



**Conseil  
Supérieur de la Santé**

**QUALIFICATION DES SALLES PROPRES  
ET MONITORING DES PROCESSUS ASEPTIQUES  
DANS LES BANQUES DE MATÉRIEL CORPOREL  
HUMAIN, LES STRUCTURES INTERMÉDIAIRES ET  
LES ÉTABLISSEMENTS DE PRODUCTION.**

RÉVISION DES RECOMMANDATIONS EN MATIÈRE DE VALIDATION ET DE CONTRÔLE  
DE L'ENVIRONNEMENT AU SEIN DES BANQUES ET STRUCTURES INTERMÉDIAIRES  
DE MATÉRIEL CORPOREL HUMAIN (8699, 2012)

**SEPTEMBRE 2018  
CSS N° 9453**



**.be**

## DROITS D'AUTEUR

Service public Fédéral de la Santé publique, de la Sécurité  
de la Chaîne alimentaire et de l'Environnement

### **Conseil Supérieur de la Santé**

Place Victor Horta 40 bte 10  
B-1060 Bruxelles

Tél.: 02/524 97 97

E-mail: [info.hgr-css@health.belgium.be](mailto:info.hgr-css@health.belgium.be)

Tous droits d'auteur réservés.

Veillez citer cette publication de la façon suivante:

Conseil Supérieur de la Santé. Qualification des salles propres et monitoring des processus aseptiques dans les banques de matériel corporel humain, les structures intermédiaires et les établissements de production. Révision des recommandations en matière de validation et de contrôle de l'environnement au sein des banques et structures intermédiaires de matériel corporel humain (8699, 2012). Bruxelles: CSS; 2018. Avis n° 9453.

La version intégrale de l'avis peut être téléchargés à partir de la page web: [www.css-hgr.be](http://www.css-hgr.be)

Cette publication ne peut être vendue



## **AVIS DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 9453**

### **Qualification des salles propres et monitoring des processus aseptiques dans les banques de matériel corporel humain, les structures intermédiaires et les établissements de production.**

Révision des recommandations en matière de validation et de contrôle de l'environnement au sein des banques et structures intermédiaires de matériel corporel humain (8699, 2012)

In this scientific advisory report on public health policy, the Superior Health Council of Belgium issues recommendations on qualification of cleanrooms and monitoring of aseptic processes for tissues establishment.

Version validée par le Collège de  
Septembre 2018<sup>1</sup>

## **I INTRODUCTION**

Conformément à l'Arrêté Royal (AR) du 28 septembre 2009 fixant les normes de qualité et de sécurité pour le don, le prélèvement, l'obtention, le contrôle, le traitement, le stockage et la distribution de matériel corporel humain (AR, 2009), les banques de matériel corporel humain (MCH), les structures intermédiaires et les établissements de production doivent disposer d'installations adaptées – salles propres – pour le traitement du MCH. Avant la mise en service ou à la suite de travaux, le bon fonctionnement des salles propres doit être démontré grâce à l'exécution de tests de classification et de qualification.

Afin de limiter autant que possible le risque de contamination microbiologique, notamment de contamination croisée, pendant la production des MCH, des processus aseptiques doivent être mis en œuvre en fonction du type de MCH et de l'application chez l'être humain. L'efficacité de ces processus aseptiques doit être surveillée entre autre par l'évaluation des particules et du nombre d'unités formant colonies (UFC) constaté dans l'air, sur les surfaces, les consommables, les appareils, les vêtements et/ou les empreintes digitales. Les différents contrôles sont établis sur base de l'analyse de risques.

L'avis CSS 8699 relatif aux recommandations en matière de validation et de contrôle de l'environnement au sein des banques de MCH, les structures intermédiaires et les établissements de production date de 2012. À la suite de l'obtention de nouvelles informations, de l'apparition de nouvelles technologies et de l'évolution des exigences, ainsi que la révision de la norme internationale pour la classification et le contrôle des salles propres (NBN EN ISO 14644-1 en 2), le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) a décidé de revoir l'avis CSS 8699.

<sup>1</sup> Le Conseil se réserve le droit de pouvoir apporter, à tout moment, des corrections typographiques mineures à ce document. Par contre, les corrections de sens sont d'office reprises dans un erratum et donnent lieu à une nouvelle version de l'avis.

Dans le cadre de l'évaluation de l'avis CSS 8699, les problèmes suivants ont été identifiés et ont été pris en compte dans le présent avis :

- L'avis CSS 8699 se limitait à la classification et au contrôle de l'environnement et n'apportait aucun conseil concernant le contrôle des processus de production aseptiques :
  - Le matériel source (MCH) est limité et il existe une grande variabilité intrinsèque entre les matériels sources ;
  - Pour certains types de MCH, le matériel source est contaminé avant ou lors du prélèvement ;
  - La production des MCH s'effectue souvent à petite échelle ;
  - Il existe une grande diversité des processus de production aseptiques au sein de différents types de banques de MCH ;
  - Les processus de production aseptiques comportent souvent de nombreuses opérations manuelles ;
  - Tous les processus de prélèvement et de production ne peuvent pas être effectués de manière aseptique.
  
- Harmonisation avec les concepts de gestion des risques ;
  
- La terminologie utilisée dans l'avis CSS 8699 n'était pas toujours univoque ;
  
- Une nouvelle version des normes internationales NBN EN ISO14644-1 et 2 a été publiée en 2016 et enrichie de nouvelles informations et techniques dans le cadre de la classification et du contrôle des salles propres à l'aide de compteurs de particules.

## II CONCLUSION

En 2014, 8,5 % de toutes les réactions indésirables graves recensées en Europe à la suite de la transplantation de MCH étaient imputables à des infections, principalement des contaminations avec des bactéries et des champignons. La prévention des infections consécutives à la transplantation de MCH est un important défi que doivent relever les banques de MCH, les structures intermédiaires et les établissements de production. Il convient sur ce plan de tenir compte de 4 risques majeurs de contamination :

- Le risque de contamination du MCH durant le prélèvement (type d'environnement où le prélèvement est effectué, durée d'exposition du MCH à l'environnement direct, pathologie sous-jacente chez le donneur, etc.) ;
- Le risque de contamination du MCH durant le traitement (classe de propreté de la salle blanche où le traitement est effectué, durée d'exposition du MCH à l'environnement direct, nombre de manipulations critiques exécutées, type de traitement, etc.) ;
- Le risque de contamination croisée avec un autre MCH (efficacité de la procédure de nettoyage et de désinfection appliquée, type de MCH, donneurs infectieux, instruments ou consommables contaminés, etc.) ;
- Le risque d'infections post-opératoires durant la transplantation ou l'administration du MCH chez le patient (statut immunitaire du patient, forme d'administration, site d'administration, etc.).

Conformément aux législations européenne et belge, les banques de MCH, les structures intermédiaires et les établissements de production doivent disposer d'infrastructures adaptées – « salles propres » – pour maîtriser les risques de contamination durant le traitement du MCH.

Le CSS recommande de déterminer la qualité de l'air appropriée de ces salles propres à l'aide d'une analyse des risques documentée prenant en compte l'ensemble des risques potentiels de contamination par l'environnement direct et le processus de production et répondant au moins à la classe de propreté minimale telle que définie dans l'AR de 2009. Afin d'assurer la qualification des salles propres, il convient d'élaborer un plan directeur de validation déterminant les tests de qualification à réaliser ou à répéter, les moments où ceux-ci doivent être réalisés ou répétés, ainsi que l'état de fonctionnement dans lequel ils doivent être réalisés ou répétés.

Par ailleurs, le CSS préconise la mise sur pied d'un programme de monitoring permettant de déceler les évolutions des tendances de la contamination microbiologique au cours du processus de production aseptique et d'adopter les mesures correctrices en temps opportun. Le programme de monitoring doit identifier, contrôler et suivre les points critiques du processus de production aseptique, identifiés sur la base d'une analyse des risques documentée. Les valeurs d'alertes et de seuils doivent être spécifiées par salle propre contrôlée, par état de fonctionnement et par processus aseptique.

## Mots clés et MeSH *descriptor terms*<sup>2</sup>

MeSH terms*	Keywords	Sleutelwoorden	Mots clés	Schlüsselwörter
Tissue banks	Tissue establishments	Weefselbanken	Banques de tissus	Gewebebanken
Environment, controlled	Controlled environment, Clean room	Gecontroleerde omgeving Cleanroom	Environnement contrôlé Salle propre	Kontrollierte Umgebung Reinraum
Environmental monitoring	Environmental monitoring	Controle van de omgeving	Contrôle de l'environnement	Überwachung der Umgebung
Air quality, Indoor	Air quality	Luchtqualiteit	Qualité de l'air	Luftqualität
Environmental microbiology	Environmental microbiology	Omgevingsmicrobiologie	Microbiologie environnementale	Mikrobiologie der Umgebung
Colony Count, Microbial	Colony forming unit	Kolonievormende eenheid	Unité formant colonie	Koloniebildende Einheit
Particulate Matter (Count)	Particle count	Deeltjestelling	Comptage particulaire	Teilchenzählung

MeSH (Medical Subject Headings) is the NLM (National Library of Medicine) controlled vocabulary thesaurus used for indexing articles for PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>.

### III METHODOLOGIE

Après analyse de la demande, le Collège et le président du groupe de travail ont identifié les expertises nécessaires. Sur cette base, un groupe de travail *ad hoc* a été constitué avec des expertises en banking de cellules et de tissus, thérapie cellulaire, microbiologie clinique et pharmaceutique, pharmacie industrielle et en présence de représentants de l'autorité compétente (AFMPS<sup>3</sup>). Les experts de ce groupe ont rempli une déclaration générale et *ad hoc* d'intérêts et la Commission de Déontologie a évalué le risque potentiel de conflits d'intérêts.

L'avis est basé sur une revue de la littérature scientifique, publiée à la fois dans des journaux scientifiques et des rapports d'organisations nationales et internationales compétentes en la matière (*peer-reviewed*), ainsi que sur l'opinion des experts.

Après approbation de l'avis par le groupe de travail et par le groupe de travail permanent en charge du domaine « Cellules, tissus et organes d'origine humaine et animale », le Collège a validé l'avis en dernier ressort.

<sup>2</sup> Le Conseil tient à préciser que les termes MeSH et mots-clés sont utilisés à des fins de référencement et de définition aisé du scope de l'avis. Pour de plus amples informations, voir le chapitre « méthodologie ».

<sup>3</sup> AFMPS : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé

## IV ELABORATION ET ARGUMENTATION

### Liste des abréviations utilisées à adapter

AFMPS	Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé
AR	Arrêté royal
CE	Communauté européenne
COV	Composés organiques volatils
CSS	Conseil Supérieur de la Santé
EN	<i>European norm</i>
EU GMP	<i>European Union's good manufacturing practice</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FIV	Fécondation <i>in vitro</i>
FMEA	<i>Failure mode and effects analysis</i>
FTA	<i>Fault tree analysis</i>
GMP	<i>Good manufacturing practice</i>
GTP	<i>Good tissue practice</i>
HACCP	<i>Hazard analysis and critical control points</i>
HEPA	<i>High-efficiency particulate air</i>
HVAC	<i>Heating, ventilation, and air conditioning</i>
ICSI	Injection intracytoplasmique de sperme
IEC	<i>International Electrotechnical Commission</i>
ISO	<i>International Organization for Standardization</i>
MCH	Matériel corporel humain
NBN	<i>National Bureau for Normalisation</i>
PIC/S	<i>Pharmaceutical inspection co-operation scheme</i>
PMA	Procréation médicalement assistée
TSA	<i>Tryptic soy agar</i>
UE	Union Européenne
UFC	Unité formant colonie
ULPA	<i>Ultra-low particulate air</i>
USP	<i>United States Pharmacopeia</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

## 1 Définitions

Aseptique : Un état de contrôle obtenu en utilisant un environnement de travail aseptique et en réalisant les activités de façon telle qu'une contamination microbiologique du produit stérile exposé est exclue (EU GMP, annexe 1, 2018 - consultation publique).

Classification : Méthode d'évaluation du niveau de propreté d'une salle propre, d'une zone propre (NBN EN ISO 14644-1, 2015).

Contamination : Tout contact indésirable du MCH, du produit intermédiaire, du produit fini avec des micro-organismes ou des impuretés chimiques, ou encore avec un matériel étranger au cours de la production, de l'échantillonnage, de l'emballage ou du reconditionnement, du stockage ou du transport (WHO, annexe 5, 2011).

Contamination croisée : Contamination du MCH, du produit intermédiaire ou du produit fini obtenu avec un autre MCH, produit intermédiaire ou produit fini pendant la production (WHO, annexe 5, 2011).

État d'occupation au repos : Condition dans laquelle la salle propre ou la zone propre est achevée, et les équipements sont installés et en fonctionnement selon un mode convenu, mais hors présence des personnes (NBN EN ISO 14644-1, 2015).

État d'occupation en activité : Condition convenue dans laquelle la salle propre et les postes de sécurité microbiologique fonctionnent selon le mode prescrit avec l'équipement en fonctionnement ainsi qu'avec l'effectif spécifié présent (NBN EN ISO 14644-1, 2015).

Hotte à flux laminaire dans laquelle la concentration en nombre des particules viables et non viables en suspension dans l'air est maîtrisée et classée, et qui est construite et utilisée de façon à minimiser l'introduction, la production et de la rétention des particules à l'intérieur de la pièce.

Monitoring : Observation au moyen de mesures réalisées selon une méthode définie et un plan destinée à démontrer le bon fonctionnement d'une installation ou d'un processus. Le monitoring peut être réalisé de manière continue, séquentielle ou périodique. Les informations générées peuvent être utilisées pour constater des tendances et soutenir les processus (NBN EN ISO 14644-2, 2015).

Niveau d'action : Niveau d'un paramètre défini par l'utilisateur qui, s'il est dépassé, nécessite une intervention immédiate, y compris la recherche de la cause et une action corrective (NBN EN ISO 14644-2, 2015).

Niveau d'alerte : Niveau défini par l'utilisateur d'un paramètre fournissant un avertissement rapide en cas de dérive des conditions normales. En cas de dépassement, il convient de renforcer la surveillance ou d'engager une action corrective (ISO 14644-2, 2015).

Qualification : Processus consistant à déterminer si une entité – activité ou processus, produit, organisme, ou toute combinaison de cet ensemble – est capable de satisfaire aux exigences spécifiées (NBN EN ISO 14644-6, 2007).



Salle propre : Salle dans laquelle la concentration en nombre des particules en suspension dans l'air est maîtrisée et classée, et qui est construite et utilisée de façon à minimiser l'introduction, la production et de la rétention des particules à l'intérieur de la pièce (NBN EN ISO 14644-1, 2015).

Système fermé : Système où le produit ou le matériel n'est pas exposé à l'environnement de production (WHO, annexe 2, 2011). Les tubes/tubulures qui ne sont pas assemblé(e)s avant la stérilisation doivent être conçu(e)s pour être raccordé(e)s de manière aseptique, par exemple par des raccordements aseptiques intrinsèques ou des systèmes de fusion (EU GMP, annexe 1, 2018 - consultation publique).

## **2 Contamination microbiologique des MCH**

La contamination microbiologique de tissus et de cellules transplantés chez l'être humain peut entraîner le développement de maladies graves, une hospitalisation prolongée, voire le décès du patient. Auparavant, on parlait du principe que les greffes de tissus et cellules contaminées sur le plan microbiologique restaient limitées à quelques cas individuels. Divers cas documentés, dont l'issue a parfois été fatale, ont porté l'attention sur ce problème (Eastlund T, 2006; Hinsenkamp M et al., 2011 ; Wang et al., 2007).

Depuis 2008, les pays membres de l'union européenne (UE), la Norvège et le Liechtenstein se sont engagés à signaler les incidents et les réactions indésirables graves à la commission chargée d'établir un rapport annuel de biovigilance (EC, 2016). En 2014, 1.165.510 unités de tissus et de cellules ont été distribuées dans l'UE, en Norvège et au Liechtenstein. Par ailleurs, 333.523 patients ont subi des transplantations de tissus et/ou de cellules. Au total, 190 réactions indésirables graves ont été signalées, parmi lesquelles 109 cas concernaient des tissus non reproducteurs et 81 cas concernaient des tissus reproducteurs. 20 % des réactions indésirables graves concernant des tissus non reproducteurs étaient imputables à des infections, principalement des contaminations avec des bactéries et des champignons.

Ces chiffres se situent dans le même ordre de grandeur (1,4/100.000) que ceux rapportés par Wang aux États-Unis pour la période 2001-2004 (Wang et al., 2007). Les deux rapports n'ont toutefois pas permis de déterminer la source de la contamination microbienne.

La plupart des réactions indésirables graves relatifs à des tissus reproducteurs concernent des maladies génétiques. Il est important de noter que 15 états membres sur un total de 27 pays participants n'ont signalé aucune réaction indésirable grave.

Par ailleurs, en 2014, les 551 incidents indésirables graves signalés étaient principalement imputables à des erreurs humaines (48 %).

### **2.1 Sources de contamination: le matériel source**

Le MCH proprement dit, à partir duquel les tissus et les cellules sont préparés, constitue une source importante de contamination microbiologique. Le pourcentage d'organes infectés pendant le prélèvement oscille entre 2,2 % et 84 % (Carroll et al., 1992; Lakey et al., 1995; Lehec et al., 2009; Scharp et al., 1992; Zibari et al., 2000). La peau est colonisée en

permanence par des micro-organismes (Pirnay et al., 2012) et le degré de contamination des tissus du système moteur prélevés oscille entre 8,6 % et 50 % (Barbour & King, 2003; Deijkers et al., 1997; Forsell & Liesman, 2000; Ibrahim et al., 2004). De même, plus de 90 % des échantillons de sperme sont contaminés lors du prélèvement (Nicholson et al., 2000 ; Toth & Lesser 1981; Masfari et al., 1986; Steyaert et al., 2000).

Dans le cadre de la procréation médicalement assistée, une contamination microbiologique dans les gouttes de culture est rare, mais n'est pas exclue. Une contamination microbiologique des gouttes de culture n'a été constatée que lors d'une fécondation *in vitro* (FIV) et non après une injection intra-cytoplasmique du sperme (ICSI). Ces infections étaient principalement causées par *E. coli* résistant ou *Candida spp.* en provenance du vagin (Kastrop P, 2007). Lorsque de telles infections sont identifiées, les embryons ne sont généralement pas réimplantés dans l'utérus.

## 2.2 Sources de contamination : manipulation du MCH et l'opérateur

Diverses études ont démontré que le nombre d'échantillons de moelle osseuse et de cornée présentant une contamination microbienne était supérieur après la préparation par rapport au nombre d'échantillons contaminés initialement constatés immédiatement après le prélèvement (Brothers et al., 2017; Prince et al., 1995; Schwella et al., 1998; Vanneaux et al., 2007). Ceci peut s'expliquer par le grand nombre d'interventions manuelles au cours des processus de transformation des tissus et des cellules. Il ressort notamment d'études que la moitié des germes retrouvés sur les surfaces des environnements contrôlés appartiennent à la flore cutanée humaine normale (Cobo & Concha, 2007; Favero et al., 1966; Guns et al., 2012; Herlong et al., 2008). L'étude Cobo (2007) a démontré que l'application correcte ou non des techniques aseptiques et le nombre d'interventions manuelles (Akers & Agalloco, 2005) entraînaient de gros risques de contamination. Cependant, ce risque diminue si les techniques aseptiques sont réalisées dans une salle propre (Stucki et al., 2009, Akers & Agalloco, 2005).

## 2.3 L'environnement (air, surfaces) en tant que source de contamination

Jusqu'à présent, seul un nombre limité de rapports a été publié permettant d'attribuer la source de contamination à l'environnement dans lequel le traitement des tissus et cellules s'est déroulé.

- Arnow (1991) a rapporté que, sur une période de 3 mois, 2 patients avaient été contaminés par *Aspergillus fumigatus* après avoir reçu des *lymphokine-activated killer cells* d'origine autologue. L'étude a montré que la contamination provenait d'une hotte à flux laminaire et d'un incubateur contaminés.
- Ritter (2003) a constaté une diminution significative du nombre de greffes de cellules souches de sang périphérique contaminées (3,6 % à 0,8 %) lorsque le traitement s'effectue dans un environnement de salle propre (GMP<sup>4</sup> classe A et B) plutôt que simplement dans une hotte à flux laminaire (GMP classe A) dans un environnement de laboratoire non qualifié ( $p < 0,0001$ ).
- Klykens (2013) a constaté qu'un environnement d'arrière-fond de GMP classe B avait un impact positif sur la contamination de surface des armoires de sécurité à flux laminaire par rapport à un environnement d'arrière-fond de classe D. Le nombre de géloses de contact contaminées dans les armoires de sécurité à flux laminaire passait de 5,6 % dans un arrière-fond de GMP classe D à 1,8 % avec un arrière-fond de GMP classe B.

<sup>4</sup> Good manufacturing practice

### 3 Cadre juridique

Afin de garantir des normes de qualité et de sécurité de haut niveau pour les cellules et tissus humains au sein de la Communauté Européenne (CE), le Parlement et le Conseil européen ont, en 2004, implémenté une directive relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution de tissus et cellules humains (2004/23/CE). En exécution de la directive 2004/23/CE, 2 directives sœurs ont été promulguées dont la directive 2006/86/CE en ce qui concerne les exigences de traçabilité, la notification des incidents indésirables graves et certaines exigences techniques relatives à la codification, à la transformation, à la conservation, au stockage et à la distribution de tissus et cellules d'origine humaine. Cette directive stipule que la qualité de l'air durant la transformation des tissus et cellules est très importante pour limiter le risque de contamination de ceux-ci.

Le 19 décembre 2008, la directive européenne 2004/23/CE a été transposée en droit belge par la loi relative à l'obtention et à l'utilisation de MCH destiné à des applications médicales humaines ou à des fins de recherche scientifique. Les prescriptions techniques relatives notamment aux bâtiments et aux installations telles que décrites dans la directive 2006/86/CE sont détaillées à l'annexe VII de l'AR du 28 septembre 2009 fixant les normes de qualité et de sécurité pour le don, le prélèvement, l'obtention, le contrôle, le traitement, le stockage et la distribution de MCH auxquelles les banques de MCH, les structures intermédiaires de MCH et les établissements de production doivent répondre.

En règle générale, l'AR stipule que, si les tissus et cellules sont exposés, durant la transformation, à l'environnement direct et ne sont ensuite pas soumis à une inactivation microbienne, l'air doit être d'une qualité telle que le nombre de particules et la numération des colonies microbiennes dans l'environnement direct de travail satisfont à une classe A GMP telle que décrite à l'annexe 1 de EU GMP (2008) et dans la directive 2003/94/CE de la commission.

Des conditions environnementales moins strictes concernant les bonnes pratiques de fabrication de la classe A peuvent être acceptables, pour autant que les conditions suivantes soient remplies :

- un procédé validé d'inactivation microbienne ou de stérilisation finale est utilisé ;
- il est démontré que l'exposition à un environnement de classe A a un effet néfaste sur les propriétés requises du MCH concerné ;
- il est démontré que le mode et la voie d'application du MCH au receveur comportent un risque de transmission d'une infection bactérienne ou mycosique au receveur sensiblement inférieur à celui présenté par une transplantation de MCH ;
- il n'est pas possible techniquement d'exécuter le processus requis dans un environnement de classe A des GMP, par exemple en raison de la nécessité de disposer, dans la zone de traitement direct, d'un équipement spécifique qui n'est pas pleinement compatible avec la classe A.

L'environnement en arrière-fond doit, quant à lui, être au moins équivalent à la classe D des GMP en ce qui concerne les nombres de particules et d'UFC. Pour les valves cardiaques, les vaisseaux et les greffes de l'appareil locomoteur, il est exigé que l'environnement d'arrière-fond corresponde au moins à la classe C des GMP. Une exception est autorisée dans le cas

de l'utilisation d'un système fermé fonctionnel pour la production du MCH. Le cas échéant, un environnement d'arrière-fond correspondant au moins à la classe D des GMP suffit. Pour les gamètes, la classe D est suffisante.

Conformément à l'AR fixant les normes de qualité et de sécurité, les banques de MCH, les structures intermédiaires et les établissements de production doivent classifier et contrôler l'environnement (AR, 2009). La qualité de l'air doit être contrôlée en y évaluant le nombre de particules et des UFC, conformément aux classifications des GMP décrites dans la version actuelle de l'annexe 1 des GMP de l'UE (EU GMP, annexe 1, 2018 – Public Consultation ; EU GMP, bijlage 1, 2008).

#### **4 Qualification des salles propres**

Les banques de MCH, les structures intermédiaires et les établissements de production établissent un master plan de validation qui stipule quels tests de qualification sont à effectuer et à quelle fréquence.

##### **4.1 Classification des salles propres**

Les banques de MCH, les structures intermédiaires et les établissements de production doivent définir la qualité de l'air appropriée de l'environnement de production et de l'arrière-fond, et ce, en fonction du type de MCH, du processus de production aseptique et de l'application du MCH chez l'humain, qui doit au moins répondre à la classe de propreté minimale telle que définie dans l'AR (AR, 2009). La qualité de l'air appropriée peut être déterminée à l'aide d'une analyse des risques documentée prenant en compte l'ensemble des risques potentiels de contamination par l'environnement direct et le processus de production. Le projet *Euro Good Tissue Practice* (GTP) fournit une technique d'analyse des risques simple pour déterminer la qualité de l'air appropriée pour l'environnement d'arrière-fond (Euro-GTP, 2007). D'autres systèmes existent tels que la norme NBN EN 31010 (*Risk management – Risk assessment techniques*).

La directive relative aux GMP de l'UE stipule que la classification des salles propres doit être conforme à la directive NBN EN ISO 14644-1. L'établissement définit et documente, préalablement à la classification, les classes de pureté de l'air attendues, préétablies sous la dénomination « GMP de l'UE classe X » et l'état d'occupation pendant les tests de classification comme « au repos » ou « en activité » (cf. tableau 1).

**Tableau 1 : Nombre maximum de particules autorisé durant la classification  
(EU GMP, annexe 1, 2018 – Consultation publique)**

Classe	Nombre maximum autorisé de particules par m <sup>3</sup> égales ou supérieures à 0,5 µm		
	Au repos	En activité	Classification ISO en activité/ au repos
A	3.520	3.520	5/5
B	3.520	352.000	5/7
C	352.000	3.520.000	7/8
D	3.520.000	Non spécifié*	8

\*Si c'est d'application, la banque de MCH doit spécifier ces propres limites sur base d'une analyse de risque ou de données historiques.

La classification de la salle propre au repos et en activité se rapporte à un processus de qualification formelle par le biais duquel l'établissement démontre que la qualité de l'air répond à la classe de propreté de l'air préétablie.

Les résultats des mesures « au repos » constituent une mesure de la qualité de la propreté de l'air dans l'environnement concerné.

Les résultats des mesures « en activité » constituent une indication de la contamination produite par les opérateurs, les appareils et les accessoires et de la capacité de l'installation de traitement de l'air à assainir le local concerné de manière adéquate. Lors de la classification en situation d'activité, il est préférable de simuler les processus, car cela permet d'éviter que le produit de départ contaminé ne puisse biaiser les résultats des mesures. Il faut également tenir compte des facteurs de risque potentiels d'une classification en conditions réelles. La classification de la propreté de l'air de l'environnement de production et de l'arrière-fond ne peut à aucun moment mettre en péril la qualité et la sécurité des MCH.

#### *4.1.1 Nombre de points d'échantillonnage*

Le nombre minimum de points d'échantillonnage pour la classification de la qualité de l'air dans les salles propres est déterminé par une classification initiale comme prescrit dans la NBN EN ISO 14644-1 (2015) et dépend de la surface de l'espace à tester exprimée en m<sup>2</sup> (cf. tableau 2). Les points minimums doivent être répartis équitablement dans l'environnement à tester. Lors de la re-classification les endroits peuvent être déterminés sur base d'une analyse de risque documentée.

**Tableau 2 : Nombre de points d'échantillonnage en fonction de la surface de la salle propre (NBN EN ISO 14644-1)**

Table A.1 — Sampling locations related to cleanroom area

Area of cleanroom (m <sup>2</sup> ) less than or equal to	Minimum number of sampling locations to be tested (N <sub>i</sub> )
2	1
4	2
6	3
8	4
10	5
24	6
28	7
32	8
36	9
52	10
56	11
64	12
68	13
72	14
76	15
104	16
108	17
116	18
148	19
156	20
192	21
232	22
276	23
352	24
436	25
636	26
1 000	27
> 1 000	See Formula (A.1)

NOTE 1 If the considered area falls between two values in the table, the greater of the two should be selected.

NOTE 2 In the case of unidirectional airflow, the area may be considered as the cross section of the moving air perpendicular to the direction of the airflow. In all other cases the area may be considered as the horizontal plan area of the cleanroom or clean zone.

« La classification et l'interprétation des résultats des tests, doivent être effectuées conformément à la méthode de référence, décrite à l'annexe 1 de la norme NBN EN ISO 14644-1:2015, norme officiellement enregistrée et homologuée ».

#### 4.1.2 Volume minimum et durée de la mesure

La NBN EN ISO 14644-1 (2015) stipule que, pour la classification de l'environnement, un volume d'air doit être mesuré dans lequel au moins 20 particules sont détectées. La norme spécifie en outre qu'au moins 2 L d'air doivent être mesurés durant 1 minute minimum. Le volume d'air à mesurer peut être calculé sur base de la formule ci-dessous où C représente le nombre maximum de particules autorisé  $\geq 0,5 \mu\text{m}$  (NBN EN ISO 14644-1, 2015 ; EU GMP, annexe 1, 2018 – Consultation publique).

$$V = \frac{20}{C} \times 1.000$$

### 4.1.3 Fréquence

La classification des salles propres est indispensable :

- préalablement à la mise en service,
- après un réaménagement ou une extension des infrastructures, si les adaptations affectent la pureté de l'air,
- après modification significative du plan de base de l'installation *Heating, ventilation, and air conditioning* (HVAC),
- lors du changement des filtres *High-efficiency particulate air* (HEPA) ou du *Ultra-low particulate air* (ULPA),
- minimum une fois tous les 12 mois (PIC/S<sup>5</sup> PE 010-4).

La classification et l'interprétation des résultats des tests doivent être effectuées conformément à la méthode de référence décrite à l'annexe 1 de la norme NBN EN ISO 14644-1:2015.

## 4.2 Autres qualifications

### 4.2.1 Généralités

Conformément à l'AR fixant les normes de qualité et de sécurité, les banques de MCH, les structures intermédiaires et les établissements de production doivent identifier et valider tous les équipements et infrastructures techniques essentiels, notamment les salles propres (AR, 2009). La qualification des salles propres est nécessaire pour vérifier qu'elles répondent aux caractéristiques de performances opérationnelles préétablies, notamment la température, l'humidité relative, la concentration en composés organiques volatils (COV) si d'application, la pression différentielle, le nombre de renouvellements d'air, la vitesse du flux d'air laminaire, l'intégrité des filtres (HEPA ou ULPA), la durée de décontamination (*recovery*), le profil et la direction du flux d'air, etc.

L'établissement spécifie préalablement les critères d'acceptation des tests de qualification pour les caractéristiques de performances concernées de la salle propre en fonction de la classe de propreté de l'air préétablie, de la conception de la salle propre et de l'état d'occupation. Le tableau 4 reprend à titre indicatif les normes et les spécifications recommandées.

La charge microbienne de l'environnement de production et de l'arrière-fond en activité doit être déterminée dans le cadre de la qualification (cf. tableau 3).

---

<sup>5</sup> *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*

**Tableau 3 : Limites recommandées en matière de contamination microbiologique durant l'activité**

Classe	Echantillon d'air UFC/m <sup>3</sup>	Plaques de sédimentation (diamètre 90 mm) UFC/4 heures*	Plaques de contact (diamètre 55 mm) UFC/plaque
A**	1	1	1
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

\*Si, en fonction du processus, les plaques sont exposées moins de 4h, les limites recommandées peuvent être utilisées sans nouveau calcul. Après 4h, les plaques doivent être remplacées.

\*\* Pour l'environnement de production de classe A, aucun UFC n'est attendu. Toute croissance donne lieu à une analyse formelle de la cause.

La norme NBN EN ISO 14644-3:2005 décrit les méthodes de qualifications facultatives, la méthode d'exécution et le mode d'établissement des rapports relatifs aux résultats des tests.

**Tableau 4 : tests de qualification facultatifs**

Test	Spécifications
Température	Étalonnage des capteurs de température. La température ciblée se situe entre 18°C et 24°C, car des températures plus élevées peuvent favoriser la croissance des microorganismes. Une température plus élevée est généralement recherchée dans le cadre de la PMA <sup>6</sup> .
Humidité relative	Étalonnage des capteurs d'humidité relative. Le niveau d'humidité relative ciblé est situé entre 30 et 65 % pour lutter contre les effets électrostatiques et la croissance des micro-organismes.
Concentration en COV	Détermination de la concentration en COV dans les salles propres pour la PMA. Cette concentration doit être la plus faible possible.
Pression différentielle	L'objectif est d'obtenir une pression différentielle d'au moins 5 Pa à 20 Pa (NBN EN ISO 14644-4, 2001) et de préférence entre 10 et 15 Pa (EU GMP, annexe 1, 2008) entre des salles propres de classe différente qui sont reliées entre elles. Ceci afin d'éviter des courants transversaux imprévus dus à des turbulences lors de l'ouverture des portes.
Vitesses du flux d'air passant par des filtres	Vitesse moyenne du flux d'air passant par des filtres et nombre total de renouvellements de l'air par heure.
Vitesse du flux d'air laminaire	La vitesse moyenne du flux d'air laminaire doit être d'au moins 0,2 m/s afin de pouvoir éviter les obstacles ou les turbulences (NBN EN ISO 14644-4, 2001). Aucune règle ne s'applique pour les postes de sécurité microbiologique.
Test de fuites des filtres	Tests d'intégrité HEPA et ULPA.
Délai de récupération	Le temps nécessaire pour revenir à la classification préétablie après la génération de particules.
Profil de flux d'air	Un profil du flux d'air de la salle propre peut être établi à l'aide de tests de fumée afin de rechercher les emplacements où le flux d'air est perturbé.
Direction du flux d'air	Des tests à l'aide d'un ballon permettent d'analyser la direction du flux d'air, ainsi que les endroits où l'air stagne ou est perturbé.

<sup>6</sup> PMA : Procréation médicalement assistée



#### 4.2.2 Fréquence

La fréquence de la qualification doit être définie et documentée par les banques de MCH, les structures intermédiaires et établissements de production guidé par une analyse de risque documentée. La fréquence dépend notamment de la classe de propreté de l'air, de la conception de la salle propre et de l'état d'occupation. Une qualification des salles propres doit au minimum avoir lieu :

- préalablement à la mise en service,
- après un réaménagement ou une extension des infrastructures, si les adaptations affectent la pureté de l'air,
- après modification significative du plan de base de l'installation HVAC,
- lors du changement des filtres HEPA ou du ULPA.

Une analyse des tendances des données de monitoring, les modifications du processus et les incidents imprévus peuvent donner lieu à une répétition des tests de qualification définis ou à une adaptation de la fréquence de la qualification. Par exemple :

- lorsque les niveaux d'alerte et d'action sont systématiquement dépassés,
- après fermeture prolongée des activités,
- après détection de micro-organismes pathogènes dans des environnements critiques,
- après modification d'un processus ayant un impact sur l'environnement de la salle propre,
- après constatation de résultats inhabituels lors du monitoring,
- après modification de la méthode de nettoyage et de désinfection,
- après des incidents imprévus ayant pu entraîner une biocontamination.

## 5 Monitoring

### 5.1 Choix de la méthode de test

Le monitoring se distingue de la classification et de la qualification dans le sens où elle intervient de manière régulière dans le but de déceler les évolutions des tendances de la contamination microbiologique au cours du processus de production aseptique (Sandle, 2006). Les valeurs obtenues fournissent des informations concernant la construction physique de la salle propre, les performances du système de traitement d'air ou système HVAC, du processus de production aseptique, des opérateurs et des processus de nettoyage et de décontamination.

La contamination potentielle du matériel source ou la présence d'équipements provoquant des perturbations telles que des microscopes ne doit pas constituer un frein à la mise en œuvre d'un programme de monitoring. L'objectif du programme de monitoring est de déceler tous les risques potentiels de contamination secondaire pendant le processus de production à l'aide d'une analyse des risques documentée, puis de surveiller les étapes ou les emplacements critiques identifiés en se fondant sur les caractéristiques de performances, notamment la quantité de particules dans l'air, le nombre d'UFC, etc.

Les résultats de classification, de qualification, de media filtres et les résultats de validation du processus de production aseptique peuvent fournir des informations importantes et sont

de préférence repris dans l'analyse des risques documentée. La CEI<sup>7</sup>/ISO 31010 décrit une liste exhaustive des techniques d'analyse des risques qui peuvent être appliquées, avec les avantages et les inconvénients de chacune d'entre elles. La liste indicative des techniques d'analyse des risques ci-dessous est régulièrement utilisée dans le cadre du monitoring des salles propres et des processus de production aseptique :

- Méthode Akers-Agalloco spécifiquement conçue pour évaluer et optimiser les risques liés aux processus aseptiques,
- Méthode qui aide à identifier les points critiques dans les processus aseptiques (*Hazard Analysis Critical Control Points*, HACCP),
- Méthode permettant d'attribuer un score de risque aux différentes étapes du processus; (*Failure Mode Effect Analysis*, FMEA/FMECA),
- Méthode qui aide à établir les causes d'un incident - Analyse par arbre de défaillance (*Fault Tree Analysis*, FTA).

L'analyse des risques documentée permet de déterminer les étapes critiques et les endroits du processus aseptique, ainsi que la fréquence d'application et le type de test de monitoring les mieux adaptés afin de déceler les contaminations :

- Mesure du nombre de particules  $\geq 0,5\mu\text{m}$  et  $\geq 5,0\mu\text{m}$  (NBN EN ISO 14644-2),
- Mesure du nombre d'UFC dans un échantillon d'air (NBN EN ISO 14698-1),
- Mesure du taux de sédimentation des UFC (NBN EN ISO 14698-1),
- Mesure du nombre d'UFC sur les surfaces (NBN EN ISO 14698-1),
- Mesure du nombre d'UFC sur les gants (EU GMP),
- Mesure des différences de pression (NBN EN ISO 14644-2).

## 5.2 Niveaux d'alertes et d'action

Dans le cadre du monitoring des salles propres, les banques de MCH, les structures intermédiaires et les établissements de production doivent déterminer les niveaux d'alerte et les niveaux d'action pour chaque salle propre contrôlée et chaque état d'occupation.

Ces limites sont déterminées et modifiées après concertation avec une équipe multidisciplinaire (personnes impliquées dans le processus aseptique et le fonctionnement des salles propres) sur base des tendances constatées durant la qualification et le monitoring périodique des salles propres.

Les limites recommandées pour le monitoring du nombre total de particules dans l'air et le nombre d'UFC dans l'air, sur les surfaces, les habits et les extrémités des doigts sont repris dans les tableaux 5 et 6.

---

<sup>7</sup> IEC : *International Electrotechnical Commission*

**Tableau 5 : Limites recommandées de la concentration en particules dans l'air lors du monitoring (particules viables et non viables)**

Classe	Limites recommandées pour les particules $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Limites recommandées pour les particules $\geq 5,0 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	En activité	Au repos	En activité	Au repos
A	3.520	3.520	20	20
B	352.000	3.520	2.900	29
C	3.520.000	352.000	29.000	2.900
D	Limite basée sur l'analyse de risque	3.520.000	Limite basée sur l'analyse de risques	29.000

\*Au repos : Les mesures sont réalisées peu de temps après l'achèvement du programme de nettoyage et de désinfection, hors présence de personnel.

**Tableau 6 : Limites recommandées pour la contamination microbiologiques en activité lors du monitoring**

Classe	Echantillon d'air UFC/m <sup>3</sup>	Plaque de sédimentation Ø 90mm UFC/4h*	Plaque de contact Ø 55mm UFC/plaque	Empreinte des deux mains UFC/gant
A**	1	1	1	1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

\*Si, en fonction du processus, les plaques sont exposées moins de 4h, les limites recommandées peuvent être utilisées sans nouveau calcul. Après 4h, les plaques doivent être remplacées.

\*\* Pour l'environnement de production de classe A, aucun UFC n'est attendu. Toute croissance donne lieu à une analyse formelle de la cause.

### 5.3 Fréquence et nombre de points d'échantillonnage

La fréquence et le nombre de points d'échantillonnage est notamment fonction du type de MCH, du niveau de contamination du matériel source, de la classe de la pureté de l'air de l'environnement de production et de son arrière-fond, de l'état d'occupation, des équipements, des produits de consommation et de l'organisation du processus de production aseptique.

Les banques de MCH, les structures intermédiaires et les établissements de production qui ne disposent pas encore des résultats du contrôle microbiologique du produit final avant la transplantation doivent en tenir compte lors de la détermination de la fréquence du monitoring. A cet instant, les tendances affichées par le monitoring constituent la seule indication que la salle propre et le processus aseptique sont sous contrôle.

**Tableau 7** : Fréquences de monitoring préconisées (PIC/S PE 010-4)

	<b>Environnement de préparation</b>	<b>Environnement de l'arrière-fond</b>
Pression différentielle entre les salles	Avant le début d'une séance de préparations, généralement tous les jours, de préférence en continu.	Avant le début d'une séance de préparations, généralement tous les jours, de préférence en continu.
Particules	Trimestriellement en activité	Trimestriellement en activité.
Plaques de sédimentation	Chaque séance de préparations.	Hebdomadairement en activité.
Empreintes digitales	A l'issue de chaque séance de préparations.	A l'issue de chaque séance de préparations.
Géloses de contact/écouvillons	Hebdomadairement en activité.	Mensuellement en activité.
Échantillonneur d'air	Trimestriellement en activité.	Trimestriellement en activité.

Les fréquences recommandées sont des fréquences indicatives qui peuvent être utilisées pour lancer un programme de monitoring. Une analyse des risques documentée, fonction du type de MCH et du mode d'application, et les tendances des résultats de monitoring permettent de déterminer s'il convient d'adapter la fréquence du monitoring

## **6 Méthodes tests**

### 6.1 Comptage des particules

#### 6.1.1 *Appareil*

Les compteurs de particules déterminent le nombre et la concentration de particules dans l'air. Ils détectent sans aucune distinction les particules viables et non viables. Le choix d'un compteur de particules doit se faire compte tenu du débit d'air de l'appareil en fonction du temps de collecte de l'échantillon d'air. Un choix peut donc s'opérer entre des appareils de mesures à main, portatifs et continus. Les compteurs de particules doivent être calibrés chaque année (NBN EN ISO 21501-4, 2007).

#### 6.1.2 *Mesure*

Le volume minimal de l'échantillon d'air et la durée de la mesure dépendent de l'objectif visé : classification ou monitoring.

#### Classification

La NBN EN ISO 14644-1 stipule que, pour la classification de l'environnement, un volume d'air doit être mesuré dans lequel au moins 20 particules sont détectées. La norme spécifie en outre qu'au moins 2 L d'air doivent être mesurés durant 1 minute minimum. Le volume d'air à mesurer peut être calculé sur base de la formule ci-dessous où C représente le nombre maximum de particules autorisé, spécifié pour la taille des particules les plus grandes de la classe concernée.

$$V = \frac{20}{C} \times 1.000$$

La tête de la sonde isocinétique doit être positionnée en direction du flux laminaire. En cas de flux d'air à turbulence, la tête de la sonde doit être positionnée verticalement vers le haut. Le compteur particulaire doit être en position basse pour faciliter la descente des particules par gravitation. La tubulure reliant la tête de la sonde et le compteur doit être la plus courte possible, sans courbures.

### Monitoring

Si le test de monitoring est mis en place afin de mesurer un « instantané » dans un environnement d'arrière-fond, un appareil portable avec un débit de 25, 50 ou 100 l/minute est le plus souvent privilégié. Le cas échéant, le volume défini pour l'échantillon d'air dépend du degré de contamination escompté de l'emplacement de mesure et de la durée de la mesure.

Si le test de contrôle est mis en place afin de procéder au contrôle du processus de production aseptique en activité, un échantillonneur d'air à flux continu à bas débit est le plus souvent privilégié. Dans ce type de circonstances précis, le degré de contamination escompté est très bas (GMP classe A).

#### 6.1.3 *Interprétation*

Dans le cadre de la classification des salles propres, toutes les valeurs individuelles de chaque point d'échantillonnage doivent se situer dans les limites de la classe GMP dans laquelle le local est classifié.

Dans le cadre du contrôle, chaque banque de MCH doit déterminer niveaux d'alerte et des niveaux d'action par environnement maîtrisé. Ces limites peuvent être déterminées et modifiées sur base des tendances constatées durant la qualification et la surveillance périodique des locaux et après concertation avec une équipe multidisciplinaire.

#### 6.2 Plaques de sédimentation

##### 6.2.1 *Généralités*

Friberg (1999a ; 1999b) a constaté que la contamination de surface des patients, des plaies et du matériel chirurgical dans une salle d'opération est fortement corrélée au degré de contamination de l'environnement immédiat. Cette relation n'a pas été établie lorsqu'on a fait usage d'un échantillonneur d'air (Friberg et al., 1999a). Whyte (1996) est parvenu à une conclusion similaire dans un environnement de production pharmaceutique. Il a constaté que l'utilisation de plaques de sédimentation constituait la meilleure méthode pour quantifier une contamination microbiologique potentielle dans les systèmes de remplissage.

##### 6.2.2 *Mesure*

Pour la détermination du nombre d'UFC par sédimentation, il est fait usage de milieux de culture stériles (Ø 90 mm). Les milieux de culture sont exposés durant la période du processus aseptique à l'environnement. Le taux de contamination est exprimé en UFC/durée d'exposition/milieu de culture (Ø 90 mm) (EU GMP, 2008; FDA, 2004; USP, 2010; WHO, 2011).

Les milieux de culture exposés plus de 2 heures à des flux laminaires et turbulents provoquent jusqu'à plus de 10 % de perte de poids de l'agar (Guns et al., 2012) et une perte en viabilité des micro-organismes de 8 % (Deschenes, 2008). Si, en fonction du processus, les plaques sont exposées moins de 4h, les limites recommandées peuvent être utilisées sans nouveau calcul. Après 4h, les plaques doivent être remplacées (Tableau 6).

### 6.2.3 Milieu de culture

La NBN EN ISO 14698-1 (2003) recommande l'utilisation d'un milieu de culture non sélectif pour le dépistage d'une biocontamination dans les salles propres. L'utilisation éventuelle de milieux de culture sélectifs pour les levures et les champignons fait l'objet d'un débat depuis de longues années parmi les microbiologistes pharmaceutiques (Clontz, 2009). L'USP<sup>8</sup> a accepté la *Tryptic Soy Agar* (TSA) comme milieu de culture pour le dépistage et la quantification de la plupart des germes environnementaux dans les salles propres et ce tant pour les bactéries que pour les levures et les champignons. Des milieux de culture alternatifs sont également autorisés pour autant qu'il puisse être prouvé qu'ils satisfont à l'objectif fixé.

### 6.2.4 Culture

Les conditions de culture idéales dépendent du type de micro-organismes : de 30 à 35 °C pour les bactéries pendant 2 à 5 jours et de 20 à 25 °C pour les levures/champignons pendant 5 à 7 jours (NBN EN ISO 14698-1:2003; FDA, 2001; FDA, 2004; Clontz, 2009). Si l'on souhaite limiter le nombre de milieux de culture, l'une des méthodes acceptées consiste à procéder à une culture échelonnée d'une durée de 5 à 7 jours au cours desquels les milieux de culture sont incubés à une température de 20 à 25° pendant quelques jours et à une température de 30 à 35° pendant quelques jours (Guns et al., 2012; Herlong et al., 2008; Moldenhauer, 2005; WHO, 2011). La séquence inversée est aussi acceptable.

### 6.2.5 Interprétation

Les limites telles que spécifiées dans EU GMP annexe 1 concernent les limites recommandées en situation d'activité. Si, en fonction du processus, les plaques sont exposées moins de 4h, les limites recommandées peuvent être utilisées sans nouveau calcul.

Dans le cadre de la qualification et du monitoring, les résultats doivent être évalués comme décrit dans la NBN EN ISO 14698-2 et EU GMP, annexe 1 :

- en fonction du type de germe (modification dans le type de flore ou le nombre enregistré d'UFC),
- en fonction des niveaux d'alerte et d'action établies (un nombre croissant de dépassements des niveaux d'alerte et d'action ou un dépassement continu des niveaux d'alerte),
- en fonction du nombre d'échantillons et des points d'échantillonnage,
- en fonction des méthodes de détection,
- en tenant compte du processus de nettoyage et de désinfection (dépassement ponctuel des niveaux d'alerte et d'action suite à une maintenance préventive planifiée),
- en effectuant le suivi des tendances et écarts (dépassements régulièrement récurrents avec la même cause).

---

<sup>8</sup> *United States Pharmacopeia*

Des micro-organismes détectés durant le monitoring dans une zone de classe A ou B sont de préférence identifiés jusqu'au niveau de l'espèce, ainsi que leur impact potentiel sur les cellules et tissus.

### 6.3 Géloses de contact

#### 6.3.1 *Mesure*

Pour le dépistage du nombre d'UFC sur des surfaces, on utilise de manière standard des géloses de contact stériles ( $\varnothing$  55 mm) associées à un milieu de culture. Les géloses de contact sont pressées légèrement durant quelques secondes sur la surface. Le taux de contamination est exprimé en UFC/plaque ( $\varnothing$  55 mm) (EU, 2008; FDA, 2001; FDA, 2004; USP, 2010).

En cas de surfaces inégales, on peut envisager de passer à la méthode par écouvillonnage où une surface de 24 à 30 cm<sup>2</sup> est grattée. L'écouvillon est ensuite placé dans un tampon stérile de volume connu dont 0,1 ml est ensemencé sur un milieu de culture (USP, 2010). La reproductibilité de cette méthode est très limitée.

#### 6.3.2 *Milieu de culture*

On peut opter pour un milieu identique à celui examiné sous le point 6.2.3. additionné par des agents inhibant les résidus de désinfectants utilisés dans la salle propre concernée. Jusqu'à présent, aucun agent neutralisant disponible dans le commerce ne permet de neutraliser tous les types de désinfectant. Les fournisseurs utilisent fréquemment un mélange d'agents neutralisants de composition et concentration variables ce qui rend toute comparaison quasi impossible. Sutton (2002) a mis en contact 6 milieux de culture contenant différents mélanges d'agents neutralisants avec 13 biocides disponibles dans le commerce. Aucun des milieux de culture ne s'est ensuite avéré adéquat pour faire croître tous les micro-organismes prescrits à l'index. Le choix des agents neutralisants doit s'effectuer en fonction du désinfectant utilisé.

#### 6.3.3 *Culture*

Voir point 6.2.4.

#### 6.3.4 *Interprétation*

Voir point 6.2.5.

### 6.4 Echantillonneur d'air

#### 6.4.1 *Appareil*

La détermination du nombre d'UFC par la collecte d'un échantillon d'air au moyen d'un échantillonneur d'air est proposée, tant par la pharmacopée américaine (USP), EU GMP que la cGMP (FDA, 2001), comme méthode de référence pour la qualification et le monitoring de la pollution microbiologique aéroportée dans les salles propres. De grandes différences sont toutefois constatées au niveau de l'efficacité de la collecte entre les différents échantillonneurs d'air disponibles sur le marché (Bonadonna & Marconi, 1994; Gangneux et al., 2006; Lee K, 2004; Ljungqvist & Reinmuller 2000; Pasquarella et al., 2000; Shintani et al., 2004; Whyte et

al., 2007; Yao & Mainelis, 2006). Ces différences sont dues à la technologie utilisée au niveau de l'appareil. La protection du potentiel de croissance et de l'intégrité biologique des micro-organismes après l'impact sur le milieu de culture est cruciale. Le nombre de bactéries simples, d'un diamètre de 0,5 à 1,0 µm est surtout sous-estimé (Yao & Mainelis, 2006). Compte tenu du fait qu'un tiers des particules viables produites par les opérateurs sont inférieures à 2,1 µm (Ljungqvist & Reinmuller, 2007), la préférence doit être accordée à des échantillonneurs d'air présentant un diamètre « cut-off » le plus petit possible ( $d_{50}$ ). Ces valeurs « cut-off » peuvent être remises par le fournisseur de l'appareil.

Certains fournisseurs d'échantillonneurs d'air proposent des têtes de prélèvement dotées de différentes perforations et/ou d'un diamètre de perforation différent. Le cas échéant, le fournisseur doit remettre un tableau de correction.

#### 6.4.2 *Mesure*

L'utilisation d'un échantillonneur d'air microbiologique a une incidence directe sur l'environnement de mesure en raison de la présence physique et de l'aspiration d'échantillons d'air à un débit de 28 à 100 l/min (Pasquarella et al., 2000). Il est particulièrement difficile de garantir la stérilisation d'un échantillonneur d'air portable. Compte tenu du risque de contamination représenté par un échantillonneur d'air à haut volume portable, son utilisation est déconseillée pour le contrôle des processus de production aseptiques. À ce titre, un échantillonneur d'air distant peut constituer une solution.

Le volume minimal de l'échantillon d'air et la durée de la mesure dépendent de l'objectif visé par le test de contrôle. Si le test de contrôle est mis en place afin de mesurer un enregistrement instantané dans un arrière-fond, un échantillonneur d'air portable à haut volume avec un débit de 100 l/min et une vitesse d'impact de <20 m/sec est le plus souvent privilégié. Le cas échéant, le volume défini pour l'échantillon d'air dépend du degré de contamination escompté de l'emplacement de mesure. D'une part, il est préférable de mesurer un volume le plus grand possible afin de garantir un échantillon d'air représentatif et d'autre part, le résultat de mesure doit être inférieur à 100 UFC par plaque afin d'éviter les erreurs de comptage.

Si le test de contrôle est mis en place afin de procéder au contrôle du processus de production aseptique, un échantillonneur d'air à flux continu à bas débit (de 25 à 50 l/minute) est le plus souvent privilégié. Dans ce type de circonstances précis, le degré de contamination escompté est très bas (GMP classe A). Dans le cadre de ce test, le facteur restrictif est le degré de dessèchement du milieu nutritif en cas de mesures prolongées.

#### 6.4.3 *Milieu de culture et culture*

Voir points 6.2.3. et 6.2.4.

#### 6.4.4 *Interprétation*

Voir 6.2.5.



## V REFERENCES

- Akers J, Agalloco J. Risk analysis for aseptic processing: The Akers-Agalloco method. *Pharm Technol* 2005; 29(11):74-88.
- Arnow PM, Houchins SG, Richards JM, Chudy R. *Aspergillus fumigatus* contamination of lymphokine-activated killer cells infused into cancer patients. *J Clin Microbiol* 1991;29(5):1038-41.
- Barbour SA, King W. The safe and effective use of allograft tissue--an update. *Am J Sports Med* 2003;31(5):791-7.
- Brothers KM, Shanks RM, Hurlbert S. Temperature-dependent risk factors and antifungal supplementation of optisol-gentamicin and streptomycin. *JAMA Ophthalmol* 2017;135(11):1184-90.
- Bonadonna L, Marconi A. A comparison of two air samplers for covery of indoor bioaerosols. *Aerobiologia* 1994;10(2):153-6.
- Carroll PB, Ricordi C, Fontes P, Rilo HR, Phipps J, Tzakis AG, et al. Microbiologic surveillance as part of human islet transplantation: results of the first 26 patients. *Transplant Proc* 1992;24(6):2798-9.
- Clontz L. Microbial limit and bioburden tests. Validation approaches and global requirements. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press - Taylor & Francis Group, 2009.
- Cobo F, Concha A. Environmental microbial contamination in a stem cell bank. *Lett Appl Microbiol* 2007;44(4):379-86.
- CSS – Conseil Supérieur de la Santé. Recommandations en matière de validation et de contrôle de l'environnement au sein des banques et structures intermédiaires de matériel corporel humain. Bruxelles: CSS; 2012. Avis n° 8699.
- Deijkers RL, Bloem RM, Petit PL, Brand R, Vehmeyer SB, Veen MR. Contamination of bone allografts: analysis of incidence and predisposing factors. *J Bone Joint Surg Br* 1997;79(1):161-6.
- Deschenes PD. Viable environmental microbiological monitoring. In: Agalloco J, Carleton FJ, eds. *Validation of pharmaceutical processes*. New York: Informa Healthcare 2008. p.357-69.
- Eastlund T. Bacterial infection transmitted by human tissue allograft transplantation. *Cell Tissue Bank* 2006;7(3):147-66.
- Euro-GTP – Euro Good Tissue Practice Hot topics. European Union Project in the framework of the Public Health Program. Agreement number 2007 207; 2007.
- EC - European Commission. Summary of the 2015 annual reporting of serious adverse events and reactions for tissues and cells (data collected from 01/01/2014 to 31/12/2014). Ref. Ares(2016)5880769; 2016.
- EU - European Union. EU Good Manufacturing Practice. Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 15 Qualification and validation, EudraLex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines 2001.
- EU - European Union. EU Good Manufacturing Practice. Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products (corrected version). 91/356/EEC, EudraLex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines 2008.
- EU - European Union. EU Good Manufacturing Practice. Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products (version public consultation). 91/356/EEC, EudraLex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines 2018.
- Favero MS, Puleo JR, Marshall JH, Oxborrow GS. Comparative levels and types of microbial contamination detected in industrial clean rooms. *Appl Microbiol* 1966;14(4):539-51.

- FDA - Food and Drug Administration. Current Good Tissue Practice for human cell, tissue, and cellular and tissue-based product establishments. 21CFR1271, Subpart C-subpart D; 2001.
- FDA - Food and Drug Administration. Guidance for industry. Sterile Drug Products. Produced by aseptic processing - Current good manufacturing practice; 2004.
- Forsell JH, Liesman J. Analysis of potential causes of positive microbiological cultures in tissue donors. *Cell Tissue Bank* 2000;1(2):111-5.
- Friberg B, Friberg S, Burman LG. Inconsistent correlation between aerobic bacterial surface and air counts in operating rooms with ultra clean laminar air flows: proposal of a new bacteriological standard for surface contamination. *J Hosp Infect* 1999a;42(4):287-93.
- Friberg B, Friberg S, Burman LG. Correlation between surface and air counts of particles carrying aerobic bacteria in operating rooms with turbulent ventilation: an experimental study. *J Hosp Infect* 1999b;42(1):61-8.
- Gangneux JP, Robert-Gangneux F, Gicquel G, Tanquerel JJ, Chevrier S, Poisson M, et al. Bacterial and fungal counts in hospital air: comparative yields for 4 sieve impactor air samplers with 2 culture media. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27(12):1405-8.
- Guns J, Janssens R, Vercammen M. Air quality management. In: Nagy ZP, Varghese AC, Ashok A, editors. *A Practical manual of in vitro fertilization: Advanced methods and novel devices* Type: Generic; 2012.
- Herlong JL, Reubish K, Higdon HL, Boone WR. Quantitative and qualitative analysis of microorganisms in an assisted reproductive technology facility. *Fertility and Sterility* 2008;89:847-53. Hinsenkamp M, Muylle L, Eastlund T, Fehily D, Noël L, Strong DM Adverse reactions and events related to musculoskeletal allografts: reviewed by the World Health Organisation Project NOTIFY. *Int Orthop*. 2012 Mar;36(3):633-41. Epub 2011 Nov
- Ibrahim T, Stafford H, Esler CN, Power RA. Cadaveric allograft microbiology. *Int Orthop* 2004;28(5):315-8.
- IEC/ISO - International Organization for Standardization. Risk management – Risk assessment techniques. IEC/ISO 31010:2009; 2009.
- Kastrop PM, de Graaf-Miltenburg LA, Gutknecht DR, Weima SM. Microbial contamination of embryo cultures in an ART laboratory: sources and management. *Hum Reprod*. 2007;22(8):2243-8. Epub 2007 Jun 21.
- Klykens J, Pirnay JP, Verbeken G, Giet O, Baudoux E, Jashari R, et al. Clean rooms and tissue banking how happy I could be with either GMP or GTP? *Cell Tissue Bank* 2013; 14:571-8.
- Lakey JR, Rajotte RV, Warnock GL. Microbial surveillance of human islet isolation, in vitro culture, and cryopreservation. *Clin Invest Med* 1995;18(3):168-76.
- Lee KS, Bartlett KH, Brauer M, Stephens GM, Black WA, Teschke K. A field comparison of four samplers for enumerating fungal aerosols I. Sampling characteristics. *Indoor Air* 2004;14:60-366.
- Lehec SC, Hughes RD, Mitry RR, Graver MA, Verma A, Wade JJ, et al. Experience of microbiological screening of human hepatocytes for clinical transplantation. *Cell Transplant* 2009;18(8):941-7.
- Ljungqvist B, Reinmuller B. Airborne viable particles and total number of airborne particles: comparative studies of active air sampling. *PDA J Pharm Sci Technol* 2000;54:112-16.
- Ljungqvist B, Reinmuller, B. Monitoring of Airborne Viable Particles. In: Dixon M, editor. *Environmental monitoring for cleanrooms and controlled environments. Drugs and Pharmaceutical Sciences*. J. Swarbrick. New York: Informa Healthcare, 2007. 61-71.
- Masfari AN, Duerden BI, Kinghorn GR. Quantitative studies of vaginal bacteria. *Genitourin Med*. 1986;62(4):256-63.

- Moldenhauer J. Practical issues in designing and implementing an environmental control program. In: Moldenhauer J, ed. Environmental monitoring. A comprehensive Handbook. Volume1. PDA books; 2005;7-26.
- NBN EN ISO – International Organization for Standardization. Cleanrooms and associated environments - Part 4: Design, construction and start-up. NBN EN ISO14644-4:2001; 2001.
- NBN EN ISO - International Organization for Standardization. Cleanrooms and associated controlled environments - Biocontamination control - Part 1: General principles and methods. NBN EN ISO14698-1:2003; 2003.
- NBN EN ISO - International Organization for Standardization. Cleanrooms and associated controlled environments - Biocontamination control - Part 2: Evaluation and interpretation of biocontamination data. NBN EN ISO 14698-2:2003; 2003.
- NBN EN ISO – International Organization for Standardization. Cleanrooms and associated environments - Part 3: Test methods. NBN EN ISO14644-3:2005; 2006.
- NBN EN ISO - International Standard Organisation. Determination of particle size distribution - single particle light interaction methods - Part 4: Light scattering airborne particle counter for clean spaces. NBN EN ISO 21501-4:2007. 2007.
- NBN EN ISO – International Organization for Standardization. Cleanrooms and associated environments - Part 6: Vocabulary. NBN EN ISO14644-6:2007; 2007.
- NBN EN ISO – International Organization for Standardization. Cleanrooms and associated environments - Part 1: Classification of air cleanliness by particle concentration. NBN EN ISO14644-1:2015; 2016.
- NBN EN ISO – International Organization for Standardization. Cleanrooms and associated environments - Part 2: Monitoring to provide evidence of cleanroom performance related to air cleanliness by particle concentration. NBN EN ISO14644-2:2015; 2016.
- NBN EN - Risk management - Risk assessment techniques. NBN EN 31010:2010; 2010.
- Nicholson CM, Abramsson L, Holm SE, Bjurulf E. Bacterial contamination and sperm recovery after semen preparation by density gradient centrifugation using silane-coated silica particles at different g forces. Hum Reprod. 2000;15(3):662-6.
- Pasquarella C, Pitzurra O, Savino A. The index of microbial air contamination. Journal of Hospital Infection 2000;46:41-256.
- PIC/S – Pharmaceutical Inspection Convention. PIC/S guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments. PIC/S PE 010-4; 2014
- Pirnay JP, Verween G, Pascual B, Verbeken G, De Corte P, Rose T, et al. Evaluation of a microbiological screening and acceptance procedure for cryopreserved skin allografts based on 14 day cultures. Cell Tissue Bank 2012;13(2):287-95.
- Prince HM, Page SR, Keating A, Saragosa RF, Vukovic NM, Imrie KR, et al. Microbial contamination of harvested bone marrow and peripheral blood. Bone Marrow Transplant 1995;15(1):87-91.
- Ritter M, Schwedler J, Beyer J, Movassaghi K, Mutters R, Neubauer A, Schwella N. Bacterial contamination of ex vivo processed PBPC products under clean room conditions. Transfusion 2003;43:1587-95.
- Royaume de Belgique. Loi du 19 décembre 2008 relative à l'obtention et à l'utilisation de matériel corporel humain destiné à des applications médicales humaines ou à des fins de recherche scientifique. MB du 30 décembre 2008, p. 68774.
- Royaume de Belgique. Arrêté royal du 28 septembre 2009 fixant les normes de qualité et de sécurité pour le don, le prélèvement, l'obtention, le contrôle, le traitement, le stockage et la distribution de matériel corporel humain, auxquelles les banques de matériel corporel humain, les structures intermédiaires de matériel corporel humain et les établissements de production doivent répondre. MB du 23 octobre 2009, p. 69409.

- Sandle, T. Environmental monitoring risk assessment. *Journal of GXP Compliance* 2006;10(2):54-74.
- Scharp DW, Lacy PE, McLearn M, Longwith J, Olack B. The bioburden of 590 consecutive human pancreata for islet transplant research. *Transplant Proc* 1992;24(3):974-5.
- Shintani H, Taniai E, Miki A, Kurosu S, Hayashi F. Comparison of the collecting efficiency of microbiological air samplers. *Journal of Hospital Infection* 2004;56:42-8.
- Steyaert SR1, Leroux-Roels GG, Dhont M. Infections in IVF: review and guidelines. *Hum Reprod Update*. 2000;6(5):432-41.
- Stucki C, Sautter AM, Favet J, Bonnabry P. Microbial contamination of syringes during preparation: the direct influence of environmental cleanliness and risk manipulations on end-product quality. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66(22):2032-6.
- Schwella N, Rick O, Heuft HG, Miksits K, Zimmermann R, Zingsem J, et al. Bacterial contamination of autologous bone marrow: reinfusion of culture-positive grafts does not result in clinical sequelae during the posttransplantation course. *Vox Sang* 1998;74(2):88-94.
- Sutton SVW, Proud DW, Rachui S, Brannan DK. Validation of microbial recovery from disinfectants. *Pda Journal of Pharmaceutical Science and Technology* 2002;56:255-66.
- Toth A, Lesser ML. Asymptomatic bacteriospermia in fertile and infertile men. *Fertil Steril*. 1981 ;36(1):88-91.
- UE – Union Européenne. Directive 2003/94/CE de la Commission du 8 octobre 2003 établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain.
- UE – Union Européenne. Directive 2004/23/CE du Parlement Européen et du Conseil du 31 mars 2004 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains.
- UE – Union Européenne. Directive 2006/86/CE de la Commission du 24 octobre 2006 portant application de la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les exigences de traçabilité, la notification des réactions et incidents indésirables graves, ainsi que certaines exigences techniques relatives à la codification, à la transformation, à la conservation, au stockage et à la distribution des tissus et cellules d'origine humaine.
- USP – U.S. Pharmacopeia. USP29-NF24. Chapter 1116. Microbiological Evaluation of Clean Rooms and Other Controlled Environments. United States Pharmacopeia. Baltimore; 2010.
- Vanneaux V, Fois E, Robin M, Rea D, de Latour RP, Biscay N, et al. Microbial contamination of BM products before and after processing: a report of incidence and immediate adverse events in 257 grafts. *Cytotherapy* 2007;9(5):508-13.
- Wang S, Zinderman C, Wise R, Braun M. Infections and human tissue transplants: review of FDA Med Watch reports 2001-2004. *Cell Tissue Bank* 2007;8(3):211-9.
- WHO – World Health Organization. Annex 5: Supplementary guidelines on good manufacturing practices for heating, ventilation and airconditioning systems for non-sterile pharmaceutical dosage forms. WHO Technical Reports Series 961; 2011.
- WHO – World Health Organization. Environmental monitoring of clean rooms in vaccine manufacturing facilities. Eighth draft; 2011.
- WHO – World Health Organization. Annex 2: WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles. WHO Technical Reports Series 986; 2014.
- Whyte W. In support of settles plates. *PDA Journal of Pharmaceutical Sciences and Technology* 1996; 50(4): 201-204.

- Whyte W, Eaton T. Microbiological risk assessment in pharmaceutical cleanrooms. *European Journal of Parenteral and Pharmaceutical Sciences* 2004;9(1):16-23.
- Whyte W, Green G, Albisu A. Collection efficiency and design of microbial air samplers. *Journal of Aerosol Science* 2007;38(1):97-110.
- Yao, MS, Mainelis G. Investigation of cut-off sizes and collection efficiencies of portable microbial samplers. *Aerosol Science and Technology* 2006;40(8):595-606.
- Zibari GB, Lipka J, Zizzi H, Abreo KD, Jacobbi L, McDonald JC. The use of contaminated donor organs in transplantation. *Clin Transplant* 2000;14(4 Pt 2):397-400.

## VI COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

La composition du Bureau et du Collège ainsi que la liste des experts nommés par arrêté royal se trouvent sur le site Internet du CSS (page : [Qui sommes-nous](#)).

Tous les experts ont participé **à titre personnel** au groupe de travail. Leurs déclarations générales d'intérêts ainsi que celles des membres du Bureau et du Collège sont consultables sur le site Internet du CSS (page : [conflits d'intérêts](#)).

Les experts suivants ont participé à l'élaboration et à l'approbation de l'avis. Le groupe de travail a été présidé par **Johan GUNS** et le secrétariat scientifique a été assuré par Muriel BALTES.

<b>DE VOS Daniel</b>	Technologie cellulaire	LabMCT MHKA
<b>ECTORS Nadine</b>	Médecine, anatomo-pathologie	KUL
<b>GIET Olivier</b>	Biologiste, coordinateur qualité	CHC Liège
<b>GLORIEUX Sarah</b>	Banking tissulaire	UZGent
<b>GUNS Johan</b>	Sciences médico-sociales	UZ Brussel
<b>JANSENS Hilde</b>	Hygiène hospitalière, microbiologie médicale	UZA
<b>JANSSENS Ronny</b>	Médecine reproductive, embryologie	UZBrussel
<b>LAMBERT Vincent</b>	Biologiste, coordinateur qualité Banque des Yeux	CHU Liège
<b>THONON Fabienne</b>	Responsable qualité, embryologiste	CHULiège
<b>VANSTEENBRUGGE Anne</b>	Médecine reproductive, embryologie	CHIREC
<b>VERBEKEN Gilbert</b>	Biologie, QA/QC/RA	LabMCT MHKA

Les experts suivants ont été entendus mais n'ont pas participé à l'approbation de l'avis.

DUFRANE Denis	Thérapie tissulaire et cellulaire	Grand Hôpital de Charleroi
---------------	-----------------------------------	----------------------------

Les administrations suivants ont été entendus :

GOLNEZ Jean-Luc	Inspection GMP	AFMPS
LHOIR André	Coordinateur Matériel corporel humain	AFMPS

Le groupe de travail permanent en charge du domaine "Cellules, tissus et organes d'origine humaine et animale" a approuvé l'avis. Le groupe de travail permanent a été présidé par **Hilde BEELE** et le secrétariat scientifique a été assuré par Muriel BALTES.

<b>BEELE Hilde</b>	Médecine, dermatologie	UZ Gent
<b>DELFORGE Alain</b>	Médecine, thérapie cellulaire	ULB
<b>JASHARI Ramadan</b>	Chirurgie cardiaque, conservation du tissu cardiovasculaire	Cliniques St Jean
<b>PADALKO Elizaveta</b>	Biologie clinique, virologie	UZ Gent
<b>PIRNAY Jean-Paul</b>	Sciences médico-sociales	MHKA
<b>VAN RIET Ivan</b>	Médecine, thérapie cellulaire	UZ Brussel

La traduction a été réalisée en externe.

## **Au sujet du Conseil Supérieur de la Santé (CSS)**

Le Conseil Supérieur de la Santé est un organe d'avis fédéral dont le secrétariat est assuré par le Service Fédéral Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement. Il a été fondé en 1849 et rend des avis scientifiques relatifs à la santé publique aux ministres de la Santé publique et de l'Environnement, à leurs administrations et à quelques agences. Ces avis sont émis sur demande ou d'initiative. Le CSS s'efforce d'indiquer aux décideurs politiques la voie à suivre en matière de santé publique sur base des connaissances scientifiques les plus récentes.

Outre son secrétariat interne composé d'environ 25 collaborateurs, le Conseil fait appel à un large réseau de plus de 500 experts (professeurs d'université, collaborateurs d'institutions scientifiques, acteurs de terrain, etc.), parmi lesquels 300 sont nommés par arrêté royal au titre d'expert du Conseil. Les experts se réunissent au sein de groupes de travail pluridisciplinaires afin d'élaborer les avis.

En tant qu'organe officiel, le Conseil Supérieur de la Santé estime fondamental de garantir la neutralité et l'impartialité des avis scientifiques qu'il délivre. A cette fin, il s'est doté d'une structure, de règles et de procédures permettant de répondre efficacement à ces besoins et ce, à chaque étape du cheminement des avis. Les étapes clé dans cette matière sont l'analyse préalable de la demande, la désignation des experts au sein des groupes de travail, l'application d'un système de gestion des conflits d'intérêts potentiels (reposant sur des déclarations d'intérêt, un examen des conflits possibles, et une Commission de Déontologie) et la validation finale des avis par le Collège (organe décisionnel du CSS, constitué de 30 membres issus du pool des experts nommés). Cet ensemble cohérent doit permettre la délivrance d'avis basés sur l'expertise scientifique la plus pointue disponible et ce, dans la plus grande impartialité possible.

Après validation par le Collège, les avis sont transmis au requérant et au ministre de la Santé publique et sont rendus publics sur le site internet ([www.hgr-css.be](http://www.hgr-css.be)). Un certain nombre d'entre eux sont en outre communiqués à la presse et aux groupes cibles concernés (professionnels du secteur des soins de santé, universités, monde politique, associations de consommateurs, etc.).

Si vous souhaitez rester informé des activités et publications du CSS, vous pouvez envoyer un mail à l'adresse suivante : [info.hgr-css@health.belgium.be](mailto:info.hgr-css@health.belgium.be).

[www.css-hgr.be](http://www.css-hgr.be)



Cette publication ne peut être vendue.



service public fédéral  
SANTÉ PUBLIQUE  
SECURITE DE LA CHAÎNE ALIMENTAIRE  
ET ENVIRONNEMENT