

LIONEL  
PELLETIER  
consultant senior  
chez Aktehom



© Aktehom

**ISO 14698 / OPUS 1** La nouvelle Annexe 1 des BPF a, entre autres, pour objectif de clarifier les exigences en matière de maîtrise des conditions environnementales pour la fabrication des médicaments stériles. Si la norme ISO 14644 est mentionnée pour la classification particulière des zones, il n'y a toujours pas de référence à l'ISO 14698, pourtant spécifique à la maîtrise de la biocontamination et critique pour la production des médicaments stériles. Cette norme peut aider à répondre aux exigences de la nouvelle Annexe 1.

## Une norme au secours de la nouvelle Annexe 1 des BPF

La norme ISO 14644 définit les moyens de maîtrise particulière de l'environnement des salles propres. Elle est mentionnée dans tous les textes réglementaires, ce qui lui confère un caractère opposable. Elle s'applique de façon systématique sur les zones de production en vue de leur classification.

La norme ISO14698, pendant de l'ISO 14644 pour la maîtrise de la biocontamination, est méconnue et n'est mentionnée nulle part au niveau des textes réglementaires. On aurait pu s'attendre à ce que cette norme soit appliquée pour prendre en compte les aspects microbiologiques des salles classées.

La nouvelle Annexe 1 relative aux Bonnes Pratiques de fabrication insiste sur l'emploi des analyses de risques pour garantir la prévention des produits de toute contamination microbologique, particulière et par des endotoxines.

La norme ISO 14698 requiert une analyse préliminaire des activités mises en œuvre dans les salles propres vis-à-vis des risques de contamination microbologique. Elle est dotée des outils pour répondre aux requis QRM énoncés dans cette nouvelle Annexe 1. C'est une aide, de notre point de vue, pour satisfaire les exigences microbiologiques attendues sur les zones de production. Elle peut permettre d'identifier les zones et opérations à risques à qualifier,

en vérifiant la non-atteinte des limites recommandées.

La norme préconise de mettre en place une surveillance au repos et un contrôle lors des phases d'activité. Pour ces dernières, l'Annexe 1 recommande des limites microbiologiques, mais ne fixe pas les critères microbiologiques au repos, a contrario de la contamination particulière. Faut-il comprendre qu'au repos, seules les limites particulières sont nécessaires pour classifier une zone ?

On ne peut évidemment pas faire un tel raccourci. L'identification de la contamination microbologique au repos reste importante car elle permet de connaître le niveau de contamination sous lequel on ne pourra jamais aller sans revoir la conception de la zone étudiée par la détermination de seuils d'alerte pour la contamination en activité.

Et peut-on considérer que respecter le niveau particulière au repos permet d'avoir un niveau microbologique acceptable ?

Aucune étude n'ayant montré de corrélation entre le nombre de particules inertes et le nombre de micro-organismes, on ne peut pas affirmer que le respect d'un niveau de contamination particulière défini permet de garantir un niveau de biocontamination acceptable. La surveillance de la contamination microbologique au repos est donc fondée.



© DR

La norme ISO 14698 fait appliquer tous les principes du QRM sur l'ensemble de l'atelier de fabrication, que ce soit en fin de construction, en qualification ou en surveillance de routine. Les tests préconisés sont à exécuter au repos comme en activité. L'ISO 14698 de 2003 est une norme en 2 parties. La partie 1 établit les principes et la méthodologie fondamentale d'un système formalisé pour l'évaluation et la maîtrise de la biocontamination. Elle spécifie les méthodes requises pour assurer une surveillance cohérente des zones à risque.

La partie 2 propose des méthodes d'évaluation des données microbiologiques et d'estimation des résultats obtenus par l'échantillonnage de particules viables dans des zones à risque.

L'ISO 14698 donne des requis pour l'élaboration d'un

programme de monitoring environnemental, mais pas de règles de classification formelle des zones comme pour l'ISO 14644. Le lien étroit avec l'activité ne permet pas l'application « aveugle » de règles prédéfinies. Néanmoins, les concepts de la norme appliqués à des outils *ad hoc* permettent une approche robuste, démontrant une analyse approfondie des procédés en place. L'utilisation combinée des deux normes permet de répondre aux exigences de l'Annexe 1. La norme ISO14698 souffre d'une méconnaissance liée au fait qu'elle n'est citée dans aucun texte. Si la norme ISO 14698 ne fait pas actuellement l'objet d'une révision, un projet d'une nouvelle norme EN 17141 a été récemment proposé pour une déclinaison européenne de ces principes. ■



Cet article est proposé par la société AKTEHOM, cabinet de conseil et d'expertise, qui accompagne les industriels de la pharmacie et des biotechnologies dans la maîtrise de leurs procédés de fabrication et dans la compréhension du produit et du procédé dans un objectif qualité permettant de garantir la sécurité du patient. AKTEHOM s'oriente depuis sa création dans l'apport de valeur ajoutée à ses clients pour leur permettre d'intégrer les évolutions techniques, réglementaires, scientifiques et humaines. [www.aktehom.com](http://www.aktehom.com)