

LIONEL
PELLETIER
consultant senior
chez Aktehom



© Aktehom

ISO 14698 / OPUS 2 Les normes ISO 14644 et ISO 14698 sont complémentaires pour la maîtrise des salles propres. Si la première traite spécifiquement de la contamination particulaire, la seconde apporte les éléments nécessaires à la mise sous contrôle de la biocontamination. En appliquant des outils *ad hoc* aux concepts préconisés, l'ISO 14698 permet d'appréhender avec pertinence la maîtrise de la contamination microbologique dans les zones à risques.

La maîtrise de la biocontamination par la connaissance de l'activité

La norme ISO14698 définit les principes et apporte un support méthodologique pour la maîtrise de la contamination au travers de l'évaluation des risques dans les différentes zones et de l'établissement d'un plan de surveillance sur la base de limites définies.

L'identification du risque et la définition des moyens de maîtrise

L'annexe 1 des BPF impose que la localisation et la fréquence des prélèvements s'appuient sur une évaluation du risque, basée sur la connaissance du produit et du procédé. En suivant les principes de la norme, l'identification des dangers potentiels s'effectue par une analyse de risque, à l'aide d'un outil type HACCP ou AMDEC, développé spécifiquement. Il s'agit d'analyser chaque zone en regard de l'activité qui y est réalisée. Pour chaque activité, on évaluera, à l'aide de critères pré-établis, la gravité d'une contamination, sur la base de son impact sur le produit et de sa probabilité d'occurrence. Les critères peuvent prendre en compte, par exemple, les flux personnels ou matériels, l'exposition du produit ou la conception de la zone. En accord avec les principes du QRM de l'ICH Q9, le produit de la gravité par la probabilité donnera un niveau de risque. L'effort de maîtrise de la contamination



© DR

peut alors être focalisé sur les éléments les plus à risques. La définition des zones à risques est affinée par l'application d'un maillage imaginaire permettant de quadriller en sous-sections les différentes salles propres. En prenant en compte les activités réalisées dans chaque sous-section, on peut déterminer les points de contrôle les plus pertinents et le type de contrôle à effectuer. C'est ici une grande différence avec la norme ISO 14644-1, pour laquelle la classification particulière impose un nombre minimal de points de prélèvements, répartis de façon homogène, à respecter selon la surface à analyser. Ici, l'évaluation du nombre de points de prélèvements est guidée par l'activité, et la fréquence de prélèvement est adaptée au niveau du risque. On ne cherche pas à contrôler la

biocontamination de manière uniforme sur l'ensemble de la zone, mais en regard de l'activité qui y est réalisée.

L'analyse de risque ainsi obtenue associe donc un risque à une sous-section d'une zone et permettra de déterminer, selon l'activité, le type de prélèvement à appliquer (prélèvement de surface, boîte de sédimentation ou aérobiocolléteur), sa localisation et la fréquence de prélèvement.

Les limites d'action et d'alerte

Des limites sont à définir pour assurer la maîtrise de la contamination. Le seuil d'action correspond à la limite qui, lorsqu'elle est dépassée, exige une intervention immédiate et une action corrective. On utilise en général les niveaux établis par l'annexe 1. Le seuil d'alerte, basé sur l'historique, est la limite

à partir de laquelle une dérive est probable. Elle nécessite une attention accrue du processus. La norme ISO 14698 introduit également la notion de niveau cible, niveau de qualité – fixé par l'utilisateur – qui vise à assurer et à maintenir des conditions normales de fonctionnement. Dans un environnement réglementé (GxP), ce niveau n'apporte pas une grande valeur ajoutée par rapport aux niveaux définis précédemment. Le plan de monitoring environnemental établi par l'analyse de risque s'appuie donc sur un rationnel fondé sur la connaissance produit/process pour piloter le contrôle de la biocontamination des zones.

Le système formalisé de maîtrise de la biocontamination est complété par la mise en place d'actions correctives (eg : modifications de la zone ou des pratiques) qui découlent de l'analyse de risque et des résultats du monitoring. Pour répondre aux exigences réglementaires de l'Annexe 1 sur la maîtrise de la contamination, la norme ISO 14698 doit évoluer, et gagner en pragmatisme, tout en gardant son lien avec l'activité, qui en fait sa force. Si le projet de révision aboutit, la norme, sans être trop directive, gagnera en visibilité et permettra à l'utilisateur d'être mieux guidé. Gageons qu'elle finira par être référencée par les instances réglementaires, à l'instar de l'ISO 14644. ■



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