrité de ce filtre doit être vérifiée régulièrement notamment lorsqu'il est utilisé pour un lot.

Les systèmes de chauffage, de refroidissement et hydraulique sont aussi décrits, il est précisé que ces structures doivent, si possible, être à l'extérieur des salles propres et être surveillées pour maîtriser le risque de contamination croisée des fluides.

Le programme de surveillance des utilités doit être réalisé en continu afin de s'assurer de leur état de qualification et de validation tout au long du cycle de fabrication du médicament.

4.2.6. Les équipements

Cette section constitue un ajout inédit dans l'Annexe 1 car les équipements étaient peu mentionnés dans l'ancienne version. A présent la conception de l'équipement ainsi que l'établissement d'un cahier des charges de l'utilisateur (CDU) détaillé doivent être établis avant le début du processus de qualification. La constitution d'un CDU garantit que les équipements choisis répondent exactement aux besoins de l'utilisateur en termes de réglementation, de performance et de qualité. C'est donc un document de référence dans un projet de qualification et validation qui permet de réduire le risque de non-conformité.

Le processus de maintien de qualification d'un équipement doit pouvoir s'effectuer si possible hors des salles propres. Dans le cas contraire, des précautions doivent être prises concernant l'accès du personnel dans la zone, le protocole et la procédure de

maintenance. L'établissement d'un plan de maintenance planifiée et la mise en place d'une surveillance de l'état de qualification des équipements sont requis par les BPF.

De plus, la validation du procédé de nettoyage des équipements doit assurer le retrait des résidus et la réduction de la contamination chimique microbienne et particulaire avant et pendant le processus de désinfection.

Plus précisément, les pièces d'un équipement utilisé dans un procédé aseptique doivent être stérilisées qu'elles soient en contact direct ou indirect avec le produit.

4.2.7. Surveillance environnementale

La surveillance environnementale peut être définie par un ensemble de mesures qui visent à :

- Surveiller en continu et périodiquement la contamination particulaire et microbiologique de la ZAC, des zones critiques et des équipements.
- Contrôler la zone de fabrication pour vérifier sa conformité avec les limites imposées par les BPF.
- Identifier, analyser et prévenir les sources de contamination pouvant entraîner des risques pour la qualité du médicament.
- Garantir des conditions de stérilité et de propreté constantes

La surveillance environnementale est donc une stratégie plurifactorielle qui va regrouper la surveillance des particules non-viables et microbiologiques. Cette évaluation se fait dans l'environnement des salles propres, en conditions statiques et dynamiques. Elle est associée à un suivi du personnel et de ses interactions avec la zone critique et les équipements.

La stratégie de cette surveillance doit être basée sur une analyse de risque et être revue périodiquement avec la CCS

Surveillance des particules totales :

La notion de particules totales désigne les particules viables et non viables en suspension dans l'air présentes dans l'environnement.

Les particules non viables sont issues de toute matière inerte telle que la poussière ou les fibres, tandis que les particules viables sont des particules microbiologiques capable de se multiplier.

Les particules totales sont donc un indicateur de propreté de l'environnement, ce qui en fait un paramètre capital pour la qualification et le contrôle des salles propres.

La surveillance de ces particules est réalisée dans la ZAC périodiquement pour les Classe B, C, D et en continu pour la Classe A. Cette surveillance en continu et en temps réel pour la Classe A, donne un aperçu fidèle de toute intervention ou évènement qui sera détecté par le système et qui selon le seuil atteint déclenchera une alerte.

Le système d'avertissement doit se déclencher si un seuil d'alerte ou d'action est atteint. Ces seuils sont définis grâce à une connaissance du processus et à une analyse du risque qualité. Ce système favorise la détection et le traitement rapide d'une éventuelle anomalie.

Les limites d'acceptation imposées par la réglementation figurent dans le tableau suivant (Tableau V) :

Tableau V: Concentration maximale autorisée de particules totales pour la surveillance [13]

| Classe | Limites maximales pour les particules totales $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$ | | Limites maximales pour les particules totales $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$ | |
|----------|---|-------------|---|-------------|
| | Au repos | En activité | Au repos | En activité |
| A | 3 520 | 3 520 | 29 | 29 |
| B | 3 520 | 352 00 | 29 | 2 930 |
| C | 352 000 | 3 520 000 | 2 930 | 29 300 |
| D | 3 520 000 | Non définie | 29 300 | Non définie |

Surveillance des particules viables :

Les particules viables représentent les micro-organismes, qui sont de potentiels contaminants pour le produit fini. Des prélèvements d'air actifs (avec un aéro-biocollecteur) et/ou passifs (par sédimentation) sont effectués afin d'évaluer la contamination aérienne.

En plus de la surveillance des particules en suspension dans l'air, il existe aussi une surveillance des surfaces et des opérateurs.

La surveillance des surfaces s'effectue par écouvillonnage ou avec des géloses contact appliquées directement sur des surfaces déterminées comme critiques.

Le contrôle du personnel ayant accès aux salles propres (Classe A et B) est indispensable car l'Homme émet constamment des particules viables ou non viables par le biais de la peau, les cheveux ou encore la respiration. L'accès aux salles propres nécessite donc une hygiène correcte, un comportement adéquat et des mouvements contrôlés cumulés avec un habillage réduisant l'émission de particules et le risque de contamination.

La surveillance des surfaces est effectuée dans une ZAC au repos, en Classes A et B, après la réalisation des opérations critiques. Les points de prélèvements sont définis après une analyse d'impact sur les activités aseptiques et justifiés dans la CCS.

Selon le même schéma, la périodicité du contrôle de l'habillage des opérateurs ainsi que leur comportement dans les salles propres sont définis par le fabricant et sont documentés dans la CCS.

Cette vigilance est pensée pour que chaque intervention ou évènement puisse être détectés et ainsi éviter tout risque de contamination par le dispositif de surveillance même.

Les limites d'actions pour la contamination des particules viables sont les suivantes (Tableau VI) :

Tableau VI : Limites maximales d'action pour la contamination par des particules viables [13]

| Classe | Echantillon d'air UFC/m³ | Boîte de Pétri (diamètre 90 mm) UFC 4 heures | Gélose de contact (diamètre 55 mm) UFC/plaque | Empreinte de gants, y compris 5 doigts sur chaque main UFC/gant |
|---------------|--|---|--|--|
| A | Absence de croissance | | | |
| B | 10 | 5 | 5 | 5 |
| C | 100 | 50 | 25 | / |
| D | 200 | 100 | 50 | / |

Ces seuils sont en adéquation avec les valeurs maximales de contamination microbiologique acceptées lors de la qualification de la salle propre correspondante (Tableau VI).

4.2.8. Le personnel

Le personnel est l'une des principales sources de contamination microbienne et particulière dans un environnement aseptique. De ce constat est né le besoin d'exigences plus strictes et détaillées dans la nouvelle Annexe 1. Elles concernent la formation, le comportement, l'habillement et le suivi du personnel. Les processus manuels, comme la répartition aseptique, sont les plus impactés par cette section car ils peuvent être compromis par un comportement humain inadéquat. C'est pour cela que la formation et l'habilitation du personnel sont devenues un processus rigoureux et continu.

Le fabricant doit s'assurer de dispenser une formation initiale et régulière, théorique et pratique sur la microbiologie, l'hygiène personnelle et les principes des procédés aseptiques avec une réévaluation périodique pour s'assurer de la bonne compréhension et de l'application correcte des procédures.

La validation des compétences des techniciens accédant à la ZAC et effectuant des manipulations aseptiques ou des actions critiques doit intégrer des simulations, des mouvements adaptés afin d'éviter la diffusion de particules ou la perturbation du flux laminaire. Cette habilitation peut être retirée ou suspendue si nécessaire en cas de résultats non conformes ou de tendances défavorables détectés lors des contrôles environnementaux du personnel. Dans ce cas le technicien impliqué devra participer à une simulation de procédé aseptique afin de retrouver son habilitation pour réaliser des manipulations aseptiques.

4.2.9. Simulation de procédé aseptique (APS)

La nouvelle version de l'Annexe 1 des BPF redéfinit et précise la notion d'APS, considérée comme une vérification périodique clé permettant d'assurer la robustesse et la maîtrise systématique des opérations aseptiques.

Son objectif principal est de démontrer que tous les aspects du procédé aseptique, depuis le remplissage jusqu'au scellage final, garantissent l'absence de contamination microbiologique, tout en simulant les conditions réelles de fabrication. Cela inclut l'utilisation d'un milieu nutritif stérile, ou d'un substitut du produit pour reproduire

fidèlement les situations les plus hostiles, telles que les interventions humaines et les conditions défavorables, tout en intégrant une analyse proactive des risques associés.

Dans l'ancienne version de l'Annexe 1, cette pratique était désignée sous le terme de *Media Fill Test* (MFT) et se limitait principalement à un « test de remplissage » du produit aseptique. Elle n'explicitait pas plusieurs éléments critiques du processus aseptique, tels que les interventions humaines ou les étapes opérationnelles connexes, ne considérant donc pas le procédé aseptique dans sa globalité.

La nouvelle Annexe 1 élargit largement le champ d'application de l'APS, en positionnant cette simulation comme un pilier central de la CCS et en adoptant une approche basée sur la gestion du risque qualité (QRM).

Désormais, l'APS couvre toutes les étapes critiques des processus aseptiques et inclut des exigences précises et normalisées, notamment :

- La simulation obligatoire d'interventions manuelles ou de perturbations critiques dans un protocole validé ;
- La réalisation systématique lors de tout changement significatif lié au procédé ou aux équipements ;
- La périodicité réglementée pour la validation des processus et l'habilitation semestrielle des opérateurs ;
- Le nombre minimum d'unités à répartir selon la taille des lots produits pour une APS effective ;
- Des indications claires pour le protocole d'incubation et l'analyse microbiologique ;
- La documentation exhaustive et la réconciliation des unités produites, incubées ou refusées ;

Chaque unité répartie doit être agitée et retournée avant d'être incubée en même temps et immédiatement pour réunir les conditions optimales pour la croissance d'une potentielle contamination microbienne.

Le cycle d'incubation de chaque unité conditionnée débute par sept jours dans une étuve à 20-25°C pour favoriser la croissance des levures et moisissures. Une inspection visuelle intermédiaire des flacons est effectuée par un membre habilité du service qualité pour constater l'absence ou non de contamination à cette étape.

Dans un second temps, les unités sont incubées dans une seconde étuve pendant sept jours à 30-35°C pour favoriser la croissance des bactéries. A à l'issus de cette

deuxième période d'incubation, une inspection visuelle finale des flacons est effectuée. Les unités sont ensuite soumises à un essai de fertilité pour garantir que le milieu utilisé n'est pas stérile et qu'il est capable de développer des contaminations microbiologiques. Cet essai certifie ainsi que les unités ne sont pas des faux négatifs. L'absence de croissance microbienne après l'incubation et l'essai de fertilité conforme engendre l'acceptation de l'APS et l'habilitation du personnel manipulateur. A l'inverse toute unité contaminée conduit au refus de l'APS, à la suspension de l'opérateur et à l'ouverture d'une investigation.

Chaque APS doit être justifiée individuellement, en fonction des risques spécifiques à l'opération simulée, et bénéficie d'un protocole détaillé, robuste et documenté. L'investigation en cas de non-conformité est systématique, exigeant une analyse approfondie des causes racines et une mise en œuvre d'actions correctives et préventives (CAPA).

La nouvelle Annexe 1 positionne l'APS comme un outil essentiel et global pour garantir la maîtrise complète des processus aseptiques. Contrairement à l'ancienne approche, limitée au test de remplissage, l'APS dans sa forme actualisée s'étend désormais à toute opération critique, couvrant la contamination jusqu'au scellage final des contenants. Cela reflète une philosophie beaucoup plus complète et proactive de validation et de prévention des risques microbiologiques, renforçant la robustesse et la conformité des procédés aseptiques [20].

En résumé les mises à jour de l'Annexe 1 des BPF permettent une approche holistique et proactive axée sur la gestion du risque dont l'objectif est l'élévation de l'exigence qualité. L'élargissement des validations des procédés de fabrication, l'adoption des technologies barrières, la surveillance environnementale renforcée, la traçabilité accrue de toute justification et une documentation complète sont des mesures visant à minimiser au maximum les sources de contaminations.

Dans la seconde partie de ce manuscrit, une analyse de la maîtrise de la contamination et de la qualification des installations et équipements sera abordée.

Partie 2 : Analyse de la Stratégie de Contrôle de la Contamination sur un site de production radiopharmaceutique

Comme définie précédemment, la CCS est élaborée pour identifier les risques de contamination dans les processus et les environnements aseptiques. Cette identification permet de définir des mesures correctives et préventives pour réduire au maximum les risques de contamination et d'établir un cadre pour la gestion et la maîtrise de la contamination particulière et microbiologique.

Les fabricants doivent donc construire leur CCS grâce à une approche de gestion des risques qualité qui inclura une évaluation des écarts relevés et l'impact de ces derniers sur le médicament.

Pour organiser l'implémentation des CAPA qui découlent de risques identifiés dans la CCS, il convient d'utiliser un outil d'analyse des risques associés aux procédés de fabrication, d'après l'ICH Q9, comme l'Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité (AMDEC).

1. Contexte spécifique des radiopharmaceutiques

Les radiopharmaceutiques sont des produits spécifiques : leur fabrication combine les exigences des BPF avec les contraintes liées à la manipulation des isotopes radioactifs. Ce contexte exige des installations et équipements spécialisés avec des isolateurs et des systèmes barrières, ainsi qu'une synchronisation efficace des opérations et une gestion rigoureuse des risques microbiologiques, radiologiques et chimiques dans le but de garantir la sécurité des patients, du personnel ou de toute personne en contact avec le produit.

1.1. Installations spécifiques aux radiopharmaceutiques

Les technologies barrières font partie intégrante du processus de fabrication des radiopharmaceutiques afin de réduire le risque de contamination du produit mais aussi de préserver la sécurité de l'opérateur le manipulant. Ces enceintes classées servent à la préparation et à la répartition aseptique du produit fini.

La préparation correspond au nettoyage et à la désinfection des isolateurs de Classe A, ainsi qu'au nettoyage et à la désinfection des consommables et flacons nécessaires à la répartition aseptique.

La répartition aseptique correspond au transfert et conditionnement du produit stérile dans son contenant final en évitant toute contamination microbologique, particulaire ou de pyrogène. Elle est réalisée dans un environnement de Classe A.

1.1.1. Isolateurs de Classe A

Il existe deux types d'isolateurs de Classe A :

- Un isolateur de préparation déporté, avec un flux d'air laminaire. Ce dernier est utilisé pour effectuer les manipulations aseptiques au travers de gants, pour la préparation des consommables et des flacons utiles à la répartition aseptique du produit fini. Il se compose d'un SAS latéral classé B, avoisinant la chambre principale de Classe A, qui sont tous deux en surpression. L'isolateur se situe dans un environnement de Classe C et est équipé d'un filtre HEPA (*High-Efficiency Particulate Air*) garantissant une qualité de l'air appropriée.

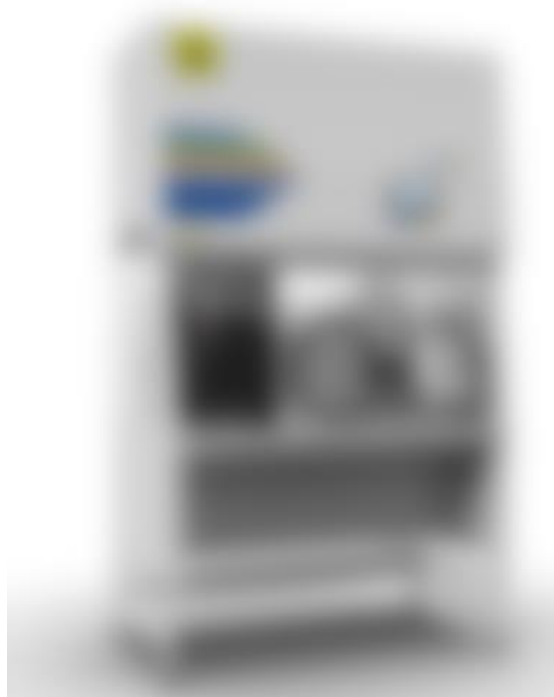


Figure 3 : Isolateur déporté [21]

- Un isolateur de distribution plombé avec un flux d'air laminaire en *downflow* et une pression négative. Cette particularité est liée à la nature du produit qui est radioactif, afin de protéger l'opérateur qui manipule. Cependant, la pression négative de l'enceinte génère un risque de contamination microbologique et particulaire du produit fini, d'où la nécessité d'assurer leur étanchéité complète.

Cet isolateur plombé possède également un SAS latéral de Classe B et se trouve dans un environnement de Classe C.

Les manipulations aseptiques s'effectuent au travers de gants ou à l'aide de pinces lorsque le produit radioactif est présent dans l'enceinte.

Le *downflow* est un flux d'air laminaire unidirectionnel descendant qui garantit le maintien de la stérilité à l'intérieur de l'isolateur en éloignant toute particule persistante de la zone critique. Ce flux d'air, filtré au travers de filtres HEPA, crée un environnement contrôlé de Classe A en maintenant une pression positive (ou négative dans certains cas spécifiques). Il protège le produit en évacuant les particules et contaminants potentiels loin des zones critiques et des surfaces stériles.



Figure 4 : Isolateur de distribution plombé [22]

Ces isolateurs doivent être dotés d'un système automatisé de monitoring afin de surveiller les pressions, la température et la qualité particulaire de l'air. En cas de seuil atteint, une alarme doit se déclencher.

La méthode de nettoyage et de désinfection doit inclure des étapes précises, avant et après utilisation pour permettre la décontamination efficace de l'enceinte. Dans l'idéal, cette dernière doit être automatisée afin de diminuer les interventions humaines et donc le risque de contamination.

1.1.2. Gants des isolateurs de Classe A

Les gants des isolateurs sont des éléments essentiels du système barrière que sont les isolateurs. Ils permettent aux opérateurs d'effectuer des manipulations de façon aseptique et sécurisée sur des consommables et équipements.

Les gants sont fixés aux manchons de l'isolateur grâce à un système d'anneau qui garantit une étanchéité totale conformément aux exigences des BPF.

Ces gants sont utilisés par des techniciens habilités, pour les manipulations aseptiques au sein de la Classe A. Ainsi leur intégrité et étanchéité est primordiale afin de conserver la stérilité de l'environnement et du produit fini.

De ce fait les matériaux dont ils sont composés doivent être résistants chimiquement contre les désinfectants et produits de nettoyage, et physiquement contre l'usure causée par les manipulations.

Leur intégrité est testée au minimum au début et à la fin de chaque lot ou chaque campagne de lots. Ce test d'étanchéité est souvent un essai par pression positive pour détecter efficacement la présence de trous ou d'éventuelle fuites.

Couplé à cet essai, une inspection visuelle systématique à chaque usage est nécessaire. Leur remplacement planifié ou après détection d'une anomalie, doit faire l'objet d'un protocole précis, être documenté et tracé.

1.1.3. Pinces et soufflets des isolateurs de Classe A

Les pinces sont des outils intégrés à l'isolateur qui permettent à l'opérateur de manipuler les consommables et le produit radioactif depuis l'extérieur à l'intérieur de la chambre principale sans contact direct.

Il en existe deux types mécaniques et télécommandées, elles sont conçues dans des matériaux résistants chimiquement et facilement stérilisables comme l'acier inoxydable par exemple.

Les soufflets permettent l'étanchéité autour de la tige de la pince et sont composés de caoutchouc renforcé comme les gants, accrochés de façon hermétique à l'isolateur grâce à un système de serrage ou d'anneaux. De la même façon que pour les gants leur intégrité est vérifiée à chaque usage afin de réduire le risque d'usage d'un gant non-conforme et le risque de contamination microbiologique.

Ces deux éléments vont permettre la manipulation du médicament radioactif par des techniciens habilités aux pratiques aseptiques. Leur conception doit être pensée pour qu'ils soient faciles à nettoyer et puissent être décontaminés entièrement tout en résistant aux produits de nettoyage et désinfection.

Ce couple d'équipement doit garantir une manipulation précise, une décontamination efficace, une protection aseptique et une radioprotection optimale.

2. Analyse des risques de contamination avec un arbre des défaillances

L'arbre des défaillances est un outil qualité permettant d'analyser les causes probables d'un évènement indésirable critique, ici la contamination d'un lot. Son objectif est d'identifier les défaillances d'un procédé et de hiérarchiser les causes pour permettre la mise en place d'action correctives et préventives. Il permet d'avoir une représentation visuelle des enchaînements d'évènements afin de prioriser les actions. Cet outil est complémentaire avec l'Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité (AMDEC) qui permettra une analyse des risques plus exhaustive.

Cette première analyse du procédé de fabrication résulte de la connaissance du procédé et de la collaboration pluridisciplinaire en interne afin d'aboutir à une meilleure compréhension des risques.

Dans la composition de l'arbre de défaillance on peut distinguer trois types de causes :

- Les causes primaires : ce sont les causes directes menant à l'évènement indésirable.
- Les causes secondaires : elles expliquent les causes primaires souvent par une erreur ou une lacune.
- Les causes tertiaires : ce sont les causes racines qui expliquent pourquoi la cause secondaire survient.

En résumé l'arbre des défaillances permet l'identification des différentes sources de contamination, repérer les faiblesses du procédé afin de cibler les actions de la CCS.

Ci-dessous un exemple de son utilisation dans le cadre d'une analyse des risques pour l'élaboration d'une CCS sur un site de production de radiopharmaceutiques (Figure 5).

Sur cette figure le code couleur est le suivant :

- Rouge : Evénement indésirable critique ;
- Orange : Cause primaire ;
- Jaune ; Cause secondaire ;
- Bleu : Cause tertiaire ;

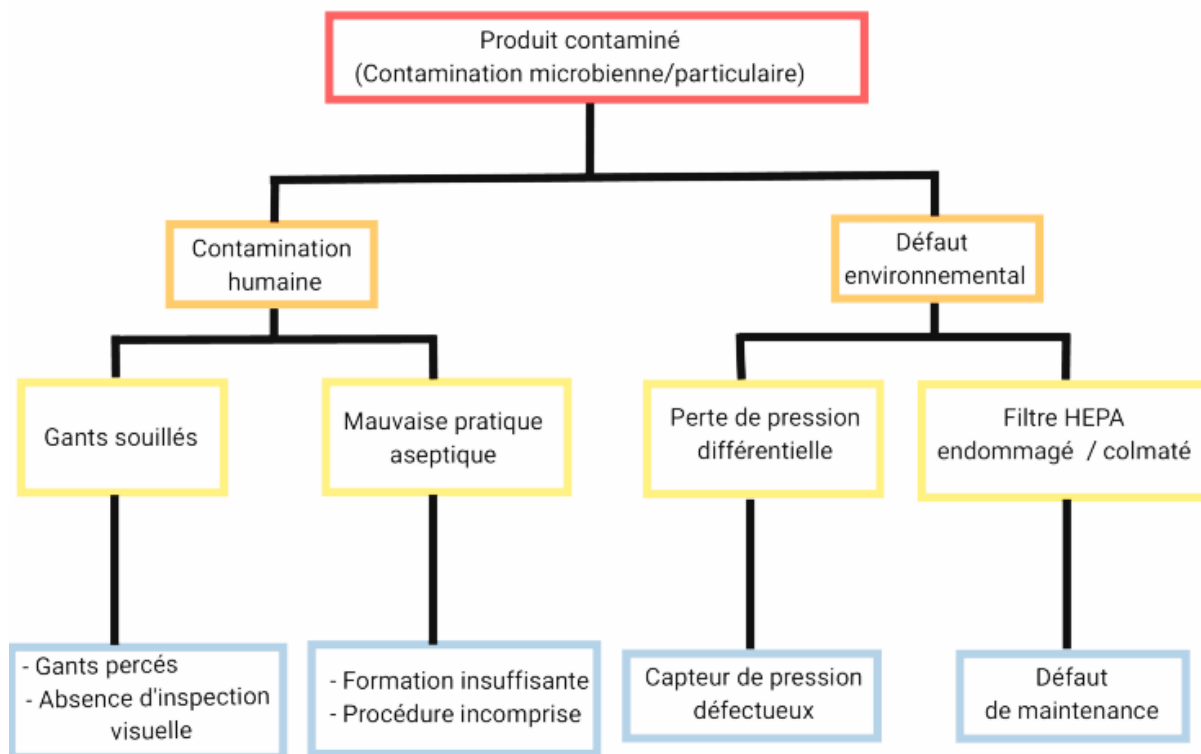


Figure 5 : Exemple d'utilisation d'un arbre des défaillances

3. Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité (AMDEC)

L'AMDEC est un outil décrit dans les BPF, Partie III, *Gestion du risque qualité (ICH Q9)*. Cette méthode d'analyse est utilisée pour identifier et évaluer les défaillances potentielles d'un processus, d'un système ou encore d'un produit. Son objectif est d'anticiper les risques afin de les éviter et/ou de les accepter en minimisant leurs conséquences.

L'AMDEC permet également de prioriser les actions correctives en fonction de la criticité ou de l'Indice de Priorité de Risque (IPR) qui est calculé selon la formule suivante :

$$IPR = O \times G \times D$$

Avec :

- O : l'occurrence, qui est la fréquence d'apparition d'une défaillance.
- G : la gravité, qui évalue l'impact d'une défaillance sur la sécurité, la qualité du produit ou le patient.
- D : la détection, qui évalue la probabilité de détecter la cause ou le mode de défaillance.

Tableau VII : Exemple de table de score pour l'évaluation des risques
Echelle d'évaluation du risque

| Echelle d'évaluation du risque | |
|---------------------------------------|--|
| Valeur | Gravité (G) |
| 1 | Négligeable : n'a aucun effet négatif potentiel sur l'identité, la force, la qualité, la pureté ou la puissance d'un produit |
| 2 | Mineur : a un effet négatif potentiel minime sur l'identité, la force, la qualité, la pureté ou la puissance d'un produit |
| 3 | Modéré : a un effet négatif potentiel modéré sur l'identité, la force, la qualité, la pureté ou la puissance d'un produit |
| 4 | Important : présente un risque important d'avoir un effet négatif sur l'identité, la concentration, la qualité, la pureté ou la puissance d'un produit |
| Valeur | Occurrence (O) |
| 1 | Très improbable : la probabilité que l'événement se produise est si faible qu'on peut supposer qu'il ne se produira pas. |
| 2 | Improbable : l'événement n'est pas prévu, mais il est théoriquement possible. |
| 3 | Probable : l'événement peut se produire et/ou s'est produit dans le passé. |
| 4 | Très probable : l'événement devrait se produire. |
| Valeur | Détection (D) |
| 1 | Facilement détectable : sera détecté |
| 2 | Peut-être détectable : peut être détecté |
| 3 | Non détectable : aucun mécanisme de détection |
| Niveau de risque global (IPR) | |
| Faible | Lorsque la valeur totale du risque est comprise entre 0 et 8 |
| Moyen | Lorsque la valeur totale du risque est comprise entre 8 et 16 |
| Elevé | Lorsque la valeur totale du risque est supérieure à 16 |

Selon l'exemple de tableau de notation ci-dessus (Tableau VII), une fois le niveau de risque global déterminé, la mise en place d'un CAPA ou non peut-être est envisagée. En général pour un faible niveau de risque global, le risque est dit acceptable, dans ce cas la mise en place d'un CAPA n'est pas nécessaire, il faudra justifier ce choix et mettre en place des contrôles à une fréquence déterminée.

Dans le cas d'un niveau de risque moyen, le risque est dit acceptable sauf en cas de faible détection qui peut nécessiter un plan d'atténuation du risque.

Enfin, le niveau de risque élevé correspond à un risque non acceptable qui nécessite obligatoirement l'élaboration d'un CAPA avec des contrôles très fréquents.

Tableau VIII : Exemple de l'utilisation de l'outil AMDEC pour un procédé de fabrication de médicaments radiopharmaceutiques

| | |
|--|--|
| Mode de défaillance potentiel | Rupture ou perforation d'un gant de l'isolateur de répartition (Classe A) |
| Effet potentiel de la défaillance | Contamination microbologique du produit Perte de stérilité |
| Gravité (G) | 4 |
| Fréquence (F) | 2 |
| Détection (D) | 4 |
| Criticité (F x G x D) | 36 |
| CAPA envisagée | Inspection visuelle systématique de l'intégrité des gants avant chaque utilisation Formation du personnel sur les techniques de manipulation aseptiques Instauration de tests de pression régulier pour l'étanchéité des gants |

L'exemple ci-dessus reprend et illustre l'évaluation d'un risque connu dans les procédés de fabrication impliquant des isolateurs en dépression avec des gants.

4. Ecart à l'Annexe 1 relevés dans la CCS

En se basant sur la connaissance de la cartographie des processus de production, de l'environnement, des équipements spécifiques et des interventions humaines, les étapes critiques du procédé ont pu être identifiées.

En parallèle, la considération des exigences réglementaires et l'identification et la maîtrise des risques, à l'aide d'un outil d'analyse tel que l'AMDEC, ont été réalisés.

La gestion du risque va passer par la définition d'un système de surveillance comme l'exige les BPF en prenant compte de la conception de la ZAC, de l'utilisation de technologies barrières et du maintien de la qualification et de la validation des équipements.

4.1. Surveillance des paramètres de la ZAC

4.1.1. Visualisation des flux d'air par études de fumées

Le flux laminaire des isolateurs de préparation et de distribution n'a été ni visualisé, ni démontré. En effet, les écoulements d'air doivent être connus et répertoriés dans les zones propres et les enceintes de Classe A afin de démontrer qu'il n'y a pas de passage d'air d'une zone moins propre vers une zone de Classe supérieure, plus propre. Ces mouvements d'air ne doivent en aucun cas représenter un risque de contamination. Ainsi, leur étude doit permettre de démontrer le maintien d'un flux laminaire unidirectionnel, l'impact des interventions humaines sur le flux d'air, et l'absence de zone de turbulence, d'accumulation ou de stagnation de l'air dans la zone critique.

4.1.2. Vérification des pressions et des filtres HEPA

Dans l'environnement de la ZAC l'air est propre car filtré via des filtres à haute efficacité de rétention particulaire HEPA. L'intégrité de ces filtres et leur fonctionnement doivent être testés à minima tous les semestres.

De plus, la surveillance des pressions est également cruciale afin de s'assurer que le différentiel de pression entre deux zones de Classe différente permet de ne pas contaminer la zone la plus propre avec l'air de la zone de Classe inférieure.

4.1.3. Ouverture alternée des SAS

Dans la continuité de la surveillance des flux d'air, la réglementation préconise l'installation de SAS matériel et personnel avec un système d'ouverture alternée dans

le but de préserver l'air de la Classe la plus propre. Ce mécanisme permet un renouvellement de l'air dans le SAS avant de permettre l'ouverture vers la Classe la plus propre. Actuellement, les portes des SAS ne peuvent pas être ouvertes simultanément, cependant, il n'y a aucun système de verrouillage du SAS jusqu'au renouvellement complet de l'air à l'intérieur.

4.1.4. Surveillance de l'hygrométrie

Il a été relevé que l'hygrométrie et le différentiel de pression n'étaient pas suivis en Classe C et D. Le produit n'est pas sensible à l'humidité ambiante mais cette dernière peut tout de même favoriser la croissance de moisissures au sein de l'environnement de production.

Le programme de surveillance microbiologique actuel, basé sur des points de prélèvements pertinents et les tendances analysées, assure la détection rapide d'une défaillance au niveau des Classes C et D et garantit le maintien de l'effet « entonnoir » des Classes de la ZAC, préservant ainsi de manière effective la propreté des Classes A et B. Néanmoins, une réévaluation du risque doit justifier l'absence de suivi continu de l'hygrométrie et des pressions en Classes C et D, et potentiellement, envisager l'implémentation de contrôles plus robustes ou d'une surveillance continue de ces paramètres. Ces actions ont pour objectif d'aligner pleinement la CCS aux exigences proactives de l'Annexe 1 et de minimiser la dépendance à la seule détection microbiologique a posteriori.

4.2. Surveillance des utilités

Certains gaz, comme l'azote ou l'air comprimé, utilisés dans le procédé de fabrication ne sont pas soumis à une surveillance microbiologique périodique au point d'utilisation. Le risque identifié est la contamination du produit ou de l'isolateur de distribution.

Les BPF exigent une surveillance régulière des gaz en contact direct avec le produit ou son conditionnement primaire.

Concernant l'azote, il est utilisé pendant la synthèse du produit, ce dernier provient d'un fournisseur qualifié et doit passer au travers d'un filtre gaz de 0,22µm afin de réduire la charge microbienne. Ce filtre est remplacé périodiquement et son intégrité est contrôlée quotidiennement.

Concernant l'air comprimé, il n'est pas utilisé en contact direct avec le produit mais pour la mise en œuvre de système pneumatique comme l'automate de répartition à

l'intérieur de l'isolateur de distribution. La surveillance de l'azote sera donc à implémenter pour respecter les exigences des BPF.

4.3. Processus de décontamination par vaporisation

Selon les BPF, le processus de nettoyage et désinfection des isolateurs doit être automatisé. Cette méthode est à privilégier car elle réduit le risque de contamination en diminuant les actions effectuées par le personnel.

Ce procédé est composé de deux étapes [23] :

- Le nettoyage : cette étape est manuelle et se base sur une action mécanique avec l'utilisation d'un détergent pour éliminer les souillures visibles, un rinçage et une désinfection des surfaces. Elle est indispensable pour assurer l'efficacité de la décontamination en réduisant la biocharge microbienne.
- La décontamination gazeuse : une fois nettoyé, les paramètres atmosphériques de l'isolateur sont vérifiés (hygrométrie, température et pression) et ce dernier est fermé. Le cycle de décontamination peut débuter avec la vaporisation d'un agent gazeux, comme le peroxyde d'hydrogène vaporisé (VHP). Le VHP est un agent biocide à large spectre qui agit par contact direct avec les surfaces. Ce produit est utilisé car il a une action rapide et il laisse peu de résidus toxiques après aération. C'est un agent reconnu pour son efficacité dans le maintien d'un environnement stérile compatible avec un procédé de répartition aseptique.

L'implémentation d'un processus de décontamination VHP automatisé ou semi-automatisé est un projet coûteux, qui implique de repenser toute l'organisation de la ZAC et des isolateurs, mais aussi de reconsidérer la décontamination des consommables et toute autre action qui est actuellement réalisée par des techniciens. Le cycle de décontamination VHP comprend quatre phases qui sont : la préparation, le conditionnement, la décontamination et l'aération [24].

La première phase est, comme décrite précédemment, la vérification des paramètres environnementaux de l'isolateur avec un nettoyage manuel si le procédé est semi-automatisé. Dans un second temps, la vaporisation du VHP débute dans l'enceinte close et étanche jusqu'à atteindre le niveau de VHP souhaité. La décontamination est l'étape où le niveau de VHP voulu est maintenu pendant une durée correspondant au temps nécessaire pour permettre une inactivation microbienne efficace. Enfin, pour clôturer le cycle, il y a une étape d'aération de l'isolateur afin d'atteindre un niveau

résiduel de VHP qui n'altèrera pas la qualité du médicament ou la santé des opérateurs.

Afin de valider ce procédé de décontamination, il convient d'analyser les risques concernant les interactions potentielles avec le produit ou des matériaux, notamment le degré d'absorption et de relargage pendant la phase d'aération [25].

La présence de résidus de peroxyde d'hydrogène, même à faible concentration, constitue un risque de contamination chimique du fait de son pouvoir oxydant important. De plus, un tel scénario exposerait les techniciens pendant leurs interventions.

La qualification de cette méthode doit être méticuleuse pour garantir l'intégrité et la qualité des produits qui seraient sensibles à cet agent biocide.

Actuellement, le processus de nettoyage et de désinfection est encore manuel sur le site. L'implication directe de l'opérateur présente un risque avéré de contamination. Cependant, ce risque est maîtrisé car le processus a démontré sa robustesse avec l'absence de tests de stérilité positif et une surveillance environnementale efficace, ce qui permet une justification robuste auprès des autorités en attendant l'implémentation de cette nouvelle technique basée sur le VHP.

4.4. Surveillance des particules non viables

La surveillance des particules non viables est assurée en continu pendant toute la durée des opérations critiques de fabrication aseptique en Classe A. Ce contrôle n'est pas encore mis en place en Classe B, C et D de la ZAC. Cependant, le programme de surveillance environnementale actuel est conçu pour détecter le risque de contamination microbienne et particulaire. Les données sont collectées tous les mois grâce à un plan d'échantillonnage défini. Cela permet d'évaluer l'efficacité du nettoyage et de la désinfection des salles propres mais également d'établir des tendances annuelles pour évaluer l'état microbiologique du site.

La révision des analyses des tendances et des rapports des données de surveillance est effectuée périodiquement par le service Qualité. De plus, le test de stérilité réalisée sur chaque lot confirme que les opérations ont bien été réalisées dans un environnement aseptique. Ce suivi permet d'assurer la maîtrise de l'environnement jusqu'à la mise en œuvre de la surveillance de particules non viables dans les zones de Classes B, C et D.

4.5. Surveillance microbiologique

La surveillance microbiologique fait partie intégrante de la stratégie de maîtrise de la contamination et permet de détecter le risque de contamination rapidement. Elle est assurée en continu au sein de la Classe A, pendant les opérations critiques. Cependant, pour être en accord avec la nouvelle Annexe 1, il faudra évaluer l'utilisation des prélèvements des surfaces et d'air selon les Classes de la ZAC et éviter de réaliser les contrôles de surface pendant la réalisation des activités aseptiques. En effet, il est préférable de les réaliser à la fin pour éviter le risque de dépôt d'un résidu du milieu qui favoriserait la croissance de micro-organismes au sein de l'environnement.

Enfin, l'agencement du milieu montre ses limites car la taille du SAS matériel (Classe B) ne permet pas la réalisation de prélèvement d'air pendant les opérations aseptiques.

4.6. Inspection visuelle

La formation des techniciens aux pratiques aseptiques comprend le nettoyage, la désinfection, la préparation des consommables et la répartition aseptique. Toutes ces opérations aseptiques sont décrites dans des procédures claires et précises.

Pendant l'étape de préparation des flacons, l'inspection de ces derniers se fait visuellement par un technicien, au travers d'un plexiglas de l'isolateur de préparation. Ces conditions ne réunissent pas les critères d'une inspection visuelle optimale qui sont :

- Une zone d'inspection en Classe C ou D ou à atmosphère contrôlée pour éviter le risque de contamination, et à l'écart de toute distraction.
- Un éclairage approprié, uniforme et sans reflet pour préserver la vue de l'inspecteur.
- L'utilisation de fonds noir et blanc pour avoir un maximum de contraste et détecter des particules ou des défauts.

La situation actuelle pourrait conduire à l'utilisation d'un flacon défectueux qui n'aurait pas été identifié. Il faut donc s'assurer que chaque technicien renouvelle son habilitation annuellement et réalise une visite médicale périodique, d'autant plus s'il porte des lunettes ou des lentilles. Toutefois, dans le contexte de production des radiopharmaceutiques, les flacons vides sont inspectés un à un pour détecter d'éventuels défauts du verre, défauts d'intégrité du bouchon et/ou de la capsule avant son étiquetage pendant leur préparation.

De plus, lors de la répartition aseptique, chaque flacon dispensé et serti est immédiatement inspecté visuellement au travers du hublot de l'isolateur de distribution. Si une anomalie est détectée, le technicien doit avertir la QP qui libère le lot afin d'évaluer le risque et débiter l'investigation.

Pour répondre à cet écart, le processus va être amélioré et des panneaux noir et blanc seront installés dans les isolateurs de distribution. Les techniciens seront habilités grâce à une défauthèque de flacons validés.

4.7. Intégrité des gants de Classe A

La fréquence du test d'intégrité des gants n'était pas conforme aux exigences de l'Annexe 1. En effet, ce test était réalisé à une fréquence hebdomadaire et le risque d'utilisation d'un gant endommagé pouvait compromettre l'intégrité de la Classe A et par conséquent la stérilité du produit fini. Aussi, cette anomalie pouvait avoir un impact sur de nombreux lots. En effet, un trou invisible à l'œil nu survenant après le test hebdomadaire, laissait une période prolongée durant laquelle la zone de Classe A n'était plus sous contrôle. Cette problématique mettait directement en péril l'intégrité de la Classe A et donc la qualité du produit.

L'inspection visuelle des gants par le technicien est réalisée quotidiennement au début et à la fin des campagnes de lots. Désormais, le test d'intégrité des gants est réalisé quotidiennement pour détecter un éventuel gant endommagé avant son utilisation permettant ainsi de diminuer le risque d'utilisation d'un gant non conforme et donc d'une Classe A compromise. Les procédures concernant ces opérations ont été mises à jour et les techniciens ont été formés en conséquence.

4.8. Intégrité du filtre terminal

Le système de filtration d'une répartition aseptique doit permettre le test d'intégrité en ligne du filtre final stérilisant.

Actuellement, l'infrastructure des installations de ne permet pas encore l'application de cette exigence. En effet, le test d'intégrité du filtre terminal est assuré par un technicien, immédiatement à la fin de la répartition aseptique, après rinçage, pour vérifier sa conformité aux spécifications grâce à la méthode du point de bulle [26]. Ce test est réalisé manuellement ou via un automate de contrôle de l'intégrité des filtres.

Un test d'intégrité de filtre non conforme entraîne irrémédiablement le refus du lot. En effet, il s'agit d'un essai non substituable qui est une spécification à l'AMM permettant la libération paramétrique.

Avant leur utilisation, chaque lot de filtres utilisable en production est vérifié par le fabricant à l'aide d'un test d'intégrité post-stérilisation avant utilisation (PUPSIT) générant un certificat attestant de la conformité de ce test.

Pour permettre la réalisation de cet essai directement en ligne de production, il faudrait envisager l'installation d'un autre type d'automate qui assurerait la répartition aseptique automatique et le test d'intégrité du filtre terminal directement, sans intervention humaine. Ce type de changement aura un impact direct sur le procédé de fabrication, avec une augmentation de la standardisation et de la fiabilité du procédé, mais également une réduction du risque d'erreur humaine, d'exposition aux radiations et de contamination du filtre lors des manipulations. Enfin un gain de temps lors de la réalisation du test exempté d'étapes manuelles, ce qui diminuera ainsi le temps alloué à la libération paramétrique.

4.9. Evaluation des Systèmes à Usages Unique (SUS)

Pour être en accord avec la nouvelle Annexe 1, il faut évaluer l'utilisation potentielle des SUS, préconisé au même titre que les technologies barrières. Ces systèmes sont des équipements ou des composants de processus déjà stérilisés (filtres, tubes, capteurs ou sacs de culture) et conçus pour une utilisation unique.

Les avantages de leur intégration dans le processus de fabrication sont :

- La réduction du risque de contamination, car étant à usage unique on supprime l'étape de nettoyage ;
- Un gain de temps et une optimisation des temps morts dans le processus de fabrication ;
- Une meilleure flexibilité dans la préparation des lignes de production ;
- Une réduction du risque de contaminations croisées entre chaque lot ;
- Une amélioration de la sécurité des techniciens qui seront moins exposés aux produits de nettoyage et de désinfection.

Pour implémenter ce système il faudrait analyser le risque d'interaction entre le produit et la surface, notamment les substances lixiviables et extractibles.

Actuellement, le procédé de fabrication emploie déjà l'utilisation de SUS dans les Classes A et B, ces derniers ne génèrent pas de particules et proviennent de fournisseurs qualifiés. A leur réception, la conformité de leur certificat d'analyse est vérifiée, ainsi qu'une inspection visuelle pour s'assurer de l'intégrité du dispositif et réduire le risque de retrouver un dispositif non conforme utilisé pour la production d'un lot.

4.10. Documentation et formation

La CCS est une stratégie dynamique qui, une fois implémentée, est documentée à l'aide d'enregistrement et de documents complémentaires (rapports de qualification et de validation, modes opératoires ou procédures) décrivant des opérations critiques. Ce travail documentaire servira de base solide à la mise en place d'une formation du personnel [27]. Cette formation devra s'adresser en priorité au personnel intervenant directement et indirectement dans la ZAC, tout en veillant à mettre en avant un contenu spécifique selon les postes de chacun tel que :

- Technicien en zone A et B : formation sur les techniques d'habillage, les manipulations aseptiques, les procédures de nettoyage et de désinfection, interprétation des contrôles environnementaux.
- Technicien de maintenance : Interventions en zone classée, maintenance et qualification des isolateurs, respect des règles d'hygiène et aseptie.
- Service AQ/CQ : formation sur les méthodes de contrôle microbiologique et particulière, méthodologie d'investigation des non-conformités et d'audit.

Ces formations doivent être partie intégrante du plan de formation et faire l'objet de rappels réguliers ou lors de toute modification de procédure ou d'équipement.

Les preuves de formation sont ensuite compilées conformément à ce que prévoit le système de management de la qualité.

5. Evaluation et amélioration continue de la CCS

La stratégie de contrôle de la contamination est un processus qui doit être revu régulièrement comme le préconise l'Annexe 1 des BPF. Pour se faire, plusieurs moyens d'évaluation de l'efficacité de cette stratégie existent.

L'évaluation d'analyse des données fournit des indicateurs sur la performance de la CCS en évaluant les tendances et la détection des dépassements des seuils (alerte et

action) internes grâce à la surveillance environnementale. L'amélioration de ce processus réside dans le déclenchement d'une investigation systématique à chaque dépassement de seuil.

Le suivi des contrôles pendant le process et les contrôles du produit fini comme le test des endotoxines, l'essai de stérilité ou la pureté radionucléidique, doivent démontrer leur conformité. Des résultats hors spécifications ou des déviations récurrentes peuvent indiquer des failles dans la CCS.

Le contrôle des utilités critiques comme la qualité de l'eau, de l'air comprimé ou autres gaz techniques doit être réalisé aux points d'utilisation. Toute non-conformité détectée doit impacter la CCS.

Un planning d'audits internes peut être établi afin d'identifier les éventuelles défaillances aux procédures et BPF, et mettre en place des actions correctives. La réalisation d'audits fournisseurs de matériaux critiques permet aussi de contrôler le niveau d'exigence et de qualité attendu. Dans le cas où une faille serait détectée, un suivi renforcé peut être réalisé.

Enfin, la combinaison de la gestion des déviations, des CAPA, de la gestion et revue régulières des risques permet des ajustements de la stratégie de maîtrises des risques. Cela permet aussi la définition ou la redéfinition de mesures de contrôles pour réduire la criticité des risques et/ou l'utilisation d'outils pour identifier les défaillances du processus.

La revue périodique de la CCS peut être combinée à la revue annuelle du produit qui résume toutes les données qualité de ce dernier sur une année (les tendances, les problèmes récurrents ...) afin de proposer des modifications pertinentes au long terme. La réunion de ces différents moyens permet l'évaluation de l'efficacité de la CCS de façon exhaustive, mais aussi de garantir un processus d'amélioration continue répondant aux exigences des BPF. L'objectif étant de toujours tendre vers une maîtrise des risques la plus robuste possible afin de garantir la sécurité et la qualité des médicaments.

5.1. Analyse du processus de la CCS

Pour analyser le processus que représente la CCS, l'outil SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) ou FFOM en français (Forces, Faiblesse,

Opportunités, Menaces) permet d'avoir une vision globale de la stratégie de maîtrise de la contamination au regard des exigences de l'Annexe 1 des BPF.

L'outil SWOT est un outil de gestion de risque utilisé pour permettre l'évaluation stratégique d'un processus en identifiant les facteurs internes et externes pertinents. Il permet ensuite d'instruire une prise de décision et de justifier les changements apportés.

Les composantes du SWOT se définissent comme suit :

- Forces : Elles représentent les atouts internes du site de production avec un système de management de la qualité qui lui donne un avantage.
- Faiblesses : Ce sont les lacunes internes, les limites ou insuffisances du système qualité, elles mettent en avant les domaines qui nécessitent une amélioration avant d'affecter négativement la qualité ou d'engendrer des non-conformités.
- Opportunités : Ce sont les facteurs externes positifs et favorables à l'amélioration du système qualité qui peuvent créer de nouvelles forces et améliorer la conformité.
- Menaces : Ils représentent les éléments défavorables qui peuvent nuire à la conformité réglementaire ou au système qualité.

5.2. Evaluation de la CCS avec l'outil SWOT appliqué à un site de production

Forces :

- Utilisation d'isolateurs de Classe A : réduit le risque de contamination microbiologique et particulaire.
- Maîtrise du débit de dose et de la radioprotection : contrainte de confinement et de manipulation renforçant l'usage de barrières physiques.
- Culture Qualité et rigueur : facilite l'adhésion aux nouvelles exigences et aux procédures.
- Processus de validation existant : la CCS est construite sur un socle solide.
- Personnel qualifié : facilite la compréhension et l'application de concepts complexes.

Faiblesse :

- AMDEC sur l'existant : la mise à jour de la CCS peut révéler des lacunes dans les analyses de risque passées comme étant des risques sous-évalués.
- Radiopharmaceutiques à demi-vie courte : détection microbiologique a posteriori de la libération et donc nécessité d'une stratégie fiable.
- Obsolescence des équipements : nécessite des investissements importants pour la mise à niveau ou le remplacement d'un équipement. Mise en place de mesures compensatoires complexes et coûteuses.
- Dépendance aux fournisseurs de SUS : Qualité et intégrité des SUS dépendantes du fournisseur et de sa qualification, risque au niveau de la chaîne d'approvisionnement si rompue ou si la qualité des dispositifs est fluctuante.

Opportunités :

- Amélioration de la Qualité et sécurité du médicament : meilleure maîtrise des risques qui renforce la confiance des patients/professionnels envers le médicament.
- Amélioration de l'image et de la compétitivité : la pleine conformité à l'Annexe 1 révisée démontre l'engagement du site de production envers l'excellence réglementaire, ce qui peut attirer de nouveaux partenaires.
- Optimisation des processus : L'analyse approfondie des risques permet de révéler des inefficacités et des opportunités d'amélioration. *In fine*, cela peut augmenter la productivité et réduire les coûts sur le long terme.
- Développement de nouvelles technologies : la nécessité d'atteindre de nouveaux standards peut stimuler l'acceptation de nouvelles technologies.
- Synergies avec les exigences de radioprotection : les exigences de confinement et d'utilisation de technologies barrières peuvent être synergiques avec la maîtrise de la contamination.

Menaces :

- Coûts des investissements : la mise à niveau ou la validation des locaux, installation et équipements peuvent atteindre des coûts non négligeables.
- Enjeux de l'inspection et de la non-conformité : le non-respect des nouvelles exigences peut entraîner des remarques majeures, des rappels de lot et dans

le pire des cas une suspension d'activité qui mènerait à une interruption d'approvisionnement pour les patients.

- Pénurie de personnel qualifié : les difficultés de recrutement ou de formation de personnel spécialisé comme des pharmaciens, des ingénieurs ou des techniciens de production peut faire obstacle à la mise en œuvre et au maintien de la CCS.
- Facteur humain : les processus manuels de préparation et répartition aseptique sont plus exposés aux erreurs humaines ou à une baisse de vigilance malgré la mise en place de procédures strictes et des formations rigoureuses.
- Défaillance des fournisseurs : la dépendance envers les fournisseurs d'équipements critiques peut dans le cas où une défaillance qualité est détectée mener à une rupture d'approvisionnement.
- Evolution continue des réglementations : Au vue de l'évolution constante des réglementations, la nécessité d'une veille réglementaire constante pour assurer une bonne capacité d'adaptation peut générer des efforts et des coûts supplémentaires.

Cette analyse SWOT fournit une vue d'ensemble critique sur le processus de construction d'une CCS pertinente et durable. La révision de l'Annexe 1 présente de nombreux défis en termes de ressources, d'adaptation et d'implémentation de nouvelles technologies. La CCS n'est pas une nouvelle contrainte imposée au fabricant mais bien un investissement stratégique dans la maîtrise du risque qui a pour objectif de garantir une excellence opérationnelle avec une qualité et une sécurité du médicament qui tend vers l'irréprochable. Cependant, la CCS ne réduit que les risques connus et prévisibles, c'est pour cela qu'elle doit être intégrée au système de gestion de la qualité pour fonctionner en synergie avec les systèmes de surveillance et d'amélioration continue pour prévenir efficacement la détection de nouveaux risques.

En résumé, cette partie a permis de comprendre la construction et l'élaboration d'une CCS efficace grâce aux trois outils de gestion de risque qualité cités précédemment. L'arbre de défaillance apporte une vision descendante du processus en partant de l'évènement indésirable redouté. La mise en lumière des scénarios logiques menant à une contamination permet d'identifier les failles du système et de justifier de façon cohérente les mesures correctives et préventives mises en place. Enfin sa construction

visuelle simple en fait un outil de formation ou un support compréhensible en inspection.

L'outil AMDEC vient ici compléter la démarche débutée par l'arbre de défaillance en apportant une vision ascendante de chaque étape du procédé. Le calcul de la criticité des risques identifiés permet de fournir une base quantitative et hiérarchisée des faiblesses du système. Ainsi, la décision de l'ordre de traitement des risques, mais aussi la mise en place de contrôles renforcés ou de validation, est justifiée par un rationnel de maîtrise du risque.

Le SWOT quant à lui amène une vision stratégique globale qui va orienter les décisions d'investissement et de priorisation des ressources afin de le justifier au niveau de la direction.

Ensemble, ces outils ont mis en avant la construction d'une Stratégie de Contrôle de la Contamination robuste, justifiée et documentée. Cette démarche est en alignement avec la nouvelle philosophie réglementaire de l'Annexe 1, qui tend vers une approche holistique de la maîtrise du risque qualité.

Partie 3 : Mise en conformité avec les exigences de l'Annexe 1 : cas d'une réalisation d'étude de fumées

1. Contexte

L'actualisation de l'Annexe 1 a pour objectif d'améliorer la sécurité et la qualité des médicaments stériles fabriqués en Europe. Pour cette raison, les exigences fixées par les autorités se sont accrues. Les stratégies permettant d'atteindre la conformité aux exigences de l'Annexe 1 demandent aux fabricants la mise en place de systèmes qualité performants afin de démontrer la sûreté et la robustesse de leur installations et procédés au travers de qualifications, de validations, d'analyses de risque et de documentation..

De ce fait, la réglementation exige l'utilisation de technologies barrières pour limiter les interactions humaines directes avec le médicament et réduire le risque de contamination. Ainsi, lors de la qualification de ces installations, la validation et la démonstration du maintien d'un flux d'air unidirectionnel et laminaire dans les enceintes de Classe A sont requis pour assurer la conformité avec l'Annexe 1.

Le cas exposé ici concerne la mise en œuvre d'étude de fumées dans les isolateurs de Classe A d'un site de production de médicaments radiopharmaceutiques. Ces isolateurs sont respectivement utilisés pour la préparation des consommables et flacons, utiles à la production du lot, et pour la réalisation de la répartition aseptique. Nous détaillerons les actions effectuées pour la mise en œuvre de ces études de fumées et pour la mise en conformité avec l'Annexe 1 de ces installations.

2. Action corrective ou préventive (CAPA)

2.1. Définition

Le CAPA est un processus structuré qui vise à corriger et prévenir les défaillances qualité identifiées. D'après l'ICH Q10 ce système est issu des : « *investigations sur les réclamations, les refus, les non-conformités, les rappels, les déviations, les écarts d'audit et d'inspection et les tendances observées par le système de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit.* ». [13]

Une action corrective correspond à une mesure visant à éliminer une non-conformité détectée et éviter sa récurrence.

A contrario, une action préventive est une mesure prise pour éviter la non-conformité et empêcher son occurrence.

Ce processus contribue à la qualité et à la fiabilité du produit en évaluant l'efficacité des actions implémentées.

Dans le cas présenté ci-dessous, un CAPA a été créé afin de lister et planifier les actions correctives à réaliser pour répondre aux exigences de l'Annexe 1.

Ces actions ont été implémentées dans un logiciel de gestion électronique documentaire (GED) et attribuées à un responsable de l'action qui devait assurer sa réalisation avant la date limite établie.

2.2. Actions planifiées

2.2.1. Analyse de risque

Avant la réalisation des études de fumées, dans les isolateurs de préparation et de distribution, une analyse de risque a été effectuée. L'objectif de ces études était la visualisation des flux laminaires et du schéma aéraulique de ces enceintes. L'analyse de risque réalisée vise à identifier les impacts potentiels liés à l'exécution de ces études de fumées, ainsi que les conséquences sur la qualité, la sécurité et l'efficacité des radiopharmaceutiques qui seront produits depuis ses équipements.

Les risques relevés ont été les suivants :

- Risque de contamination microbiologique :

L'exécution des études de fumées entraînera/a entraîné la dispersion de particules dans les isolateurs. Pour réduire le risque de contamination potentiel, l'étude sera/a été menée avec la pulvérisation de vapeur d'eau pour injection (*Water for injection*, WFI). Le bon déroulement de ces études a nécessité la présence simultanée de plus de six personnes en ZAC (capacité maximale de la zone) :

- Le technicien habilité à mener les opérations de nettoyage et les manipulations aseptiques,
- Les trois intervenants chargés du suivi et de la bonne réalisation l'étude de fumées,
- La personne experte en assurance de stérilité pour superviser les opérations, et valider les résultats,
- Le responsable de site garant de la sécurité au sein du site de production.

Toutes ces personnes sont intervenues dans la ZAC, en plus des techniciens et aides de production assurant les opérations de routine, soit au minimum huit personnes. Cette augmentation du nombre d'individu aurait pu augmenter l'entrée de contaminants et avoir un impact sur les lots commerciaux.

Afin de diminuer ce risque et de respecter la capacité d'accueil de la ZAC, l'essai a été/sera réalisé le week-end pour l'isolateur de préparation, pour assurer la disponibilité de ce dernier pour les lots commerciaux .

Une mise à blanc (nettoyage et désinfection finale des salles blanches) a été effectuée avant la reprise des productions commerciales pour retrouver les conditions de propreté et d'asepsie conformes.

Concernant les isolateurs de distribution, au nombre de deux, l'essai a été effectué sur plusieurs journées de sorte que si les productions ont lieu sur la ligne 1, les essais étaient réalisés sur la seconde ligne. Ainsi, la reprise des productions sur la ligne 2 était possible uniquement après nettoyage et la désinfection de l'isolateur considéré. Et inversement pour le second isolateur.

L'autorisation exceptionnelle d'augmenter ponctuellement le nombre de personnes autorisés à entrer en ZAC, s'est basée sur les tendances microbiologiques de la Classe C qui étaient alors conformes à la réglementation et dans les tendances requises localement.

- Risque pour les équipements

La réalisation d'études de fumées dans les isolateurs aurait pu impacter les capacités de production et la fiabilité de ces équipements. En effet, une mauvaise pulvérisation de vapeur d'eau aurait pu impacter les systèmes de soufflage en flux laminaire, de filtration ou d'extraction d'air. Pour réduire ce risque une qualification a été réalisée en amont puis en aval des opérations afin de reprendre les productions dans les meilleures conditions.

- Risque pour la sécurité des intervenants

Le risque d'exposition aux rayonnements ionisants est concret dès l'entrée en zone réglementée, simultanée à l'entrée en ZAC. Il est probable que les intervenants soient

exposés à des doses non négligeables de radioactivité émanant des activités de production.

De plus, les risques de chutes, de heurts, de manipulation de charges lourdes ou encombrantes, de chute d'objets ou d'électrisation liés directement ou indirectement aux interventions en zone de production existent.

De ce fait l'entrée en zone surveillée, zone réglementée et en ZAC se fera en suivant la procédure en vigueur pour gérer les visiteurs et les intervenants extérieurs après recueil des informations nécessaires.

La gestion de la radioprotection des intervenants extérieurs sera sous la supervision du personnel formé aux règles de bonne conduite de radioprotection, afin d'informer les intervenants sur les risques et suivis dosimétriques opérationnels.

L'identification des risques et la détermination des actions, dans le but de les minimiser, pour mener à bien l'essai des études de fumées et maintenir la qualité des lot produits, permettent de documenter l'initialisation du CAPA.

2.2.2. Revue des protocoles

La revue des protocoles est une exigence réglementaire décrite dans les BPF, Chapitre 7 « *Activités externalisées* » [13]. Cette section indique que toute activité externalisée, appartenant au domaine des BPF, doit faire l'objet d'un contrat entre le donneur d'ordre et le sous-traitant pour définir précisément les activités sous-traitées, leur contrôle et le mode opératoire approprié pour se conformer aux exigences qualité des BPF. Le contrôle et la revue documentaire sont une responsabilité du donneur d'ordre, ici le fabricant de radiopharmaceutiques, qui doit s'assurer de la maîtrise de l'environnement dans lequel les opérations vont être effectuées afin d'établir une gestion du risque qualité efficace.

C'est dans cet objectif que le donneur d'ordre doit évaluer la légitimité, la capacité et la qualification du sous-traitant à réaliser correctement les activités externalisées, ainsi que le respect des BPF.

Après validation du contrat ou *Quality Assurance Agreement (QAA)* et la réalisation de l'analyse de risque du projet, le service assurance qualité revoit les protocoles de l'intervenant extérieur qui mènera les études de fumées. Cette révision permet de

contrôler que ces derniers respectent les exigences des BPF mais également les standards internes à l'entreprise.

Le protocole de validation doit avoir un plan structuré qui décrit clairement les objectifs de la validation, ici, l'objectif était de démontrer le maintien d'un flux d'air unidirectionnel laminaire pendant la réalisation d'actions des opérateurs mimant les manipulations aseptiques dans les isolateurs de préparation et de distribution. Identifier les zones critiques ainsi que d'éventuelles zones de turbulence ou d'accumulation de particules faisait également partie de ces objectifs [31].

La méthodologie de réalisation de l'étude détaille le matériel utilisé : un anémomètre thermique pour mesurer la vitesse de l'air, un nébuliseur à ultrasons pour générer de la vapeur d'eau et une caméra pour faire les enregistrements vidéo afin de reVISIONNER les étapes une à une.

Les critères d'évaluation étaient la vitesse de l'air et le mouvement aéraulique pour valider les critères d'acceptation suivants : le maintien du flux laminaire unidirectionnel, l'absence de turbulence ou de remontées d'air, l'absence de zone de stagnation, le respect du sens des flux d'air et le respect des pratiques aseptiques.

Une fois cette revue effectuée et validée par le service Assurance Qualité, l'étude de fumées pouvait démarrer.

2.3. Réalisation de l'étude de fumées dans l'isolateur de préparation

Les opérations ont été planifiées selon le planning suivant :

- Jour 1 : Qualification initiale de l'isolateur de préparation selon le protocole interne avec la mise en place d'une porte latérale adaptée à la réalisation de l'étude de fumées.
- Jour 2 : Installation du matériel par l'équipe de l'entreprise mandatée pour les études de fumées (trois intervenants).

Simulation de la préparation des consommables et flacons pour un lot de production par une technicienne habilitée aux pratiques aseptiques. Supervision des activités par la responsable assurance de stérilité et le responsable de site.

Examen des séquences par le comité de visionnage composé des intervenants extérieurs, de la responsable d'assurance de stérilité et de la

technicienne habilitée. La responsable d'assurance de stérilité a autorité sur l'appréciation du respect des règles de production et peut donner des consignes spécifiques lors de la réalisation de l'étude. Elle peut ainsi statuer sur la bonne réalisation et la conformité des séquences qui serviront d'enregistrements comme le préconise les BPF.

La qualification initiale de l'isolateur de préparation est effectuée avant le début de l'étude pour garantir que ce dernier est installé conformément aux spécifications. La vérification des paramètres tels que les connexions électriques, le système de ventilation, le positionnement des filtres HEPA et la valeur des pressions différentielles entre l'isolateur et la salle propre où il est positionné a été réalisée.

L'installation d'un plexiglas latéral permet le positionnement d'un nébuliseur à ultrason qui permet de générer une vapeur d'eau suffisamment dense pour être visible, tout en ayant la même densité que l'air afin que l'étude du schéma aéraulique soit pertinent. Le démarrage de l'étude de fumées marque la réalisation de la qualification opérationnelle de l'isolateur par le relevé de la vitesse du flux d'air dans l'isolateur et la vérification de l'intégrité et de l'efficacité des filtres HEPA.

La qualification de performance correspond à la réalisation d'un test au repos, en générant de la vapeur d'eau dans l'isolateur lorsqu'aucune activité n'est réalisée. Un deuxième test en activité est effectué pendant la préparation des consommables au travers des gants de l'isolateur.

La préparation des consommables et des flacons a été décomposée en cinq étapes pour permettre un visionnage efficace :

Etape 1 : Ouverture de la porte plexiglas de l'isolateur de préparation menant à la Classe A. Installation des consommables, flacons et étiquettes des lots sur la grille à l'aide des gants.

Etape 2 : Préparation dans une double sachet stérile des consommables pour tous les lots de la journée avec, en parallèle, un contrôle microbiologique par sédimentation sur une gélose.

Etape 3 : Préparation des flacons d'un lot à la fois, dessertissage des flacons avec la dé-sertisseuse automatique. Etiquettes collées sur les flacons et flacons installés sur les racks avec les capsules posées dessus.

Etape 4 : Préparation des géloses servant aux contrôles microbiologiques dans l'isolateur de distribution pour chaque lot planifié. Evacuation des racks de flacons et des géloses préparées dans un panier emballé dans une saché stérile.

Etape 5 : Fin du prélèvement par sédimentation et réalisation des prélèvements microbiologiques du sol, du SAS B et des gants de l'isolateur de préparation.

Toutes ses étapes ont fait l'objet d'enregistrements grâce aux caméras installées et ont été visionnées par le comité : aucune anomalie n'a été relevée pendant les tests.

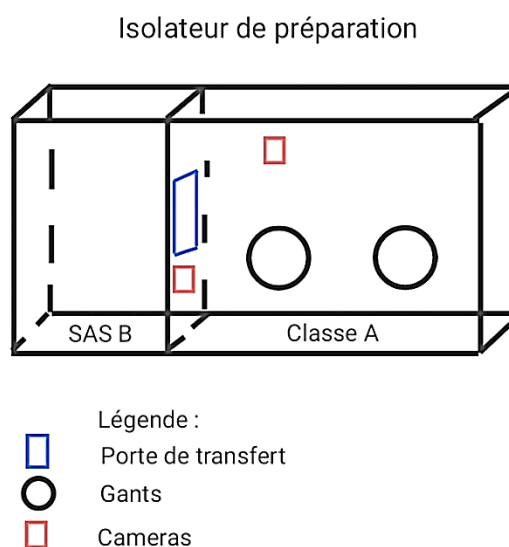


Figure 6 : Schéma d'exemple de l'installation dans l'isolateur de préparation durant l'étude de fumées

2.4. Réalisation de l'étude de fumées dans l'isolateur de distribution

Le site de production est doté de deux isolateurs de distribution que nous appellerons « MIP 1 » et « MIP 2 ». Sur le même modèle que l'isolateur de préparation, il a fallu planifier les interventions et alterner entre les deux isolateurs de distribution pour ne pas impacter les productions de lots commerciaux et permettre le ré-enregistrement de séquences vidéo si celles observées par le comité de visionnage n'avaient pas été / ne sont pas conformes.

Le planning suivant a donc été établi à partir des contraintes énoncées ci-dessus :

- Jour 1 : Qualification de l'isolateur MIP 2 et installation d'un plexiglas latéral avec des gants adaptés à la réalisation de l'étude de fumées. Cette action a été effectuée un samedi, jour sans production.

- Jour 2 : Démarrage de l'étude de fumées dans l'isolateur MIP 2 et visionnage des séquences enregistrées avec trois intervenants extérieurs, une technicienne habilitée, la responsable d'assurance de stérilité et le responsable de site. Cette action a été réalisée un dimanche, toujours dans l'objectif de réduire l'impact sur les productions commerciales.
- Jour 3 : Poursuite le matin de l'essai avec les mêmes intervenants puis nettoyage et désinfection de l'isolateur MIP 2 pour la reprise des productions dans celui-ci le lendemain.
Installation du plexiglas latéral compatible pour la réalisation de la validation et démarrage sur l'isolateur MIP1 l'après-midi.
- Jour 4 : Poursuite et finalisation de l'étude dans l'isolateur MIP 1. Nettoyage et désinfection de l'isolateur pour la reprise des productions.

Les étapes de vérification des qualifications initiale et opérationnelle sont identiques à celles de l'isolateur de préparation. Pour la qualification de performance il y a toujours un test au repos dans l'isolateur.

Le test en activité est décomposé en six étapes considérées comme critiques dans le processus de production pour permettre l'impact de ces activités sur le flux d'air :

Etape 1 : Transfert des consommables dans l'isolateur de distribution.

Entrée des consommables dans le SAS B matériel, notamment du panier emballé en double saches, préparés préalablement dans l'isolateur de préparation. Désinfection et retrait de la première sache avant l'entrée en Classe A à l'aide des pinces.

Etape 2 : Installation des consommables dans l'isolateur de distribution.

Cette activité est réalisée avec les gants, notamment l'installation des racks de flacons, des connectiques pour permettre la répartition aseptique grâce à une pompe péristaltique, d'un tuyau de pompe, des événements et le filtre stérilisant. La réalisation des prélèvements microbiologiques par sédimentation pendant l'installation et ceux effectués à la fin de l'installation comme le sol, le mur, les pinces et les gants. Enfin élimination des déchets vers la Classe B. Exécution d'une double vérification de l'installation avec les gants par un autre technicien et ouverture de la gélose pour le contrôle microbiologique par sédimentation pendant la répartition aseptique.

Etape 3 : Réception de la solution mère et dilution.

A cet instant le produit radioactif est dans la Classe A, toutes les manipulations se font exclusivement avec les pinces pour respecter les principes de radioprotection en plus des contraintes d'asepsie. Pour des questions pratiques, les étapes de répartition aseptiques ont été simulées sur le même principe que les APS en suivant la répartition d'un milieu nutritif stérile non radioactif pour maîtriser la sécurité de tous les intervenants. Le flacon où la solution mère a été réceptionnée est pesé puis le volume est dilué et homogénéisé grâce à la pompe.

Etape 4 : Répartition de la solution mère diluée.

La solution obtenue est répartie grâce à un automate qui va réaliser un cycle de d'ouverture du flacon, remplissage, fermeture et sertissage.. La vérification visuelle du sertissage du flacon est assurée au travers du hublot de l'isolateur, avant de mesurer son activité radioactive dans un activimètre.

Une fois ce cycle effectué, le flacon est placé dans un tunnel qui le fera descendre directement dans un pot plombé.

A la fin de la répartition, le filtre stérilisant est rincé afin de contrôler son intégrité pour le contrôle qualité et la conformité du lot.

Un flacon vide est également serti pour la réalisation du test de fuite et le contrôle du le sertissage des flacons du lot.

Les déchets du lot sont ensuite évacués et les consommables et flacons du lot suivant sont installés pour la prochaine production.

Durant toute la répartition, un prélèvement microbiologique par sédimentation est effectué et sera arrêté avant l'installation du lot suivant. Pour le dernier lot réparti dans l'isolateur une gélose contact sur les pinces est réalisée.

Etape 5 : Cas critiques.

Ces cas critiques sont des manipulations exceptionnelles connues, identifiées et évaluées comme risquées pour le procédé au niveau de la stérilité ou de la radioprotection. Ces cas peuvent entraîner une défaillance ou une non-conformité car ils s'écartent des conditions idéales du processus habituel.

Ils sont généralement réalisés lors des APS, mais pour l'essai, les cinq cas critiques suivants ont tout de même été simulés :

- Remplacement d'une aiguille péridurale avec les pinces avec reconnexion au tuyau de pompe

- Simulation d'une contamination radioactive de la balance et décontamination avec une lingette à l'aide des pinces.
- Entrée et installation d'un nouveau tuyau de pompe à l'aide des pinces.
- Entrée de nouveaux consommables ou de flacons supplémentaires combinés avec une préparation supplémentaire de consommables dans l'isolateur de préparation.
- Remplissage de flacon en mode manuel à l'aide des pinces en appuyant sur les boutons de la pompe pour l'actionner, l'arrêter et régler la vitesse de remplissage.

Durant le visionnage des enregistrements par le comité aucune anomalie n'a été détectée.

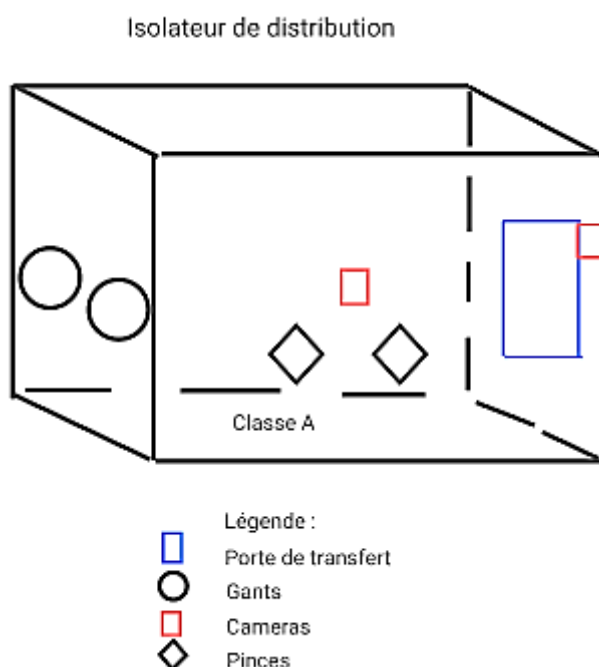


Figure 7 : Schéma d'exemple de l'installation dans l'isolateur de distribution durant l'étude de fumées

2.5. Revue et validation des résultats et des rapports

Une fois tous les résultats compilés, les rapports de résultats ainsi que l'intégralité des enregistrements vidéo ont été transmis au service Assurance Qualité un mois après, pour la revue des résultats et la validation de l'essai.

Aucune anomalie n'a été relevée durant le déroulement de l'essai, tout s'est déroulé selon le protocole établi sans impact sur les productions. Les critères d'acceptation ont été respectés : flux d'air unidirectionnel avec absence de turbulence, de remontée d'air

et de zone de stagnation. Le sens du flux d'air et le respect de la pratique aseptique ont été respectés.

Les rapports d'intervention ont tous été validés par le service assurance qualité et l'étude de fumées a été validée. Le maintien d'un flux laminaire dans les isolateurs de Classe A a bien été démontré.

2.6. Mise à jour documentaire et traçabilité

La réalisation de cette validation a fait l'objet d'une traçabilité dans le CAPA initialement ouvert pour ce risque identifié de la CCS. Les rapports d'intervention et les enregistrements ont été archivés selon les procédures internes et pourraient être demandés lors d'une inspection des autorités.

La réalisation de toutes ces actions a permis de débiter les actions de clôture du CAPA et la mise à jour des procédures applicables aux manipulations aseptiques.

Après validation des rapports d'études de fumées, la CCS pourra être mise à jour en conséquence afin de ré-évaluer le risque quant à l'assurance du maintien du flux au sein des isolateurs.

3. Résultats de l'étude de fumées et analyse

L'étude de fumées est conforme car les critères d'acceptation cités précédemment ont été respectés :

- Le flux laminaire unidirectionnel au sein des isolateurs de préparation et de distribution est maintenu en conditions statiques ce qui confirme la protection du produit par un flux d'air efficace dans la Classe A.
- Cette validation démontre aussi que la conception des isolateurs en conditions dynamiques avec le mouvement de la porte de transfert, les manipulations aseptiques au travers des gants et les équipements présents dans les isolateurs ne génèrent pas de turbulences ou de zone de stagnation. De plus la vitesse de l'air et les pressions différentielles relevées garantissent un maintien de ce mouvement laminaire.

Toutes les installations sont en adéquation avec les exigences de l'Annexe 1 et garantissent une fabrication de radiopharmaceutiques de qualité et sûre. Cependant, cette validation ne garantit pas à elle seule la maîtrise aseptique dans l'isolateur. En effet, pour un isolateur, l'intégrité des gants et l'étanchéité de l'enceinte sont des paramètres majeurs pour garantir le maintien de la Classe A.

C'est dans cet objectif que l'Annexe 1 et la CCS préconisent une stratégie plurifactorielle permettant l'identification de tous les risques au sein du procédé de fabrication du médicament.

Cette validation est une avancée directe vers la conformité décrite par l'Annexe 1 en plus d'être un maillon supplémentaire dans la robustesse du processus de libération paramétrique des médicaments radiopharmaceutiques.

Conclusion

La révision de l'Annexe 1 des BPF redéfinit les standards de qualité applicables à toute l'industrie pharmaceutique. Dans le cas particulier des radiopharmaceutiques, cette mise à jour représente un vrai changement de perspective. En effet, les contraintes liées à la fabrication en flux tendu et à la manipulation de produits radioactifs ne sont plus vues comme des exceptions, mais comme des défis à relever grâce à une application stricte et réfléchie des nouvelles règles depuis la conception des locaux, jusqu'aux installations et équipements.

La nouvelle approche impose une stratégie de maîtrise de la contamination (CCS), qui repose sur l'identification et le suivi de toutes les sources possibles de contamination, qu'elles soient microbiennes, particulières, chimiques ou radioactives. L'objectif est clair : viser un niveau de production sans contamination, grâce à une vigilance continue et à une organisation renforcée autour de la qualité.

Pour atteindre cet objectif, l'Annexe 1 encourage l'utilisation de technologies de pointe telles que les systèmes barrières (isolateurs, RABS), l'automatisation des procédés critiques et la numérisation des enregistrements, qui permettent à la fois de réduire l'intervention humaine, d'accroître la reproductibilité et de renforcer l'intégrité des données. Ces innovations sont particulièrement pertinentes en radiopharmacie, où elles répondent simultanément aux exigences de stérilité de Classe A et aux impératifs de radioprotection des opérateurs.

Le cas présenté dans cette thèse illustre concrètement l'impact de la révision de l'Annexe 1. En effet, le maintien du flux laminaire à l'intérieur des isolateurs de Classe A n'avait jusqu'alors, ni démontré, ni documenté. Pour y répondre, une étude de fumées, réalisée à la fois en conditions « au repos » et « en activité », a permis de valider la conformité des installations. Les résultats ont montré la stabilité du flux laminaire, sans zones de stagnation ni de turbulences, garantissant ainsi la maîtrise des conditions d'air requises dans un environnement aseptique de Classe A.

Si l'investissement initial et l'adaptation organisationnelle pour être en conformité avec ces nouvelles exigences peuvent représenter un frein, les bénéfices à long terme sont

indéniables : diminution des risques de contamination, amélioration de la robustesse des procédés, fiabilité accrue des résultats et, finalement, une confiance renforcée dans la qualité et la sécurité des médicaments.

Bibliographie

1. Légifrance. Article L5121-1 - Code de la santé publique [Internet]. [cité 24 mars 2025]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000048701765.
2. EMA (European Medicines Agency). Good manufacturing practice [Internet]. [cité 16 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/compliance-research-development/good-manufacturing-practice#legal-framework-and-guidance-10393>.
3. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). En bref [Internet]. [cité 27 mars 2025]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/>.
4. Légifrance. Article L5111-1 - Code de la santé publique [Internet]. [cité 31 mars 2025]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045404922.
5. Légifrance. Article L511-1 - Code de la santé publique [Internet]. [cité 31 mars 2025]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006693416.
6. Bouttier S. Fabrication des médicaments stériles [Document procuré en sept 2025 par Master 2 Management de la Qualité, Université Paris-Saclay, Faculté de pharmacie, 17 avenue des sciences, 91400 Orsay].
7. Ordre national des Pharmaciens. Les médicaments radiopharmaceutiques [Internet]. [cité 25 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/je-suis/pharmacien/pharmacien/mon-exercice-professionnel/les-fiches-professionnelles/les-medicaments-radiopharmaceutiques>.
8. Adacap M. Procédures internes Advanced Accelerator Application Molecular Imaging [Document procuré en sept 2025 par le laboratoire Adacap MI, rue Gustave Eiffel, 10430 Rosières-près-Troyes].
9. Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles. ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) [Internet]. [cité 3 août 2025]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/ministere/acteurs/agences-et-operateurs/article/ansm-agence-nationale-de-securite-du-medicament-et-des-produits-de-sante>.

10. ASNR (Autorité de sûreté nucléaire). Assurance de la qualité en imagerie médicale mettant en œuvre des rayonnements ionisants [Internet]. [cité 25 mars 2025]. Disponible sur: <https://reglementation-controle.asnr.fr/reglementation/guides-de-l-asnr/assurance-de-la-qualite-en-imagerie-medecale-mettant-en-oeuvre-des-rayonnements-ionisants>.
11. Bünkl. Le principe temps, distance et écran face à un événement à caractère NRBC [Internet]. Image 1. Le principe temps, distance et écran face à un événement à caractère NRBC [cité 3 sept 2025]. Disponible sur: <https://bunkl.fr/wordpress/wp-content/uploads/2025/01/le-principe-temps-distance-ecran-1536x533.jpg>.
12. Légifrance. Sous-section 3 : Classement des travailleurs (Article R4451-57) [Internet]. [cité 2 avr 2025]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072050/LEGISCTA000022440116/2020-10-05.
13. ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) 2024 [Internet]. [cité 28 mars 2025]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2024/06/20/20240620-guide-bpf-2024.pdf>.
14. Bedjaoui W. Maîtrise de la contamination microbiologique dans les environnements contrôlés dans le cadre de préparations de médicaments stériles en pharmacie hospitalière [Thèse d'exercice]. [Grenoble, France] : Université Grenoble Alpes. Faculté de Pharmacie de Grenoble ; 2022.
15. Légifrance. DIRECTIVE (UE) 2017/ 1572 DE LA COMMISSION - du 15 septembre 2017 - complétant la directive 2001/ 83/ CE du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les principes et lignes directrices relatifs aux bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain [Internet]. [cité 15 sept 2025]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017L1572&from=FR>.
16. Stauratec. Nouvelle Annexe 1 des gmp ue [Internet]. [cité 22 août 2025]. Disponible sur: <https://stauratec.com/Annexe-1-des-gmp-eu-mouvements-aerauliques/>.
17. STERIGENE. Technologies Barrières [Internet]. [cité 22 août 2025]. Disponible sur: <https://sterigene.com/expertises-normes-et-referentiels-pharmaceutiques/technologies-barrieres/>.
18. QSGGroup - Real-Time Monitoring Innovators. Quelles sont les différences entre les isolateurs, les Rabs ouverts et les Rabs fermés ? [Internet]. [cité 22 août 2025]. Disponible sur: <https://qsgroup.it/fr/differences-entre-isolateurs-rabs-ouverts-et-rabs-fermes/>.
19. Bouttier S. Contrôle de l'environnement [Document procuré en sept 2025 par Master 2 Management de la Qualité, Université Paris-Saclay, Faculté de pharmacie, 17 avenue des sciences, 91400 Orsay].

20. A3P - Industrie Pharmaceutique & Biotechnologie. Considerations for Validating Aseptic Manufacturing Processes [Internet]. [cité 17 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.a3p.org/considerations-for-validating-aseptic-manufacturing-processes/>.
21. Faster-air. GloveFAST Cyto [Internet]. [cité 26 août 2025]. Disponible sur: <https://www.faster-air.de/en/products/isolator-technology/glovefast-cyto/>.
22. Comecer. Isolateur de distribution de produits radio-pharmaceutiques pour fioles et seringues PHAEDRA [Internet]. [cité 17 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.comecer.com/fr/phaedra-isolateur-de-distribution-de-produits-radio-pharmaceutiques-pour-les-fioles-et-les-seringues/>.
23. EREA. Dispositif de décontamination des isolateurs [Internet]. [cité 17 août 2025]. Disponible sur: <https://www.erea.fr/dispositif-decontamination-isolateurs/>.
24. Meleties M, Cooper BM, Marcano-James D, Bhalla AS, Shameem M. Vaporized Hydrogen Peroxide Sterilization in the Production of Protein Therapeutics: Uptake and Effects on Product Quality. *J Pharm Sci.* déc 2023;112(12):2991-3004.
25. A3P - Industrie Pharmaceutique & Biotechnologie. Décontamination et stérilisation par le peroxyde d'hydrogène vaporisé [Internet]. [cité 4 août 2025]. Disponible sur: <https://www.a3p.org/traitement-peroxyde-dhydrogene-vaporise-de-decontamination-a-sterilisation/>.
26. Merck Millipore. Les méthodes de test d'intégrité - Integrity Testing [Internet]. [cité 22 août 2025]. Disponible sur: https://www.merckmillipore.com/FR/fr/product/Integrity-Testing-Methods,MM_NF-C537.
27. MDDI Online. Keeping the Manufacturing Cleanroom 'Clean' [Internet]. [cité 2 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.mddionline.com/sterilization/keeping-the-cleanroom-clean->.
28. MDDI Online. Your Guide to Medical Device Cleanrooms, 5 Key Considerations [Internet]. [cité 2 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.mddionline.com/sterilization/your-guide-to-medical-device-cleanrooms-5-key-considerations>.
29. FDA. Guidance for Industry Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing - Current Good Manufacturing Practice [Internet]. [cité 13 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/71026/download>.

30. MDDI Online. Pain Points When Maintaining a Cleanroom [Internet]. [cité 2 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.mddionline.com/manufacturing/pain-points-when-maintaining-a-cleanroom>.
31. Adacap MI. Protocoles de réalisation des études de fumées [Document procuré en sept 2025 par Adacap MI, rue Gustave Eiffel, 10430 Rosières-près-Troyes].
32. EMA (European Medicines Agency). Good manufacturing practice [Internet]. [cité 16 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/compliance-research-development/good-manufacturing-practice>.
33. Steinborn L. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. In: GMP/ISO Quality Audit Manual for Healthcare Manufacturers and Their Suppliers, (Volume 2 - Regulations, Standards, and Guidelines). Etats-Unis: CRC Press; 2004. p. 257 316.

Table des abréviations

18-FDG : 18-Fluorodesoxyglucose

AMDEC : Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale du Médicament et des Produits de santé

APS : *Aseptic Process Simulation* ou Simulation de Procédé Aseptique

AQ : Assurance Qualité

ASNR : Agence de Sûreté Nucléaire et de Radioprotection

BPF : Bonne Pratiques de Fabrication

CAPA : Action corrective ou action préventive

CCS : Stratégie de contrôle de la contamination

CDU : Cahier des Charges de l'Utilisateur

CQ : Contrôle Qualité

EMA : Agence Européenne du Médicament

GED : Gestion électronique documentaire

HEPA : *High-Efficiency Particulate Air*

ICH : *International Council for Harmonization*

PIC/S : *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*

PUPSIT : *Pre-Use, Post Sterilization Integrity Testing* ou Test d'intégrité post
sterilisation avant utilisation

QAA : *Quality Assurance Agreement*

RABS : systèmes barrières à accès restreint

SUS : *Single-Use Unit* ou Système à usage unique

Sv : Sievert

SWOT : *Strenghts, Weaknessess, Opportunities, Treaths*

TEP : Tomographie par émission de positrons

VHP : *Vaporized Hydrogen Peroxide* ou Peroxyde d'Hydrogène Vaporisé

Table des figures

| | |
|--|-----------|
| <i>Figure 1 : Les trois règles de radioprotection [11].....</i> | <i>7</i> |
| <i>Figure 2 : Potentielles sources de contamination [8].....</i> | <i>15</i> |
| <i>Figure 3 : Isolateur déporté [19].....</i> | <i>30</i> |
| <i>Figure 4 : Isolateur de distribution plombé [20]</i> | <i>31</i> |
| <i>Figure 5 : Exemple d'utilisation d'un arbre des défaillances.....</i> | <i>34</i> |
| <i>Figure 6 : Schéma d'exemple de l'installation dans l'isolateur de préparation durant l'étude de fumées</i> | <i>56</i> |
| <i>Figure 7 : Schéma d'exemple de l'installation dans l'isolateur de distribution durant l'étude de fumées</i> | <i>59</i> |

Table des tableaux

| | |
|---|----|
| Tableau I : Catégorisation des travailleurs exposés aux rayonnements ionisants [12] | 8 |
| Tableau II : Domaine d'application des BPF pour la fabrication des médicaments radiopharmaceutiques TEP [13] | 10 |
| Tableau III : Concentration maximale autorisée de particules totales pour la classification [13] | 20 |
| Tableau IV : Limites de contaminations microbiologiques au cours de la qualification de la ZAC [13]..... | 21 |
| Tableau V: Concentration maximale autorisée de particules totales pour la surveillance [13]..... | 24 |
| Tableau VI : Limites maximales d'action pour la contamination par des particules viables [13] | 25 |
| Tableau VII : Exemple de table de score pour l'évaluation des risques | 35 |
| Tableau VIII : Exemple de l'utilisation de l'outil AMDEC pour un procédé de fabrication de médicaments radiopharmaceutiques | 36 |

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| INTRODUCTION..... | 1 |
| PARTIE 1 : CADRE REGLEMENTAIRE ET ENJEUX DE LA REVISION DE L'ANNEXE 1 DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION..... | 3 |
| 1. DEFINITIONS..... | 3 |
| 1.1. LES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION..... | 3 |
| 1.2. L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE..... | 3 |
| 1.3. LES MEDICAMENTS STERILES..... | 4 |
| 1.4. LES MEDICAMENTS RADIOPHARMACEUTIQUES..... | 5 |
| 1.5. RADIOACTIVITE ET RAYONNEMENTS IONISANTS :..... | 5 |
| 1.6. RADIOPROTECTION..... | 6 |
| 2. REGLEMENTATION DES MEDICAMENTS RADIOPHARMACEUTIQUES (TEP)..... | 8 |
| 3. FABRICATION DES MEDICAMENTS RADIOPHARMACEUTIQUES..... | 9 |
| 4. L'ANNEXE 1..... | 12 |
| 4.1. CONTEXTE REGLEMENTAIRE..... | 12 |
| 4.2. EVOLUTION DE L'ANNEXE 1..... | 13 |
| 4.2.1. CHAMP D'APPLICATION..... | 13 |
| 4.2.2. GESTION DU RISQUE QUALITE..... | 14 |
| 4.2.3. STRATEGIE DE CONTROLE DE LA CONTAMINATION OU CCS..... | 14 |
| 4.2.4. LOCAUX..... | 16 |
| 4.2.5. LES UTILITES..... | 21 |
| 4.2.6. LES EQUIPEMENTS..... | 22 |
| 4.2.7. SURVEILLANCE ENVIRONNEMENTALE..... | 23 |
| 4.2.8. LE PERSONNEL..... | 26 |
| 4.2.9. SIMULATION DE PROCEDE ASEPTIQUE (APS)..... | 26 |
| PARTIE 2 : ANALYSE DE LA STRATEGIE DE CONTROLE DE LA CONTAMINATION SUR UN SITE DE PRODUCTION RADIOPHARMACEUTIQUE..... | 29 |
| 1. CONTEXTE SPECIFIQUE DES RADIOPHARMACEUTIQUES..... | 29 |
| 1.1. INSTALLATIONS SPECIFIQUES AUX RADIOPHARMACEUTIQUES..... | 29 |
| 1.1.1. ISOLATEURS DE CLASSE A..... | 30 |
| 1.1.2. GANTS DES ISOLATEURS DE CLASSE A..... | 32 |
| 1.1.3. PINCES ET SOUFFLETS DES ISOLATEURS DE CLASSE A..... | 32 |
| 2. ANALYSE DES RISQUES DE CONTAMINATION AVEC UN ARBRE DES DEFAILLANCES..... | 33 |
| 3. ANALYSE DES MODES DE DEFAILLANCE, DE LEURS EFFETS ET DE LEUR CRITICITE (AMDEC)..... | 34 |
| 4. ECARTS A L'ANNEXE 1 RELEVES DANS LA CCS..... | 37 |
| 4.1. SURVEILLANCE DES PARAMETRES DE LA ZAC..... | 37 |
| 4.1.1. VISUALISATION DES FLUX D'AIR PAR ETUDES DE FUMEEES..... | 37 |
| 4.1.2. VERIFICATION DES PRESSIONS ET DES FILTRES HEPA..... | 37 |
| 4.1.3. OUVERTURE ALTERNEE DES SAS..... | 37 |
| 4.1.4. SURVEILLANCE DE L'HYGROMETRIE..... | 38 |
| 4.2. SURVEILLANCE DES UTILITES..... | 38 |
| 4.3. PROCESSUS DE DECONTAMINATION PAR VAPORISATION..... | 39 |
| 4.4. SURVEILLANCE DES PARTICULES NON VIABLES..... | 40 |
| 4.5. SURVEILLANCE MICROBIOLOGIQUE..... | 41 |
| 4.6. INSPECTION VISUELLE..... | 41 |
| 4.7. INTEGRITE DES GANTS DE CLASSE A..... | 42 |
| 4.8. INTEGRITE DU FILTRE TERMINAL..... | 42 |
| 4.9. EVALUATION DES SYSTEMES A USAGES UNIQUE (SUS)..... | 43 |
| 4.10. DOCUMENTATION ET FORMATION..... | 44 |
| 5. EVALUATION ET AMELIORATION CONTINUE DE LA CCS..... | 44 |
| 5.1. ANALYSE DU PROCESSUS DE LA CCS..... | 45 |
| 5.2. EVALUATION DE LA CCS AVEC L'OUTIL SWOT APPLIQUE A UN SITE DE PRODUCTION..... | 46 |
| PARTIE 3 : MISE EN CONFORMITE AVEC LES EXIGENCES DE L'ANNEXE 1 : CAS D'UNE REALISATION D'ETUDE DE FUMEEES..... | 50 |
| 1. CONTEXTE..... | 50 |

| | | |
|--------|--|-----------|
| 2. | ACTION CORRECTIVE OU PREVENTIVE (CAPA) | 50 |
| 2.1. | DEFINITION | 50 |
| 2.2. | ACTIONS PLANIFIEES | 51 |
| 2.2.1. | ANALYSE DE RISQUE | 51 |
| 2.2.2. | REVUE DES PROTOCOLES | 53 |
| 2.3. | REALISATION DE L'ETUDE DE FUMEEES DANS L'ISOLATEUR DE PREPARATION | 54 |
| 2.4. | REALISATION DE L'ETUDE DE FUMEEES DANS L'ISOLATEUR DE DISTRIBUTION | 56 |
| 2.5. | REVUE ET VALIDATION DES RESULTATS ET DES RAPPORTS..... | 59 |
| 2.6. | MISE A JOUR DOCUMENTAIRE ET TRAÇABILITE | 60 |
| 3. | RESULTATS DE L'ETUDE DE FUMEEES ET ANALYSE | 60 |
| | CONCLUSION | 62 |
| | BIBLIOGRAPHIE..... | 64 |
| | TABLE DES ABREVIATIONS | 68 |
| | TABLE DES FIGURES | 69 |
| | TABLE DES TABLEAUX | 70 |
| | TABLE DES MATIERES | 71 |

GOYEMIDE Bénédicte – Nouvelle exigences de l'Annexe 1 des BPF : enjeux pour la production et la qualité des produits radiopharmaceutiques

Thèse d'exercice : Pharmacie : Reims : 2025

RESUME

L'industrie radiopharmaceutique évolue constamment dans un environnement réglementaire aux exigences croissantes, générant des contraintes perpétuelles dans un contexte de production en flux tendu inhérent à la production des radiopharmaceutiques à courte demi-vie. Cette dynamique impose aux laboratoires fabricants un défi constant d'adaptation. Ce travail de thèse analyse les répercussions de la mise à jour de l'Annexe 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) sur la production et la qualité de ces derniers. Elle explore l'implémentation d'une Stratégie de Contrôle de la Contamination (CCS) et la qualification des équipements. Une analyse particulière est dédiée à la maîtrise microbiologique de l'environnement et à l'évaluation de l'intégrité des isolateurs de Classe A par le processus de « l'étude de fumées ». Celle-ci démontre la nécessité de ces ajustements techniques et organisationnels pour maintenir la conformité aux standards les plus élevés et garantir la sécurité des patients.

MOTS-CLES

- Radiopharmaceutiques
- Radioprotection
- Etudes de validation
- Management par la qualité
- Gestion du risque
- Contamination de médicament

JURY

Présidente : Mme. REFFUVEILLE Fany

Directrice : Dr. CORNELIS Akissi

Assesseur : Dr. BERQUET Inès