



Flexibilité dans les tests de stérilité et gestion des risques de faux positifs

James Drinkwater, Bioquell Directeur Process et Conformité.

Les raisons et l'impact des faux positifs dans le process de test de stérilité.

Ce livre blanc présente les origines des faux positifs liés au process de test de stérilité. Il examine les causes potentielles de ce genre de résultat et propose des méthodes pour en atténuer les risques. Il comporte également un aperçu du rôle joué par la technologie de vapeur de peroxyde d'hydrogène dans le domaine des faux positifs, tout en précisant comment appliquer cette technologie pour les éliminer.

L'assurance de stérilité

L'assurance de stérilité commence au stade de conception du process. Sa bonne gestion est assurée, d'une part par un système de suivi pour détecter toute déviation par rapport à des types de risque prédéfinis.

D'autre part en appliquant des principes de qualité par conception appuyés par des mesures de contrôle avec évaluation des risques (communément appelés "attributs qualité critiques"). Il est important d'établir ces exigences dans le contexte de la gestion des risques qualité (GRQ), les tests de stérilité étant uniquement un contrôle final contre une contamination majeure. Un échec isolé au test de stérilité n'implique pas forcément la non stérilité du lot ni le besoin de rejeter celui-ci.

Les méthodes de test de stérilité sont utiles pour détecter une contamination majeure au niveau d'un lot. Elles sont toutefois d'une portée analytique et statistique limitée dans la détection de contamination de lots de niveau très faible. La contamination de produits individuels est éventuellement due à une déviation du contrôle de contamination lors du traitement aseptique. Le test de stérilité CQ qui sert à la libération des lots ne fournit qu'une faible part des informations nécessaires pour juger de la stérilité d'un lot (en présumant une préparation aseptique sans stérilisation terminale).

Avec le développement de médicaments et de produits thérapeutiques dont le profil biologique proscrit la stérilisation terminale, les besoins de process aseptiques sont en progression, le contrôle de contamination biologique et le test de stérilité jouant chacun un rôle dans la libération des lots.

Des échecs de tests de stérilité dans la libération des lots représentent un risque important pour la chaîne logistique médicamenteuse (risque patient) et un risque d'exploitation (stock bloqué ou perdu). Par ailleurs l'impact pour l'image industrielle peut s'avérer dévastateur. Un besoin accru de suivi et de prévention de faux positifs est nécessaire face à de tels risques. Il existe de nombreuses étapes de traitement d'échantillons entre celle du point de préparation (étape critique) et celle d'incubation en laboratoire microbiologique. Ces échantillons sont exposés pendant le parcours à une contamination biologique, qui pourrait se manifester par une croissance positive, avec le rejet potentiel du lot.

Le défi du laboratoire microbiologique consiste à gérer le process de stérilité avec des échantillons dont la présentation finale, la taille individuelle et le volume du lot sont variables. Les échantillons de test ont besoin d'être adaptés à un système de test de stérilité. Ils doivent également être prélevés de l'environnement du process sous forme de cartouche à filtration par membrane avec milieu de croissance nécessitant l'incubation.

Dans les deux cas il y a un risque de création de faux positifs dans l'environnement du process ou pendant le passage à travers les raccordements aseptiques si l'environnement de test de stérilité a été altéré, par exemple contaminé lors des procédures de transfert de matériel.

Risques potentiels à l'origine de faux positifs dans les résultats de tests de stérilité

Voici une liste de quelques domaines de risque potentiel pouvant produire des résultats faux positifs de test de stérilité :

- Etat aseptique de la zone process du test de stérilité compromis à n'importe quelle étape du process par l'opérateur, dû notamment au caractère fastidieux de certains traitements, avec des actions maintes fois répétées.
- Etat aseptique de la zone process du test de stérilité compromis par une mauvaise ergonomie, avec une manipulation erronée due à une posture incorrecte.
- Défaillance dans la création d'un environnement aseptique avant l'assemblage aseptique et le branchement du système de test/échantillons. Ceci est dû typiquement à l'absence d'un process de bio-décontamination.
 - Mauvaise bio-décontamination de matériels de test et d'échantillons produit avant l'introduction dans l'environnement de test. Ceci permet la pénétration éventuelle de contaminants dans l'environnement de test du process.
- Capacité de la technologie barrière à exclure toute contamination biologique surestimée. Ceci peut vouloir dire un manque de technique aseptique efficace dans les connexions aseptiques et lors des transferts aseptiques.
- Mauvaise bio-décontamination du raccord d'écoulement dans le socle de la barrière. Ceci est dû à une contamination éventuelle des gants lors de l'assemblage aseptique, avec un transfert de contamination biologique à d'autres connexions aseptiques critiques.
- Fermetures non étanches lors de la préparation de la désinfection de transfert, compromettant ainsi la stérilité des échantillons avant le début du test.
- Les interventions d'échantillonnage environnemental (EM) sont susceptibles de compromettre la zone du process aseptique si celle-ci ne fait pas partie de la conception du système. Elles risquent de promouvoir une mauvaise technique ou être à l'origine d'un libre accès à la zone du process. Par ailleurs, la récupération d'échantillons de contrôle doit être sécurisée, sans faciliter une contamination biologique lors de leur prélèvement ou du transfert au laboratoire de test. Les boîtes Pétri EM et les échantillons de tests de stérilité avec filtration par membrane sont typiquement soumis à une incubation simultanée.

Atténuation des risques de faux positifs lors des résultats de tests de stérilité

L'utilisation de la technologie de séparation par barrière (isolateurs), avec opération à système fermé et transfert de matériels, est un point de départ préalable pour l'atténuation des risques de contamination biologique dans le process de test de stérilité.

Tout matériel introduit dans la zone de process de test de stérilité sera obligatoirement soumis à une procédure de désinfection rigoureuse et validée. Un process de désinfection pleinement automatisé (par ex. à vapeur de peroxyde d'hydrogène) est préconisé pour obtenir une fiabilité et une répétabilité optimale.

Le flux du process et la conception ergonomique de l'isolateur doivent faciliter une bonne technique aseptique lors des connexions et des transferts d'échantillons / milieu de croissance pendant le process. Par ailleurs la gestion des déchets ne doit pas nuire à la zone du process stérile ni aux produits stériles.

Les process de bio-décontamination, le contrôle de l'environnement des tests de stérilité, les opérations de process de test de stérilité et les compatibilités du process seront régulés et suivis, avec alertes en cas de déviation de conditions / paramètres prédéfinis. Le suivi en temps réel sert à renforcer la gestion des risques, permettant la suspension du test (échantillons non exposés aux risques) pendant l'examen d'une déviation environnementale.

Autres risques susceptibles de donner des résultats faux positifs potentiels

- Le process de bio-décontamination peut éventuellement compromettre les matériels de test. Il est primordial d'éviter la contamination par un désinfectant chimique, qui suscite l'inactivation de la contamination biologique dans le produit lors du process de test de stérilité et avant incubation des échantillons de test de filtration par membrane.
- Une mauvaise fermeture des joints permet éventuellement le mélange du désinfectant avec le produit et l'inactivation de micro-organismes avant le test de stérilité. Ce phénomène peut se détecter notamment si le produit est exposé au process très efficace de bio-décontamination par vapeur de peroxyde d'hydrogène lors d'une étape de transfert.
- Il y aura éventuellement l'inactivation d'une contamination biologique présente sur l'indicateur biologique (IB) avant incubation si les IB de l'environnement présentent une couche de condensation exposée à la vapeur de peroxyde d'hydrogène lors d'une désinfection pendant transfert.

Atténuation des risques de faux positifs lors d'un test de stérilité

L'étanchéité des fermetures est essentielle à une étape de bio-décontamination efficace avant introduction dans la zone process de test de stérilité. La présence de fermetures intégrales permettrait l'élimination d'une inactivation de contamination biologique avant le test de stérilité (évitant ainsi un résultat faux positif).

Les matériels de test, telles que les cartouches de filtration à membrane, le produit et les éprouvettes de milieu de croissance doivent être validés afin de démontrer l'absence du produit de désinfection (par ex. peroxyde d'hydrogène) dans sa forme active.

Cela pourrait impacter la fertilité du milieu de culture et sa capacité à favoriser la croissance microbienne. Des résidus de peroxyde d'hydrogène sur la membrane du filtre provoqueraient éventuellement l'inactivation des micro-organismes avant leur suspension en milieu de culture et incubation ultérieure. Ceci pourrait donner lieu à des résultats faux positifs de test de stérilité.

Résumé

La gestion des faux positifs dans les tests de stérilité est d'une importance critique. Elle sert à atténuer les risques dans la chaîne logistique médicamenteuse (risque patient) et à réduire les risques pour l'industriel.

Le besoin d'une approche intégrant les risques dans la conception du process, les tests de stérilité et le transfert de matière dans la zone du process de test de stérilité (où il y a un gros risque de transfert de contamination biologique) se fait clairement sentir.

La mise en œuvre de la technologie de séparation par barrière avec des process de bio-décontamination rapide pour la désinfection des matériels de test, présente un équilibre optimal entre la gestion des risques de faux positifs et des opérations de process efficaces.

Décharge: Bioquell SAS et ses filiales, distributeurs, agents ou licenciés (ensemble 'Bioquell') recommandent que ses clients s'assurent que le niveau requis de bio-décontamination est atteint en utilisant des indicateurs biologiques standard comme des spores *Ceobacillus stearothermophilus* 6-log; et les technologies Bioquell, soumises au développement de cycle approprié, sont conçues pour pouvoir fournir de tels niveaux de bio-désactivation. Utilisez les systèmes VPH Bioquell en toute sécurité. Prenez connaissance des informations d'utilisation avant toute utilisation.

Bioquell est un nom de marque déposé de Bioquell UK Ltd.
© Bioquell UK Ltd (2016). Tous droits réservés

E: info@bioquell.fr
W: www.bioquell.com

LS001-MKT-021 Rev 1

Bioquell UK
T: +44 (0)1264 835 835

Bioquell USA
T: +1 (215) 682 0225

Bioquell Ireland
T: +353 (0)61 603 622

Bioquell Asia Pacific
T: +65 6592 5145

Bioquell France
T: +33 (0)1 43 78 15 94

Bioquell China
T: +86 755 8631 0348

