

**SÉVERINE CHAUTARD**  
Senior consultant  
et spécialiste  
Produit/process  
Aktehom



**CLÉMENCE LAMBERT**  
Senior consultant  
et spécialiste  
Produit/process  
Aktehom



**CONTAMINATION CONTROL STRATEGY** Depuis le 25 août 2023, la nouvelle révision de l'Annexe 1 des GMP européennes impose aux industriels de la santé de nouvelles exigences pour réduire le risque de contamination microbienne, particulaire et pyrogène des produits stériles. Depuis quinze ans, de nouvelles technologies ont vu le jour et les procédés de fabrication aseptiques ont considérablement évolué. Cette mise à jour met l'accent sur les moyens à mettre en œuvre pour garantir la sécurité du produit dans une Contamination Control Strategy (CCS). Cet outil, partie intégrante du système qualité du site, formalise l'approche de maîtrise du risque du site et donne une vue holistique des moyens de mise sous contrôle de la contamination tout au long du processus de fabrication du produit. Cette CCS permet de justifier les choix de l'industriel et de prouver l'efficacité des mesures de surveillance déployées auprès des autorités de santé.

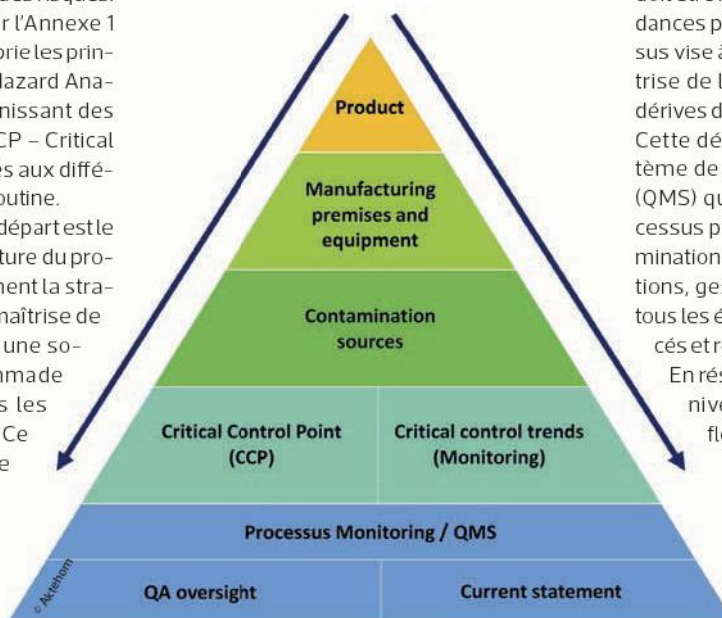
# Comment **formaliser** cet élément clé de la **nouvelle Annexe 1** ?

Pour aider les industriels dans l'élaboration de la CCS, il existe des publications traitant des principaux concepts et éléments que doit couvrir une CCS et présentant des trames de CCS. En pratique, il faut être vigilant lors de l'utilisation de ces trames pour ne pas tomber dans le piège d'une saisie trop chronophage à la rédaction et lors des mises à jour et évolutions du document. Chaque industriel doit construire sa structure de CCS, pour pouvoir expliquer simplement la cohérence de l'approche mise en place. L'idée principale de cet article est de proposer une méthodologie pour l'élaboration de la CCS, en appliquant l'un des principes fondamentaux de l'Annexe 1 : la rationalisation basée sur l'évaluation des risques. En effet, la définition donnée par l'Annexe 1 sous-entend que la CCS s'approprie les principes d'une approche HACCP (Hazard Analysis Critical Control Point) définissant des Points de Contrôle Critiques (CCP - Critical Control Points) qui seront vérifiés aux différentes étapes d'exploitation de routine. De notre point de vue, le point de départ est le produit considéré. L'utilisation future du produit et sa formulation conditionnent la stratégie à appliquer en termes de maîtrise de la contamination. Par exemple, une solution parentérale ou une pommade ophtalmique n'impliquent pas les mêmes mesures préventives. Ce postulat permet au fabricant de vérifier si le design des locaux (filtration de l'air, cascade de pression, flux de matériels et du personnel...), le procédé de fabrication et les

équipements de production répondent aux exigences du produit stérile. Une fois que les spécifications du produit sont définies, la connaissance du procédé doit permettre d'identifier les potentielles sources de contamination du produit. Les risques de contamination (humaine, matérielle, méthode...) et les types de contaminants du produit sont listés et évalués. Pour s'assurer que ce risque est maîtrisé, le questionnement doit conduire à l'identification des points de contrôle à mettre en place et à la définition de leurs spécifications. Par exemple, un produit fabriqué en conditions aseptiques peut être contaminé par

l'entrée de consommables dans l'environnement de classe A. Les désinfections manuelles, la vérification de l'intégrité des emballages de matériel « ready to use » sont des exemples de CCP associés à chacun des lots qui doivent être listés dans la CCS. Ces contrôles doivent être réalisés et tracés à chaque production. En complément, le suivi périodique de la qualification de l'autoclavage permettant la stérilisation du matériel entrant est un exemple de CCP couvrant une période de production. Il est vérifié et enregistré pour empêcher les dérives de l'équipement. Cette approche HACCP doit se faire pas à pas, sur chaque étape du procédé, pour avoir une vision globale et exhaustive des pratiques. Un système de surveillance de ces contrôles doit être mis en place, en établissant des tendances pour les CCP s'y prêtant. Ce processus vise à s'assurer en temps réel de la maîtrise de la contamination et à anticiper les dérives du procédé. Cette démarche est supportée par le système de management de la qualité du site (QMS) qui assure que l'ensemble des processus participant à la maîtrise de la contamination sont sous contrôle (flux des déviations, gestion des change control ...) et que tous les éléments de la CCS sont définis, tracés et revus. En résumé, la CCS est un outil à plusieurs niveaux, construit sur mesure qui reflète l'état actuel de la maîtrise de la contamination. En plus d'être un outil sujet à inspection, la CCS devrait être un outil maintenable, interactif, accessible à tous, initiateur de revue des CCP par l'Assurance Qualité.

**CONTAMINATION CONTROL STRATEGY (CCS)**



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)