



**Règles de bonnes pratiques relatives à la collecte, à la
préparation, à la qualification, au traitement, à la
conservation, à la distribution et à la délivrance sur
prescription médicale du lait par les lactariums**



PREAMBULE	4
GLOSSAIRE	5
I. SYSTEME DE MANAGEMENT DE LA QUALITE ET DU RISQUE	10
1. DOCUMENTATION	11
1.1. Gestion documentaire.....	11
1.2. Archivage	11
2. CONTRÔLE DE LA QUALITÉ	12
3. GESTION DES NON-CONFORMITÉS	13
4. AUTO-ÉVALUATION / AUDIT	13
5. MANAGEMENT DU RISQUE	13
II. PERSONNEL	15
III. LOCAUX ET MATERIEL	16
1. LOCAUX	16
2. MATÉRIEL	16
3. SURVEILLANCE ENVIRONNEMENTALE	17
IV. COLLECTE	18
1. PROMOTION DU DON	18
2. SÉLECTION DES CANDIDATES AU DON	18
2.1. Entretien d'information	18
2.2. Identification des donneuses.....	19
3. QUALIFICATION DES DONNEUSES	19
3.1. Données de qualification des donneuses des lactariums à usage intérieur	20
3.2. Données de qualification des donneuses des lactariums à usage intérieur et extérieur.....	20
3.3. Qualification de la donneuse et gestion des dons	21
4. COLLECTE DES DONS	21
4.1. Recueil des dons	21
4.2. Conservation des dons	22
4.3. Transport des dons	22
4.4. Surveillance du processus de collecte	22
V. CONSERVATION DES DONS	23
VI. PREPARATION	24
1. SÉLECTION DU LAIT À TRAITER	24
2. DÉCONGÉLATION DU LAIT	24
3. RÉALISATION DES SOUS-LOTS ET DES LOTS	24
4. ÉTIQUETAGE	25
VII. TRAITEMENT DU LAIT	26
1. PASTEURISATION	26
2. REFROIDISSEMENT DU LAIT PASTEURISÉ	26
VIII. QUALIFICATION BIOLOGIQUE DES LOTS	27
1. ANALYSES AVANT PASTEURISATION	27
1.1. Analyses à effectuer sur les sous-lots	27
1.2. Analyses à effectuer sur les lots	27
2. ANALYSE APRÈS PASTEURISATION	27
3. ANALYSES BIOCHIMIQUES	28
IX. LIBÉRATION DES LOTS, DISTRIBUTION ET DELIVRANCE	29
1. LIBÉRATION DES LOTS	29
2. DISTRIBUTION ET DÉLIVRANCE	29
X. TRANSPORT	31
1. TRANSPORT DES DONS DESTINÉS À LA PASTEURISATION	31
2. TRANSPORT DE PRODUITS FINIS	31

ANNEXE 1 : SYSTEME D'INFORMATION	33
1. ORGANISATION DU SYSTÈME D'INFORMATION	33
1.1. Personnel en charge du système d'information	33
1.2. Fournisseurs	33
1.3. Service de maintenance	34
1.4. Personnel du lactarium	34
2. MATÉRIEL ET LOCAUX	34
3. SÉCURITÉ DES DONNÉES	34
4. MAÎTRISE DU SYSTÈME D'INFORMATION	35
4.1. Rédaction du cahier des charges	36
4.2. Choix du système	36
4.3. Management du risque	36
4.4. Plan directeur de qualification	36
4.5. Rapport final	37
ANNEXE 2 : ANALYSES MICROBIOLOGIQUES	38
1. ANALYSES PRÉ-PASTEURISATION	38
1.1. Normes pour les sous-lots	38
1.2. Normes pour les lots	38
2. ANALYSE APRÈS PASTEURISATION	39
ANNEXE 3 : MARQUEURS BIOCHIMIQUES DE PERFORMANCE DES PROCÉDES	40
1. CHOIX DES MARQUEURS	40
2. MARQUEURS ET NORMES D'ANALYSE	40
ANNEXE 4 : PARAMÈTRES MÉTROLOGIQUES DES PROCÉDES	41
1. CONSERVATION DU LAIT	41
2. TRANSPORT DU LAIT	41
2.1. Dons destinés à la pasteurisation	41
2.2. Lait pasteurisé	42
2.3. Lait pasteurisé et lyophilisé	42
3. DÉCONGÉLATION DU LAIT AVANT PASTEURISATION	42
4. PASTEURISATION	42
5. CONGÉLATION DU LAIT APRÈS PASTEURISATION	42
ANNEXE 5 : EXIGENCES D'HYGIÈNE POUR LES DONNEUSES	44
1. MATÉRIEL POUR LE RECUEIL DU DON	44
2. RÈGLES POUR LE RECUEIL DU DON	44
3. RÈGLES POUR LA CONSERVATION DU DON	44
ANNEXE 6 : CONTRE-INDICATIONS MÉDICALES DES CANDIDATES AU DON	45
ANNEXE 7 : ALGORITHMES DE TRAITEMENT DES RESULTATS DES TESTS SEROLOGIQUES DES CANDIDATES AU DON	46
ANNEXE 8 : CARACTÉRISTIQUES RELATIVES À LA LYOPHILISATION	51
1. QUALIFICATION DES LOCAUX ET DES ÉQUIPEMENTS DESTINÉS À LA LYOPHILISATION DU LAIT ET VALIDATION DES MÉTHODES	51
1.1. Analyse des besoins et management du risque	51
1.2. Qualification de conception	51
1.3. Qualification d'installation	52
1.4. Qualification opérationnelle	52
1.5. Qualification de performance	52
1.6. Validation du procédé de lyophilisation	52
2. UTILISATION ET ENTRETIEN DES LOCAUX ET MATÉRIELS DESTINÉS À LA LYOPHILISATION DU LAIT	52
2.1. Personnel	52
2.2. Locaux et équipements	52
3. ANALYSES POST-LYOPHILISATION	53

Préambule

La présente décision a pour objet de définir les règles de bonnes pratiques en matière de collecte, de préparation, de qualification, de traitement, de conservation, de distribution et de délivrance du lait maternel visant à garantir la qualité et la sécurité du produit distribué et délivré par les lactariums.

Ces dispositions viennent compléter les obligations définies dans le décret relatif aux conditions de fonctionnement et d'organisation des lactariums pris en application de l'article L. 2323-3 du code de la santé publique. La mission de santé publique exercée par les lactariums se fonde notamment sur une activité de promotion du don indispensable pour assurer l'offre de soins.

Les règles décrites dans les présentes bonnes pratiques contribuent, en intégrant une démarche qualité à toutes les étapes, à l'amélioration des services liés aux activités des lactariums.

Ces règles sont applicables au lait provenant de dons anonymes et de dons personnalisés.

Cette décision est composée comme suit :

- ◆ des dispositions communes relatives aux activités opérationnelles et aux activités « support » réalisées dans les lactariums ;
- ◆ des « annexes » : chapitres spécifiques qui précisent des exigences techniques visant à encadrer des domaines particuliers en lien avec des risques identifiés affectant la santé. Ces annexes traitent des domaines suivants :
 1. Système d'information ;
 2. Analyses microbiologiques ;
 3. Marqueurs biochimiques de performance des procédés ;
 4. Paramètres métrologiques des procédés ;
 5. Exigences d'hygiène pour les donneuses ;
 6. Contre-indications médicales des candidates au don ;
 7. Algorithmes de traitement des résultats des tests sérologiques des candidates au don ;
 8. Caractéristiques relatives à la lyophilisation.

Glossaire

Assurance de la qualité

Partie du management de la qualité visant à donner confiance par la conformité aux exigences pour la qualité. C'est notamment la composante du système de management de la qualité visant à garantir que le lait, de la collecte à la distribution ou à la délivrance, respecte les exigences requises pour l'usage auquel il est destiné.

Audit

Examen méthodique, indépendant et documenté, dont le but est de déterminer si les procédures et les résultats relatifs à la qualité sont de nature à permettre l'atteinte des objectifs fixés. Cet examen doit être réalisé sur les processus internes mais également ceux réalisés par des prestataires.

Auto-évaluation

Evaluation du système de management de la qualité et du risque par le personnel du lactarium selon une méthodologie établie.

Biovigilance

La biovigilance a pour objet de :

- ◆ surveiller de façon systématique tous les incidents et tous les effets indésirables ;
- ◆ signaler sans délai les incidents graves et les effets indésirables inattendus au correspondant local de biovigilance ;
- ◆ déclarer sans délai à compter de leur signalement les incidents graves et les effets indésirables inattendus à l'Agence de la biomédecine ;
- ◆ analyser, évaluer et exploiter ces informations en vue de limiter la probabilité de survenue de tout nouvel incident grave ou effet indésirable inattendu ou d'en diminuer la gravité ;
- ◆ réaliser toute investigation ou étude portant sur les incidents graves et les effets indésirables inattendus.

Contrôle

Ensemble d'opérations visant à déterminer la conformité du produit aux exigences spécifiques.

Critique

Qualifie un dispositif, un matériel, une opération, ou un processus dont la défaillance peut affecter *in fine* la santé des personnes, la qualité ou la disponibilité du lait.

Danger

Propriété intrinsèque de tout élément susceptible d'engendrer un incident ou un effet indésirable grave.

Dérogation

Décision formalisée de s'écarter des exigences internes, pour un domaine et une durée définie et dans un cadre spécifié. Cette décision est prise par une personne habilitée à déroger.

Désinfection

Opération permettant de supprimer les micro-organismes indésirables ou de les réduire à un niveau acceptable. C'est le premier traitement à effectuer sur les objets et matériels souillés dans le but d'éliminer les micro-organismes et de faciliter le nettoyage et la stérilisation ultérieurs.

Délivrance

Mise à disposition de lait pasteurisé sur prescription médicale en vue de l'administration à un nouveau-né.

Distribution

Fourniture de lait pasteurisé à un service de soins d'un établissement de santé ou à un autre lactarium.

Don

Dans les présentes bonnes pratiques, lait maternel caractérisé par une heure et une date de recueil qui n'a subi que des opérations de conservation chez la donneuse et des opérations de transport.

Donneuse

Toute candidate au don pour laquelle un don a été collecté même si le don a été écarté à la suite des tests sérologiques, d'une information post-don ou des analyses biologiques du lait.

Don anonyme

Don de lait d'une donneuse à un autre nourrisson que le sien. Le terme de « donneuse » employé dans les présentes bonnes pratiques est équivalent au terme de « femme » utilisé aux articles D. 2323-1 et suivants du code de la santé publique et le terme de « nourrisson » employé dans les présentes bonnes pratiques est équivalent au terme « enfant » mentionné dans les articles précités.

Don personnalisé

Don de lait d'une donneuse à son propre nourrisson. Le terme de « donneuse » employé dans les présentes bonnes pratiques est équivalent au terme de « mère » utilisé aux articles D. 2323-1 et suivants du code de la santé publique et le terme de « nourrisson » employé dans les présentes bonnes pratiques est équivalent au terme « enfant » mentionné dans les articles précités.

Don personnalisé exclusif

Don de lait ne pouvant sous aucune condition être administré à un autre nourrisson que celui de la donneuse.

Dossier de la donneuse

Dossier qui comporte les éléments d'identification de la donneuse et l'ensemble des résultats des analyses biologiques et des tests de dépistage.

Dossier de lot

Dossier qui comporte toutes les informations relatives à la préparation, au traitement, au conditionnement et aux contrôles du lot préparé, identifié en amont par un numéro de lot, clé de tri permettant de recueillir tous les éléments nécessaires à la traçabilité. Ce dossier rassemble toutes les preuves documentaires qui permettent de statuer sur la conformité de tous les produits et de les relier par l'intermédiaire du numéro de lot.

Enregistrement

Document présentant des résultats obtenus ou la preuve de la réalisation d'une activité.

Habilitation

Décision documentée qui autorise une personne à exercer une activité déterminée.

Indicateur qualité

Variable ayant pour objet de mesurer et d'apprécier un état, une évolution.

Informatisation

Mise en place d'un système informatique comprenant notamment la saisie des données, le traitement électronique et la sortie d'informations destinées à être utilisées à des fins de contrôle automatique, de bilans, ou de traçabilité.

Lait

Dans les présentes bonnes pratiques, désigne le lait maternel, regroupant le don et le lait ayant suivi un traitement.

Lait cru

Pour l'activité du lactarium, lait considéré comme matière première et destiné à la pasteurisation. Il est conservé réfrigéré ou congelé.

Libération

Autorisation de procéder à l'étape suivante d'un processus ou au processus suivant. Cette opération permet de lever la quarantaine soit des dons collectés pour leur traitement, soit des lots traités pour leur distribution ou leur délivrance, après décision de leur conformité.

Lot

Quantité définie de lait préparé (en une opération ou en plusieurs opérations) telle qu'elle puisse être considérée comme homogène.

Maintenance

Ensemble d'actions maintenant ou rétablissant une entité dans un état lui permettant d'accomplir une fonction attendue.

Management de la qualité

Activités coordonnées visant à diriger et à piloter une organisation en matière de qualité.

Management du risque

Activités coordonnées visant à diriger et à piloter une organisation vis à vis des risques.

Mode opératoire

Description formalisée et détaillée pour réaliser une activité.

Non-conformité

Toute situation (écart,...) dans laquelle une exigence spécifiée (spécifications, procédures, protocoles,...) n'est pas satisfaite ou ne répond pas à une attente.

Pasteurisation

Procédé visant à réduire la charge microbiologique du lait par la chaleur (température et durée définies), en préservant au mieux ses principes actifs. Des critères microbiologiques du lait avant et après pasteurisation sont fixés à l'annexe 2.

Personne habilitée

Personne autorisée par son responsable fonctionnel, à accomplir les tâches qui lui sont confiées.

Principe actif

Composant essentiel qui confère au lait ses propriétés actives sur la santé du nourrisson.

Procédure

Manière spécifiée et formalisée d'effectuer une activité ou un processus.

Produit

Dans les présentes bonnes pratiques, il est le résultat d'un traitement du lait.

Qualification

Opération destinée à démontrer l'aptitude d'un matériel, d'un système, d'un dispositif ou d'une installation, à satisfaire les exigences de qualité et de sécurité spécifiées.

Qualification de conception (QC) :

La qualification de conception a pour objet de :

- ◆ vérifier que les données du processus sont bien définies pour que le concepteur réponde au projet conformément aux exigences ;
- ◆ vérifier que tous les besoins du processus sont pris en compte dans le projet proposé par le concepteur et les fournisseurs ;
- ◆ formaliser l'évaluation en regard des critères d'acceptation préétablis sur les aspects conceptuels et fonctionnels. Elle est réalisée si l'objet de la qualification a été conçu spécifiquement et sous une commande de l'établissement acquéreur.

Qualification d'installation (QI) :

La qualification d'installation a pour objet de :

- ◆ vérifier que le système est correctement installé. Elle est réalisée selon un protocole qui décrit les responsabilités, les objectifs, les critères d'acceptation liés à la phase de QI. Les documents sont les scripts d'installation, le rapport de QI, les fiches d'incident ;
- ◆ vérifier par la documentation qu'un matériel, local ou système a été construit, assemblé, mis en place et raccordé conformément aux spécifications réglementaires et à celles du cahier des charges et que les recommandations du fournisseur ont été prises en compte.

Qualification opérationnelle (QO) :

La qualification opérationnelle a pour objet de :

- ◆ vérifier l'adéquation entre la réponse du prestataire et les fonctionnalités du système. Elle est réalisée selon un protocole qui décrit les responsabilités, les objectifs, les critères d'acceptation liés à la phase de QO. Les documents sont les scénarios de tests, le rapport de QO, les fiches d'incident ;
- ◆ fournir la démonstration, étayée par les documents précédemment définis lors de la qualification d'installation, que les composants du système ou du matériel à tester ou à mesurer (les automatismes, les systèmes d'acquisition de données, d'enregistrement, de régulation, les alarmes et les sécurités) fonctionnent de façon reproductible dans les plages de performance prévues par l'utilisateur dans le cahier des charges conformément à la documentation du fournisseur et aux limites établies par les spécifications. Cette qualification suit la qualification d'installation.

Qualification de performance (QP) :

La qualification de performance a pour objet de :

- ◆ vérifier et prouver que le matériel ou le système dans son ensemble et dans des conditions réelles d'utilisation fonctionne correctement et de façon reproductible et répond aux besoins exprimés dans le cahier des charges de l'utilisateur ;
- ◆ vérifier et prouver à l'aide des tests appropriés que le système dans son ensemble et dans des conditions réelles d'utilisation fonctionne correctement et de façon reproductible et que le produit obtenu est conforme. La qualification de performance suit la qualification opérationnelle ou est pratiquée conjointement à la qualification opérationnelle.

Quarantaine

Situation du produit, du matériel, des dispositifs médicaux, isolés physiquement ou par d'autres moyens efficaces afin d'empêcher leur utilisation, pendant un laps de temps variable, dans l'attente d'une décision sur leur conformité ou leur statut.

Réclamation

Observation, contestation ou expression d'un mécontentement émanant d'un organisme ou d'une personne extérieure au lactarium et faisant état de ce qu'une prestation ou un produit ne répond pas à ses besoins et attentes, voire n'est pas conforme aux règles en vigueur.

Revue de direction

Réunion planifiée et périodique qui se déroule au sein d'un organisme pour faire le point sur son système de management et qui témoigne du pilotage effectif de la direction.

Risque

Probabilité d'apparition d'un incident ou d'un effet indésirable, ou effet de l'incertitude sur l'atteinte des objectifs.

Sous lot

Mélange de dons provenant d'une même donneuse et destinés à entrer dans la composition d'un lot de lait. Les sous-lots sont une phase intermédiaire avant la constitution des lots.

Spécifications

Exigences formalisées et exprimées numériquement avec leurs unités convenables et en précisant les limites au-delà et en deçà desquelles la valeur du paramètre concerné ne doit pas se situer.

Stérilisation

Opération qui a pour but de supprimer d'un objet ou d'un produit tout micro-organisme vivant qui le contamine.

Traçabilité

Possibilité, à partir d'une identification enregistrée, de retrouver l'historique, l'utilisation ou la localisation d'un lait à toutes les étapes, de la collecte à la distribution ou à la délivrance du lait. La traçabilité d'un lot de lait désigne l'établissement du lien entre la donneuse, le don, le lot distribué ou délivré, y compris s'il a été détruit, les receveurs et les différents éléments pouvant avoir une influence sur la qualité et la sécurité du produit (consommables, contenants...).

Validation

Opération permettant d'apporter la preuve que les résultats escomptés ont été obtenus dans des conditions techniques satisfaisantes. La validation d'une méthode ou d'un procédé devra *a minima* statuer sur sa répétabilité, sa reproductibilité et sa robustesse.

I. Système de management de la qualité et du risque

Le système de management de la qualité et du risque comprend : l'assurance de la qualité, le contrôle de la qualité, le recueil, l'analyse et la gestion des non-conformités, le management du risque et le contrôle du système par un dispositif d'audit ou d'auto-évaluation.

Ce système couvre tout ce qui peut individuellement ou collectivement influencer la qualité et la sécurité des procédés, des dons et des produits. Les exigences fondamentales du management de la qualité et du risque reposent sur des installations adaptées, du personnel formé, des risques identifiés, évalués et maîtrisés et des procédures pour la collecte, la préparation et la qualification, le traitement, la conservation et la distribution ou la délivrance du produit ainsi que pour la gestion des interfaces avec les autres services hospitaliers ou les prestataires de service.

La réalisation de l'objectif d'amélioration de la qualité et de maîtrise du risque engage la responsabilité de la direction et celle du médecin responsable du lactarium. Elle requiert la participation et l'engagement du personnel à tous les niveaux.

L'informatisation est un outil important dans le système de management de la qualité et du risque qui permet d'automatiser et de sécuriser le transfert d'information et de réduire ainsi les erreurs et la pénibilité des saisies manuelles.

L'annexe 1 détaille les modalités de management du risque inhérent au système d'information.

Lorsque l'informatisation est impossible, des procédures spécifiques précisent les modalités techniques de contrôle des enregistrements manuels des données.

Tout lactarium doit disposer d'un système permettant de garantir le management de la qualité et du risque. Ce système est placé sous la responsabilité du médecin responsable du lactarium ou d'une personne compétente qu'il aura formellement désignée. La mise en place et le maintien d'un système satisfaisant de management de la qualité et du risque reposent sur l'ensemble du personnel. Le médecin responsable pilote les activités du lactarium en utilisant notamment des indicateurs qualité pertinents.

Le système de management de la qualité et du risque mis en place doit être évalué de façon périodique avec les directions impliquées dans la gestion du lactarium. Une revue de direction permet d'évaluer de façon périodique les indicateurs qualité, le suivi des non-conformités, la réalisation des plans d'actions relatifs à la qualité et aux risques, le suivi des audits et des auto-évaluations, le bilan des formations et les plans d'investissements en matériel.

En lien avec la politique de l'établissement, les objectifs sont revus lors de la revue de direction et le cas échéant de nouveaux objectifs sont fixés.

1. Documentation

1.1. Gestion documentaire

La documentation est un élément essentiel de l'assurance de la qualité. Elle est composée de documents internes, principalement : procédures, modes opératoires, formulaires et enregistrements, et de documents externes (textes réglementaires et notices du matériel par exemple).

Son organisation est décrite dans une procédure de gestion documentaire. Tout document qui a une influence sur la qualité et la sécurité du produit doit être vérifié par des personnes compétentes, puis validé par le médecin responsable du lactarium, avant sa mise en œuvre. Tous les processus critiques (sélection des donneuses, transport du lait, pasteurisation...) doivent faire l'objet d'un niveau de documentation adéquat (fiche processus, procédures et modes opératoires). Une liste de la documentation applicable est accessible au personnel impliqué dans les activités du lactarium.

Les documents sont manuscrits ou informatisés.

Des enregistrements clairs évitent les erreurs inhérentes aux communications verbales et permettent de retracer l'historique des opérations. Les lactariums doivent mettre en place un processus permettant de recueillir et conserver les informations qui permettent d'assurer la traçabilité des opérations et des éléments critiques (notamment les locaux, les matériels et consommables critiques).

La documentation doit être actualisée et accessible au personnel qui en a l'utilité. Elle doit être connue et appliquée par les agents concernés. Des dispositions sont mises en place pour s'assurer de la prise en compte des instructions (procédure, mode opératoire, notes de service...) et de la bonne compréhension des informations considérées comme critiques. La prise de connaissance des documents ayant un impact sur la qualité et la sécurité du produit, est attestée par le visa manuscrit ou électronique des personnes concernées.

Toute modification des documents doit être contrôlée, datée et approuvée par la personne autorisée à accomplir cette tâche.

1.2. Archivage

L'ensemble des documents doit permettre de retracer l'historique de chaque lot de lait distribué, délivré ou détruit. Tous les documents sont conservés par le lactarium, conformément à la réglementation en vigueur.

Les moyens d'archivage respectent les exigences de confidentialité et de sécurité des données à caractère personnel. La disponibilité rapide des données est périodiquement vérifiée.

Les informations du dossier médical du nourrisson et de la donneuse sont conservées conformément aux prescriptions réglementaires figurant notamment dans l'article R.1112-7 du code de la santé publique.

Les documents ne figurant pas dans le dossier médical de la donneuse ou du nourrisson qui sont en lien avec le produit (dossier de lot ou dossier de qualification des équipements...) sont conservés au moins 10 ans.

Pour les autres documents (instructions qualité, enregistrements...) qui ne sont pas en lien avec les produits, si aucune réglementation spécifique n'a vocation à s'appliquer, le délai de conservation est fixé au regard de l'intérêt du document, dans un délai d'usage administratif ne pouvant être inférieur à 2 ans après la fin de la péremption du lait concerné.

1.2.1. Documents concernant la donneuse

Ces documents sont constitués par le dossier de la donneuse (voir glossaire).

1.2.2. Documents concernant le produit distribué ou délivré

Les documents concernant le produit distribué ou délivré sont constitués par le dossier de la donneuse, le dossier du nourrisson et le dossier de lot. La gestion et l'archivage électronique des documents permettent de disposer rapidement de toutes les informations requises lors d'une alerte sanitaire. À défaut, le lactarium dispose d'un système permettant d'atteindre le même objectif. Les modalités d'établissement de la traçabilité en mode dégradé sont définies.

Le lactarium réalise et documente des exercices d'alerte (retrait de lot, recherche d'information urgente...) afin d'évaluer l'efficacité de l'organisation de la documentation. Cette évaluation porte au minimum sur la durée nécessaire pour obtenir l'ensemble des informations pertinentes, sur la connaissance par les acteurs de la procédure à suivre et le cas échéant, le suivi des procédures de gestion de crise.

Un dossier de lot, sous format papier ou informatisé, doit permettre de retrouver les documents suivants :

- ◆ les documents décrivant la constitution et les contrôles du lot de lait ;
- ◆ le nombre et l'identification des sous-lots constituant le lot (identité des donneuses, dates des dons, résultats des analyses des sous-lots) ;
- ◆ les résultats des analyses bactériologiques avant pasteurisation ;
- ◆ les résultats de l'analyse bactériologique après pasteurisation ;
- ◆ l'enregistrement des paramètres de pasteurisation et, le cas échéant, le diagramme de lyophilisation ;
- ◆ tous les documents montrant le devenir du lait, notamment, les prescriptions médicales ou les bons de commande ou les enregistrements de destruction.

2. Contrôle de la qualité

Le contrôle de la qualité a pour objet de vérifier et garantir la conformité des produits et des méthodes à des spécifications préétablies ou à un cahier des charges.

Le contrôle de la qualité concerne l'ensemble des produits, des méthodes, des consommables, des réactifs, des locaux et des matériels entrant dans le processus de collecte, de préparation, de qualification, de traitement, de conservation, de distribution ou de délivrance du produit.

Le contrôle de la qualité comprend la mise en œuvre des contrôles, l'analyse des résultats et la conclusion d'acceptation ou de refus des dons.

Il comprend aussi les méthodes de contrôle et leur validation, ainsi que la mise en œuvre de dispositions qui garantissent que les contrôles nécessaires ont bien été effectués.

Les contrôles effectués en zone de préparation ou de traitement doivent être réalisés selon des procédures garantissant le respect de la qualité et de la sécurité du produit.

Le contrôle à réception des consommables et des réactifs doit être documenté. Les données relatives au produit contrôlé, à la réalisation des contrôles, aux résultats obtenus et aux décisions d'acceptation ou de refus doivent être enregistrées.

Les résultats des contrôles doivent être disponibles rapidement afin de permettre, le cas échéant, l'application de mesures correctives adaptées ou la mise en quarantaine et le retrait du produit.

Afin de tirer parti des progrès scientifiques et techniques et des connaissances, il est possible d'appliquer d'autres procédés que ceux décrits dans ces bonnes pratiques (pasteurisation, tests bactériologiques...). Cependant, toute modification d'un processus critique ne peut être opérée sans une validation préalable du nouveau procédé. La validation consiste à recueillir de façon formelle, la preuve que le nouveau procédé maintient ou améliore la qualité et la sécurité du produit de façon répétable, reproductible et robuste par rapport aux caractéristiques établies dans les annexes 2 et 3.

3. Gestion des non-conformités

Pour assurer l'amélioration du système de management de la qualité et du risque, le lactarium doit recueillir les non-conformités (y compris les réclamations des clients), les évaluer et mettre en œuvre les actions appropriées (actions curatives immédiates et/ou actions correctives ou préventives, après analyse du défaut observé) et assurer leur suivi.

Les non-conformités qui peuvent relever des vigilances, doivent être signalées aux correspondants de ces vigilances, en respectant les exigences réglementaires. Lorsqu'une non-conformité affecte un paramètre critique, la mise en place d'actions correctives doit être précédée d'une analyse de cause racine et doit être suivie d'une mesure d'efficacité des actions mises en place. Dans ces cas, la nécessité d'une déclaration de biovigilance doit être systématiquement étudiée avec le correspondant local de biovigilance. La gestion de ces non-conformités doit faire l'objet d'un suivi, le cas échéant, avec le correspondant local de biovigilance et de façon systématique dans les réunions avec la direction de l'établissement et d'un retour d'expérience qui peut être partagé avec les autres lactariums.

Un document prévoit la possibilité de déroger aux exigences du système de management de la qualité pour des techniques, produits ou services considérés comme non-conformes aux dispositions spécifiées, dans des cas où il faut répondre à une situation non prévue, lorsque cette dérogation permet d'obtenir un bénéfice supérieur au risque éventuel. Ce document définit les modalités qui encadrent ces dérogations. Les dérogations doivent être enregistrées et validées par les personnes autorisées à exercer cette fonction.

4. Auto-évaluation / audit

L'auto-évaluation et l'audit sont des moyens de contrôle qui apportent l'assurance de la qualité et doivent être réalisées selon une périodicité définie en vue de contrôler la mise en œuvre et le respect des règles de bonnes pratiques et de proposer les mesures correctives nécessaires. Ces pratiques doivent faire l'objet de comptes rendus.

Ces processus sont destinés à mesurer l'efficacité du système qualité. Ils comprennent des évaluations réalisées sur le système de management de la qualité et du risque, des systèmes particuliers (audit hygiène, audit du système informatique...) et des prestataires critiques.

L'ensemble de ces données doit être examiné lors de la revue de direction annuelle et, en fonction de ces données, des plans d'action qualité doivent être mis en place et suivis.

5. Management du risque

Une organisation est mise en place pour garantir que :

- ◆ l'évaluation du risque est basée sur la connaissance scientifique et l'expérience des procédés ;
- ◆ elle est étroitement liée à la protection des nourrissons et des donneuses ;
- ◆ le niveau de précision apporté dans la formalisation de la description du processus de management du risque est proportionné au niveau du risque considéré.



La démarche à suivre quel que soit le point de départ (activités, procédés, produit...) doit comprendre au minimum les étapes suivantes :

- ◆ établissement du contexte ;
- ◆ identification des dangers ;
- ◆ analyse du risque par une méthode maîtrisée par l'opérateur ;
- ◆ évaluation des moyens existant pour éliminer, réduire ou prendre en charge les risques ;
- ◆ traitement du risque ;
- ◆ évaluation des risques persistants après la mise en place des actions préventives (risques résiduels) ;
- ◆ surveillance et revue des actions mises en place dans un processus d'amélioration continue.

Une analyse et une évaluation des risques de tous les processus du lactarium (y compris, le cas échéant, la mise en place et le maintien du système d'information) sont réalisées. Ce processus doit également prendre en compte les interfaces existantes entre le lactarium et les partenaires qui interviennent dans l'activité du lactarium.

Les processus critiques sont formellement identifiés. Un plan d'action est établi qui priorise les actions à mener en relation d'une part, avec le niveau de risque et d'autre part, avec la maîtrise des processus critiques. Ce plan est formellement revu chaque année au cours de la revue de direction.

Toute modification d'un processus ou d'une organisation doit faire l'objet, avant application, d'une analyse préalable des risques. Les modalités d'application de cette exigence sont définies dans une procédure qui précise notamment que, pour les processus critiques, une évaluation des risques du processus et de ces interfaces doit être formalisée ainsi que, le cas échéant, le suivi d'un plan d'action.

II. Personnel

Il est nécessaire de disposer d'un personnel qualifié et en nombre suffisant pour mener à bien toutes les tâches qui lui incombent.

L'ensemble du personnel du lactarium est placé sous la responsabilité du médecin responsable du lactarium mentionné à l'article D.2323-7 du code de la santé publique.

Un organigramme nominatif du lactarium détaillant les différentes activités doit être établi. Cet organigramme ou un document annexe précise également les modalités de gestion des interfaces existant avec les partenaires du service ou avec des organismes extérieurs à l'établissement.

Les missions, fonctions, tâches et responsabilités individuelles doivent être clairement définies par écrit. Le document produit à cette fin est actualisé et visé par le titulaire de la fonction et le médecin responsable. Les opérations critiques réalisées sont identifiées sur ce document et font l'objet d'une évaluation dans le cadre de l'établissement d'une habilitation ou de son renouvellement. L'étendue des fonctions et missions conférées à une seule personne ne doit pas entraîner de risque pour la bonne exécution de celles-ci. Les suppléants des postes d'encadrement sont désignés et habilités pour un champ de responsabilité précisément spécifié. Il en est de même pour les postes comportant des étapes critiques qui ne sont maîtrisées que par un nombre restreint de personnes.

Les personnels d'encadrement s'assurent de la qualification requise et de la formation initiale du personnel.

Le personnel reçoit une formation théorique et pratique d'adaptation à l'emploi lui permettant d'être habilité aux tâches et responsabilités qui lui sont confiées. Cette formation réalisée en interne ou en externe, doit notamment porter sur le lait, l'allaitement, les règles de bonnes pratiques et les mesures d'hygiène et de sécurité concernant le personnel.

Une formation continue doit être assurée pour maintenir et développer les compétences du personnel et son efficacité. Des formations obligatoires portent notamment sur le management de la qualité et du risque, la biovigilance et l'hygiène.

Des documents attestant des formations suivies doivent être établis. Un dispositif est mis en place pour évaluer, au moins de façon annuelle, l'apport des formations suivies par le personnel.

L'habilitation est limitée dans le temps, elle doit être périodiquement renouvelée sur la base de l'évaluation des compétences utiles aux fonctions exercées et de la capacité à réaliser les opérations critiques.

III. Locaux et matériel

Les locaux et le matériel doivent être soumis à une qualification, organisée selon un plan directeur de qualification. La qualification initiale doit être la plus complète possible, les suivantes peuvent être allégées comme indiqué dans le plan directeur. Ces qualifications doivent suivre une démarche complète de qualification d'installation, qualification opérationnelle et de performance et le cas échéant de conception telles que définies dans le glossaire.

1. Locaux

Les locaux doivent être situés, conçus, construits, adaptés, entretenus et nettoyés de façon à convenir aux opérations à effectuer. Leur nettoyage fait l'objet de modes opératoires adaptés à leur utilisation.

Ils sont qualifiés de façon périodique et à chaque modification d'un élément critique. Pour cette qualification, il doit être vérifié en particulier, que les locaux sont disposés selon l'ordre logique des opérations de traitement du lait et selon les niveaux de propreté appropriée. Le maintien de ces niveaux de propreté fait l'objet de contrôles formalisés.

L'éclairage, la température, l'humidité et la ventilation doivent être appropriés afin de ne pas affecter, directement ou indirectement le produit durant son conditionnement et son traitement.

Toute personne pénétrant dans le lactarium porte des vêtements protecteurs appropriés aux opérations qui s'y déroulent. Toute pratique non hygiénique est prohibée. L'habillement est réalisé dans des lieux déterminés selon une procédure affichée.

2. Matériel

Le matériel doit être conçu, installé, maintenu, entretenu et nettoyé en fonction de son utilisation et en vue de minimiser les risques. Il répond aux normes de sécurité et de protection du personnel. Son nettoyage fait l'objet de modes opératoires.

Une liste du matériel critique est établie. Les appareils critiques doivent avoir fait l'objet d'une qualification, revue de façon périodique. Par défaut, la périodicité de qualification est annuelle. Les rapports de qualification sont signés par le médecin responsable du lactarium ou une personne habilitée à exercer cette tâche.

La qualification du matériel consiste à démontrer qu'il fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus. Elle est obligatoire en cas de nouveau matériel, après une réparation ou un déplacement susceptible d'impacter le fonctionnement de l'appareil.

Les écarts maximaux tolérés des paramètres pris en compte dans les qualifications (températures, durées...) sont définis, par procédé, dans l'annexe 4.

L'entretien régulier et le nettoyage du matériel constituent une condition essentielle de la qualité du produit distribué ou délivré.

Un dossier de vie du matériel (informatique ou papier) est mis en place, il comprend les éléments relatifs à l'identification, à l'entretien, à la qualification initiale et aux opérations de maintenance et de requalification du matériel. Ce dossier qui est un élément important de traçabilité est accessible aux services techniques et au personnel du lactarium. En cas de panne d'un matériel critique, le fonctionnement en mode dégradé est défini dans une procédure.



La température et la durée de pasteurisation sont fixées dans le respect des conditions mentionnées dans l'annexe 4. Elles sont contrôlées pendant toute la durée de la pasteurisation et l'enregistrement de ces contrôles est visé par l'opérateur qui réalise la pasteurisation et en vérifie la conformité. L'enregistrement est conservé avec la référence et le numéro des lots de lait correspondants.

Dans le lactarium, les équipements de conservation du lait ne peuvent pas être utilisés pour conserver d'autres produits de santé ou alimentaires.

Les enceintes de conservation à températures négative ou positive, doivent être de taille suffisante et conçues pour permettre de bonnes conditions de conservation ainsi qu'un stockage ordonné afin d'éviter les erreurs d'orientation du lait. Elles doivent être propres et nettoyées selon des procédures. Un système de contrôle continu de la température et des alarmes doit être mis en place et régulièrement vérifié pour garantir la conservation du lait.

Les flacons de lait en quarantaine sont conservés dans des zones séparées clairement identifiées. À chaque étape du circuit du lait dans le lactarium, il doit être possible de déterminer en temps réel, le statut du produit (lait cru, lait en quarantaine ou délivrable).

3. Surveillance environnementale

Une surveillance microbiologique de l'environnement est mise en place quand les processus utilisés imposent l'ouverture de flacon après pasteurisation ou lorsque des contaminations répétées du lait pasteurisé par des germes de l'environnement dépassent un seuil défini par rapport aux résultats observés en routine.

Une surveillance de la qualité microbiologique de l'eau est mise en place lorsqu'elle participe à un processus critique. Une évaluation du risque de contamination du lait par l'eau du pasteurisateur est réalisée et des mesures sont prises en conséquence.

IV. Collecte

1. Promotion du don

Les actions de promotion de l'allaitement et du don sont organisées et documentées. Elles font l'objet d'un bilan lors de la revue de direction. Lorsqu'il existe des documents d'information au niveau national, ils sont utilisés pour promouvoir une démarche d'amélioration de la santé publique.

2. Sélection des candidates au don

Le premier contact avec la candidate au don et l'équipe chargée du recueil du don permet d'établir un climat de confiance réciproque.

L'entretien préalable mentionné à l'article D.2323-11 du code de la santé publique se déroule en deux temps.

Dans un premier temps, un entretien d'information est réalisé avec la candidate au don par une personne formée sous la responsabilité d'un médecin, d'une sage-femme ou d'une infirmière désigné par le médecin responsable du lactarium. Il vise notamment à informer la candidate au don sur les conditions requises pour le don de lait et sur les conditions d'hygiène et d'asepsie de recueil et de conservation du don.

Dans un second temps, pour les dons anonymes, un entretien médical réalisé par un médecin ou une sage-femme a pour objet la recherche des contre-indications médicales au don, dans le souci de protection de la donneuse et du nourrisson receveur.

2.1. Entretien d'information

Cet entretien d'information a pour objectif de sensibiliser et de responsabiliser la candidate au don vis-à-vis des risques potentiels de maladies transmissibles par le lait, à l'importance des risques liés à la prise de médicaments et des mesures d'hygiène à respecter lors du recueil du don (annexe 5). Les personnes assurant cet entretien disposent d'un support indiquant les messages essentiels à communiquer, les moyens permettant de s'assurer de la bonne compréhension des informations critiques et l'identification des personnes qui pourront répondre à des points spécifiques. Ce document est revu de façon périodique.

La candidate au don est informée des dispositions réglementaires portant sur les tests de dépistages obligatoires avant sa sélection.

Cette information est complétée par la remise de documents explicatifs clairs. Lors du premier entretien, l'intérêt du don anonyme en cas de surplus de don personnalisé est souligné. A cet effet, un questionnaire médical qui doit être complété pour un don anonyme, est remis à la candidate au don.

À l'issue de cet entretien d'information, une identification de la donneuse est effectuée.

Le lactarium doit être en mesure d'évaluer l'efficacité des entretiens réalisés.

2.2. Identification des candidates

2.2.1. Informations nécessaires

À l'occasion du premier don, l'identification de la donneuse est enregistrée. Les informations obligatoires pour identifier la donneuse sont :

- ◆ l'identifiant national de santé (INS) qualifié conformément au référentiel national d'identitovigilance quand il est disponible, ou à défaut le nom de naissance, le prénom de naissance, et la date de naissance ;
- ◆ la date et le lieu de l'accouchement ;
- ◆ l'adresse personnelle complète, le numéro de téléphone et, le cas échéant, l'adresse mail.

Ces informations sont confirmées lors de chaque réception de dons.

Pour les dons anonymes, un numéro unique est attribué à chaque réception de dons. Une procédure d'affectation de ce numéro est établie de façon à garantir son caractère unique. Une procédure d'affectation de ce numéro est établie de façon à garantir son caractère unique.

2.2.2. Traçabilité de l'identification

Des mesures sont mises en place pour limiter la perte de lait provenant des dons personnalisés (par exemple, le consentement systématiquement demandé pour l'utilisation des excès en dons anonymes, la limitation des stocks de laits pasteurisés pour une donneuse...).

Le dossier de don personnalisé comprend les éléments administratifs, les résultats des analyses sérologiques de la donneuse et les résultats des analyses bactériologiques de ses dons.

Le dossier de don anonyme comprend les éléments administratifs, le questionnaire médical renseigné, les résultats des analyses sérologiques de la donneuse, renouvelées le cas échéant tous les 3 mois, et les résultats des analyses bactériologiques de ses dons.

Les données à caractère personnel respectent la réglementation en vigueur.

Lors de chaque don, le dossier de la donneuse est consulté et vérifié sous la responsabilité du médecin du lactarium. Les dossiers sont complétés et validés avant l'administration du produit aux nourrissons, afin de permettre la traçabilité du don et de ne libérer que des lots conformes.

L'habilitation des agents du lactarium doit déterminer si la consultation et la modification du dossier des donneuses leur est autorisée.

Une procédure est établie afin de préciser les règles de gestion de ces données.

3. Qualification des donneuses

La sélection des donneuses a pour objet la recherche des contre-indications médicales au don dans le souci de protection de la donneuse et du nourrisson. Cette recherche inclut les dépistages sérologiques obligatoires.

Les analyses biologiques à réaliser sur les prélèvements sanguins effectués lors du don sont fixées par les textes réglementaires en vigueur.

Ces actes sont réalisés sur ordonnance médicale.

3.1. Données de qualification des donneuses des lactariums à usage intérieur

L'entretien médical de la donneuse, décrit dans le paragraphe 3.2.2., relatif à la qualification des dons anonymes, n'est pas obligatoire pour les dons personnalisés.

Les dons personnalisés exclusifs ne peuvent être mis en place que s'il existe des dispositions efficaces de maîtrise de l'ensemble du circuit aboutissant à la délivrance du produit au nourrisson destinataire.

Les tests sérologiques doivent être réalisés pour qualifier la donneuse pendant la grossesse ou au moment du don. Les résultats de ces tests sont interprétés selon les algorithmes de l'annexe 7 pour qualifier la donneuse.

Les données sérologiques sont indispensables à l'utilisation des dons et à la libération des produits.

La conversion d'un don personnalisé en don anonyme est conditionnée à la réalisation d'un entretien médical de la donneuse et à l'interprétation des résultats des tests sérologiques de moins de 3 mois.

3.2. Données de qualification des donneuses des lactariums à usage intérieur et extérieur

Dans le cas où la donneuse est à domicile, elle confie aux personnes en charge de la collecte du lactarium un prélèvement de sang étiqueté avec son identité. Des dispositions sont prises pour recueillir le visa du préleveur, la date et l'heure du prélèvement. En l'absence de ces données, la donneuse ne peut pas être qualifiée. Lorsque le transport de l'échantillon sanguin est effectué par le lactarium, cette opération est réalisée selon une procédure qui respecte la réglementation en vigueur.

3.2.1. Don personnalisé

Les exigences relatives aux tests sérologiques, décrites au paragraphe 3.1 sont applicables : les données sérologiques obtenues lors de la grossesse ou avant le don sont indispensables à l'utilisation des dons et à la libération des produits.

3.2.2. Don anonyme

Les donneuses sont sélectionnées à l'issue d'un entretien médical réalisé par un médecin ou une sage-femme. Cet entretien permet de statuer sur la présence de facteurs de risque.

Un questionnaire médical qui permet de déceler les éventuelles contre-indications médicales définies en annexe 6, est renseigné par la candidate au don de manière à obtenir les renseignements indispensables à sa sélection. Il est remis par la candidate au don au médecin ou à la sage-femme qui, sur cette base, évalue au cours de l'entretien médical l'aptitude au don et s'assure que celui-ci n'est pas susceptible de nuire à la santé de la donneuse ou à celle du nourrisson. Les facteurs de risque doivent être évalués par la personne qui réalise l'entretien médical en prenant en compte les dangers identifiés, la fréquence et la date de la dernière exposition aux dangers.

L'entretien médical peut permettre de détecter des facteurs de risque non listés dans l'annexe 6.

Les tests de dépistage de maladies transmissibles sont proposés aux donneuses au cours de cet entretien.

Une prescription de tests de dépistage de maladies transmissibles est remise au cours de cet entretien, à la donneuse, le cas échéant. Le consentement éclairé au don de la candidate au don est recueilli.

3.3. Qualification de la donneuse et gestion des dons

Le lait ne peut être utilisé par le lactarium que si les conclusions des algorithmes de traitement des résultats des tests sérologiques des candidates au don (annexe 7) le permettent et pour les dons anonymes qu'en absence de risques décelés lors de l'entretien médical avec la donneuse.

Le médecin responsable du lactarium, ou un médecin désigné par lui, s'assure avant toute utilisation du don que les résultats des analyses précitées sont conformes aux algorithmes fixés par l'annexe 7 et revêt de son visa la feuille d'analyses ou valide informatiquement le dossier.

En cas de résultat d'un test de dépistage non-conforme aux algorithmes fixés par l'annexe 7, le médecin responsable du lactarium, en liaison avec le médecin de l'établissement où la candidate au don a accouché, confronte les résultats avec ceux du début de la grossesse. En fonction de l'annexe 7 établissant les algorithmes de traitement des résultats des tests sérologiques, il en informe la candidate au don, lui demande de réaliser un nouveau prélèvement pour réaliser un nouveau test et l'incite à consulter son médecin traitant.

Ces actions sont enregistrées. Le médecin responsable veille à la destruction du lait dès la connaissance formalisée de résultats non-conformes, en application des algorithmes de l'annexe 7. La destruction des produits non-conformes est réalisée selon les procédures prévues par l'établissement.

4. Collecte des dons

Le lactarium fournit des consignes écrites aux donneuses et s'assure de leur bonne compréhension, sur les règles d'hygiène à respecter au moment du recueil des dons, sur le matériel à utiliser pour le recueil et sur les règles de conservation du don y compris les exigences de propreté (nettoyage et désinfection) des enceintes de conservation et des conteneurs de transport. Ces consignes sont mentionnées dans l'annexe 5.

Le don recueilli est généralement conservé chez la donneuse ou dans les établissements de santé avant d'être transportés vers le lactarium.

La donneuse s'engage par écrit à respecter ces règles avant le recueil de son don.

4.1. Recueil des dons

Le recueil est une étape essentielle pour garantir la qualité et la sécurité ultérieures du lait.

Le don est recueilli selon les règles d'hygiène précitées mentionnées dans l'annexe 5.

Des flacons bactériologiquement propres sont fournis par le lactarium avec le matériel pour le recueil du don (tire-lait). Les flacons sont pré-étiquetés ou accompagnés d'étiquettes à coller. Le matériel à usage unique doit être privilégié.

Tout matériel en contact avec la peau ou le don et en particulier les consommables des tire-laits, est lavé et désinfecté systématiquement dans les conditions fixées par le lactarium.

Aussitôt le don recueilli, le flacon est bouché et placé le plus rapidement possible au congélateur dont la température est inférieure ou égale à -18°C ou au réfrigérateur à une température entre 0°C et 4°C , sans excéder 48h. Un flacon ne sert que pour un seul recueil. Il ne faut jamais mélanger le don qui vient d'être recueilli avec un don déjà refroidi. Néanmoins, après refroidissement, plusieurs recueils de la même journée peuvent être mélangés dans un flacon utilisé uniquement pour la conservation au congélateur. Il ne faut pas mettre de lait même refroidi à $+4^{\circ}\text{C}$ sur du lait déjà congelé.

Chaque flacon porte toutes les indications permettant d'identifier la donneuse, la date de recueil du don et l'indication des médicaments éventuellement pris par la donneuse durant sa période d'allaitement.

4.2. Conservation des dons

Aussitôt le don recueilli, le flacon est bouché et placé le plus rapidement possible au congélateur.

Si la congélation est différée, le délai de conservation au réfrigérateur à une température comprise entre 0°C et 4°C, ne doit pas excéder 48 heures. La durée de conservation des dons congelés au domicile de la donneuse ou dans les établissements de santé, est fixée par le lactarium et n'excède pas 4 mois.

4.3. Transport des dons

Le transport du don est réalisé en respectant les conditions figurant en annexe 4 établies notamment pour maintenir la chaîne du froid et en respectant les exigences décrites au chapitre X.

À réception au lactarium, avant d'être placé dans les enceintes de conservation, un contrôle est réalisé sur les flacons de lait selon des critères préétablis qui comportent notamment la vérification des conditions de transport, de l'état du don et des flacons et de leur identification. Ce contrôle est enregistré.

4.4. Surveillance du processus de collecte

Le personnel affecté à la collecte devra s'assurer régulièrement auprès des donneuses de la bonne connaissance des consignes et, si possible, de leur application. Ces rappels et vérifications doivent être enregistrés.

La donneuse devra signaler dans les plus brefs délais les anomalies susceptibles de nuire à la qualité et à la sécurité du don. Cette exigence est rappelée dans les consignes écrites remises à la donneuse.

Les non-conformités devront être analysées et traitées par le lactarium, en particulier pour éviter leur récurrence et les effets directs ou indirects sur le don non encore utilisé.

V. Conservation des dons

Le premier procédé appliqué au don dans un lactarium est le procédé de conservation. Il intervient entre chaque étape du circuit de traitement du lait. Sa fiabilité repose sur une bonne gestion du matériel, sur des moyens de surveillance efficaces des températures et sur la définition d'une procédure éprouvée de fonctionnement en mode dégradé (Cf. Annexe 4).

Afin d'éviter toute erreur, des dispositions doivent être mises en œuvre pour distinguer le statut du lait : lait cru en quarantaine, lait cru pouvant être pasteurisé, lait pasteurisé en attente des résultats de la qualification biologique des lots, lait non-conforme ou lait pouvant être distribué ou délivré. Les flacons de lait issus de dons personnalisés sont stockés dans des zones qui leur sont dédiées.

Les durées de conservation du don sont définies dans l'annexe 4.

VI. Préparation

La préparation comprend une sélection des laits à traiter, une étape de décongélation de ces derniers et de regroupement des flacons en sous-lots ou en un lot. L'étiquetage est une étape critique qui permet de garder le lien entre la donneuse, les dons et le sous-lot ou lot manipulé.

Les opérations de préparation doivent suivre des instructions et des procédures. Le management du risque est mis en place pour déterminer les dispositions à prendre pour préserver le produit des contaminations par l'environnement, à chaque étape de la préparation. L'efficacité de ces dispositions doit être évaluée.

1. Sélection du lait à traiter

Les laits à traiter sont choisis notamment en fonction :

- ◆ de la demande des prescripteurs ;
- ◆ de la date de péremption du lait définie en annexe 4 et qui démarre à la date de pasteurisation ;
- ◆ des capacités et des modalités de pasteurisation ;
- ◆ de la gestion des volumes disponibles de conservation.

2. Décongélation du lait

La décongélation du lait cru est réalisée selon un protocole défini dans le but de préserver la qualité du lait en respectant les conditions de conservation. Les risques de contamination et de prolifération microbologique ainsi que de dégradation des composants du lait doivent donc être soigneusement pris en considération. Les conditions effectives de décongélation sont enregistrées.

3. Réalisation des sous-lots et des lots

Avant le début de la préparation des lots et le cas échéant des sous-lots, il convient de vérifier que les zones de travail et le matériel utilisé sont désinfectés.

Lors de la réalisation des sous-lots et des lots, les risques majeurs à prendre en compte sont les risques de contamination et de prolifération microbologique ainsi que la perte du lien de traçabilité entre la donneuse, le don et le lait à pasteuriser.

Le regroupement des flacons d'une donneuse ayant donné du lait pour son propre nourrisson constitue un lot.

Pour la préparation des lots de dons personnalisés exclusifs, le lactarium doit prendre des mesures pour éviter tout risque d'erreur d'attribution.

Pour le traitement des dons anonymes, des sous-lots peuvent être constitués. Ils regroupent les dons de lait d'une même donneuse et sont clairement identifiés. La constitution d'un lot est réalisée en regroupant des sous-lots pouvant provenir de plusieurs donneuses. Le volume maximum du lot doit être établi par le lactarium pour permettre une homogénéisation efficace et ne pas augmenter le risque de contamination biologique du nourrisson. Le nombre maximum de sous-lots qui peut être réuni dans un même lot doit être limité et est documenté par le lactarium.

Un prélèvement microbologique est réalisé avant pasteurisation. Les conditions opératoires et les matériels utilisés à cet effet sont choisis pour garantir que l'échantillon est bien représentatif du sous-lot ou du lot qui fait l'objet du prélèvement.

4. Étiquetage

Tous les flacons qui sont préparés et traités doivent être étiquetés.

L'étiquetage des flacons des sous-lots et des lots de lait est effectué lors de la constitution de ces derniers. Dans tous les cas, une procédure précise les modalités d'étiquetage et des contrôles appropriés identifiés à la suite d'une analyse du risque, qui sont mis en œuvre pour éviter les risques d'erreurs.

L'étiquetage du produit fini peut être fait lors de la constitution du lot ou aussi rapidement que possible après la pasteurisation ou la lyophilisation.

L'étiquette du produit fini comporte :

- ◆ l'identification du lactarium ;
- ◆ la date de la pasteurisation ou de la lyophilisation ;
- ◆ le numéro du lot ;
- ◆ la date limite de consommation.

Le statut conforme ou non-conforme du produit doit pouvoir être déterminé par l'intermédiaire du système informatique ou instantanément par tout autre procédé. Les étiquettes des dons personnalisés, indiquent en complément l'identification de la donneuse (nom et prénom) et les nom et prénoms des nourrissons qui en sont destinataires

VII. Traitement du lait

Le traitement du lait est constitué de procédés techniques appliqués pour améliorer certaines propriétés du lait. La lyophilisation est l'un de ces procédés qui ne peut être appliqué qu'après une pasteurisation ou un procédé d'inactivation microbiologique équivalent en matière de qualité et de sécurité du produit. Elle fait l'objet de l'annexe 8.

1. Pasteurisation

La pasteurisation a pour objet de limiter la charge microbiologique du lait.

Dans la mesure du possible, les volumes pasteurisés sont homogènes. Si ce n'est pas le cas, une validation est réalisée pour garantir l'absence d'impact sur la qualité et la sécurité du produit.

Les lots de lait sont traités par pasteurisation selon les conditions fixées dans l'annexe 4.

Un échantillon est réalisé pour contrôler l'efficacité de la pasteurisation. Les conditions opératoires et les matériels utilisés à cet effet sont choisis pour garantir que l'échantillon est bien représentatif du traitement exercé sur le lot qui fait l'objet du prélèvement.

2. Refroidissement du lait pasteurisé

Le lait est refroidi et placé dans les enceintes de conservation dans les conditions définies dans l'annexe 4. En attendant les résultats des analyses bactériologiques, le lait est conservé en quarantaine jusqu'à la preuve de sa conformité.

VIII. Qualification biologique des lots

Chaque lot de lait fait obligatoirement l'objet d'analyses biologiques systématiques.

Tout lait collecté est qualifié avant d'être libéré. Le processus de libération (comportant à minima, la transmission des informations provenant des laboratoires, la vérification du respect des critères de libération, la validation des résultats...) étant un processus critique, il fait l'objet d'une attention particulière et notamment d'un management du risque.

La qualification biologique des lots comprend les analyses bactériologiques. Ces analyses sont pratiquées systématiquement afin de mettre en évidence toute altération de la qualité et de la sécurité du lait.

L'annexe 2 fixe les conditions minimales à respecter. Des méthodes plus performantes peuvent être mises en place après une validation démontrant les gains ou, au minimum, le maintien du niveau de qualité et de sécurité du lait.

Les analyses biologiques du lait sont effectuées sous la responsabilité d'un biologiste qui s'assure de la validation des techniques et des résultats. La validation formelle des techniques comprend celles des étapes pré-analytiques et, notamment le processus d'échantillonnage.

Le biologiste doit également prendre en compte, comme étapes pré-analytiques, les conditions de transport (notamment la température et les délais), en cas de transport des échantillons vers le laboratoire.

1. Analyses avant pasteurisation

1.1. Analyses à effectuer sur les sous-lots

Lorsque des sous-lots sont effectués, en attendant les résultats des analyses bactériologiques, le lait est conservé entre 0°C et 4°C pendant 24 heures maximum ou pasteurisé immédiatement puis congelé et placé en quarantaine jusqu'à la preuve de sa conformité.

Les exigences relatives aux analyses microbiologiques sont décrites dans l'annexe 2.

1.2. Analyses à effectuer sur les lots

Les lots de lait qui vont être pasteurisés font l'objet d'analyses bactériologiques systématiques. Ces dernières ainsi que leurs spécifications sont définies dans l'annexe 2.

2. Analyse après pasteurisation

Une dernière analyse bactériologique est effectuée après pasteurisation selon les conditions définies dans l'annexe 2.

Après pasteurisation et refroidissement et dans l'attente des résultats d'analyse, les flacons de lait sont mis en quarantaine. Ils doivent être conservés selon les conditions définies dans l'annexe 4.

Tout lot dont l'analyse après pasteurisation est non-conforme, est détruit. La destruction des produits non-conformes est réalisée selon les procédures prévues par l'établissement.



Une analyse documentée est réalisée afin d'identifier et traiter les causes potentielles de non-conformités répétées.

3. Analyses biochimiques

Afin de répondre à la demande des prescripteurs, le lait peut être caractérisé par des analyses biochimiques. La prise en compte des données de caractérisation des lots de lait dans les processus suivants ne peut être effective que si les matériels utilisés sont qualifiés et que le prescripteur est informé des limites des techniques employées.

Avant l'introduction d'un nouveau procédé de traitement du lait, une validation de ce dernier doit être entreprise comprenant notamment des analyses biochimiques du lait pasteurisé. L'annexe 3 présente les caractéristiques à étudier pour garantir le maintien des taux des principes actifs du lait.

IX. Libération des lots, distribution et délivrance

1. Libération des lots

Seuls les produits conformes peuvent être libérés pour la distribution ou la délivrance, et sont acceptés pour la lyophilisation.

Une procédure de libération des lots est mise en place sur la base d'un management du risque du processus suivi en routine et en mode dégradé. Elle prend en compte l'ensemble des données relatives :

- ◆ à la qualification de la donneuse qui peut être remise en cause par les informations disponibles après le don ;
- ◆ à la qualification biologique des lots ;
- ◆ aux non-conformités qui ont pu affecter les processus du lactarium ou de ses partenaires (par exemple, service d'hygiène, services techniques ou laboratoires).

2. Distribution et délivrance

Le lait pasteurisé ou lyophilisé doit être délivré dans les services de néonatalogie, dans les services de pédiatrie ou à des nourrissons dont l'état de santé le justifie.

Le lait pasteurisé ou lyophilisé doit être distribué à la demande des services précités ou d'un autre lactarium.

Une convention entre le lactarium et les services prestataires de transport doit être établie pour déterminer leurs rôles et responsabilités.

Pour chaque service utilisateur et au moins de façon annuelle, le lactarium rappelle que le lait provenant d'un don personnalisé ou anonyme est un produit de santé et qu'à ce titre :

- ◆ il est un produit pour lequel une interruption d'administration représente une perte de chance importante pour le patient au regard de son développement ou de sa protection vis à vis d'agents pathogènes ;
- ◆ il est un produit fragile et sensible ;
- ◆ il est de la responsabilité du service utilisateur d'assurer la traçabilité complète de sa conservation, de son utilisation ou de sa destruction ;
- ◆ tout incident grave et tout effet indésirable inattendu doit faire l'objet d'un signalement de biovigilance.

Tout approvisionnement régulier fait l'objet d'un contrat entre l'établissement qui héberge le lactarium et l'établissement qui est approvisionné en lait. Ce document comporte les éléments mentionnés ci-dessus.

Il indique les droits et les devoirs de chaque partie notamment en termes de biovigilance et, en particulier, le rôle du correspondant local de biovigilance dont le nom doit être mentionné ainsi que celui de son suppléant. Il désigne les personnes à contacter en cas de problème ou d'urgence.

Le lactarium doit s'assurer que le bon de commande est bien validé et doit enregistrer la date de distribution, les numéros des lots distribués et l'identification du service destinataire, de même qu'il doit s'assurer des bonnes conditions de transport vers les destinataires lorsqu'il en a la responsabilité. Dans ce dernier cas, il doit conserver les éléments de traçabilité attestant du respect de la chaîne du froid et de la validation à réception du destinataire, dans les conditions fixées dans le paragraphe 1.2. sur l'archivage.

L'aspect du produit et l'intégrité du contenant et de l'étiquetage doivent être contrôlés lors de la distribution ou de la délivrance.



Aucun flacon de lait congelé ne pourra être retourné au lactarium après sa distribution ou sa délivrance.

Les flacons de lait lyophilisé peuvent être remis en stock après contrôle et vérification de l'intégrité du flacon.

La gestion de la délivrance doit être effectuée de manière à permettre la traçabilité jusqu'au receveur.

Plusieurs types de lait (lait cru ou lait traité par le lactarium) sont susceptibles de sortir du lactarium pour administration ultérieure (transfert inter-services, inter-établissements ou cession à la donneuse). Pour éviter des confusions, un document précise le nombre et le type de produits remis et leurs dates limites de consommation. Ce document qui accompagne les produits rappelle les consignes de conservation et d'hygiène. Une copie de ce document visé par la donneuse est conservée par le lactarium.

La durée et les conditions de conservation du lait doivent être conformes à l'annexe 4 pour permettre sa distribution ou sa délivrance.

Lorsque le lait est distribué, la traçabilité doit être établie jusqu'au service destinataire qui en a fait la commande.

Les informations pour effectuer une distribution sont *a minima* :

- ◆ l'identification du service demandeur ;
- ◆ la date de la commande ;
- ◆ la quantité et le type de produits souhaités.

X. Transport

Ce chapitre a pour objet de définir les exigences à satisfaire pour le transport :

- ◆ du lait cru destiné à être traité par le lactarium ;
- ◆ du lait pasteurisé congelé ;
- ◆ du lait lyophilisé.

Le transport est assuré en respectant strictement les conditions de conservation des produits en se conformant aux exigences édictées dans l'annexe 4. Il peut être pris en charge par un service hospitalier ou sous-traité à une société prestataire de service ou par un tiers (conjoint de la donneuse, par exemple). Dans tous les cas, il fait l'objet d'un document approuvé par les deux parties (convention, contrat ou protocole) qui définit en particulier les rôles et responsabilités de chacun, les coordonnées des personnes à contacter et la conduite à tenir en cas de problème. Des audits sont réalisés de façon périodique par le donneur d'ordre pour s'assurer du respect des dispositions établies avec le transporteur.

1. Transport des dons destinés à la pasteurisation

Lorsque le transport du lait cru est assuré par un tiers, le lactarium lui communique des consignes pour respecter l'hygiène des conteneurs utilisés pour transporter les flacons, caler les flacons pour éviter leur détérioration et maintenir la chaîne du froid.

Quel que soit le type de transport, une vérification du respect des consignes de transport, de l'étiquetage adéquat des flacons, de l'absence de fuite et de la conformité des contenants est réalisée à réception. Ces vérifications sont enregistrées.

Pour les transports assurés en sous-traitance, toute non-conformité sur l'état des colis, le maintien des températures ou le respect des horaires et des durées de transport, est signalée sans délai et fait l'objet d'une réclamation écrite suivie dans le système de gestion des non-conformités.

2. Transport de produits finis

Le colisage est réalisé sous la responsabilité du lactarium en suivant la procédure prévue à cet effet. Cette dernière spécifie précisément les conteneurs utilisés pour transporter les flacons, les dispositifs de maintien des températures, le nombre maximum et minimum de flacons déterminé en fonction de leur volume ainsi que les documents devant accompagner l'envoi (liste des produits et des informations qui leur sont liées). Des dispositions permettant de garantir le maintien de la chaîne du froid sont mises en place telles que des validations de condition de transport ou une surveillance en continu des températures des conteneurs qualifiés. Des enregistrements témoignent du respect de ces exigences.

Les conteneurs sont étiquetés de façon à indiquer la nature des produits et leur température de conservation.

Les coordonnées du lactarium ainsi que celles du destinataire à contacter en cas d'accident sont également indiquées.

Lorsque le lactarium assure le transport, sa responsabilité court jusqu'à la réception du produit par le destinataire. Le lactarium émet un bon de transport. Il s'assure que les conditions de transport répondent aux exigences réglementaires visant à assurer la sécurité du transport des produits et des personnes. Pour ce faire, la vérification et l'acceptation des produits à réception par le client sont formellement recueillies et conservées par le lactarium.



Lorsque le transport est assuré par le destinataire ou par son prestataire, celui-ci en est responsable. Avant de céder le conteneur au transporteur ou au client, le lactarium s'assure de bien remettre les produits attendus et du bon état des colis. Il demande à la personne à laquelle il remet les produits de vérifier ces éléments et d'attester de ce contrôle et de son acceptation des produits sur un document de remise de produits.

En cas de transfert du lait vers un autre établissement, chaque type de produit (laits crus et laits pasteurisés) est placé dans des conteneurs différents qui sont clairement identifiés. Le transfert des produits en quarantaine du fait de l'attente des résultats microbiologiques, n'est réalisable que si un système éprouvé est en place pour empêcher toute consommation de produits non-conformes.

Annexe 1 : Système d'information

Principe

Le système d'information regroupe tous les éléments nécessaires au recueil, à la gestion et à la diffusion électroniques des informations dans une organisation. Il fournit les données nécessaires aux fonctionnements des systèmes de pilotage et des systèmes opérants, afin de mettre en œuvre les missions de l'organisation. Les saisies manuelles de données et le paramétrage du système d'information sont parmi les sources d'erreur critique pour le fonctionnement de ce système.

Pour définir le système en coopération avec le fournisseur, le développeur ou les services assurant des prestations pour le compte du lactarium, l'utilisateur doit établir une description du système, des fonctions qu'il doit remplir et des interactions avec les opérateurs. Ce cahier des charges prend en compte les mesures de sécurité du système, ainsi que les principales caractéristiques du fonctionnement du système et son interaction avec d'autres systèmes et procédures. Ce document mentionne la liste des risques devant être maîtrisés (risques portant sur les processus techniques médicaux et d'identification de la donneuse ou du nourrisson et risques informatiques).

Les risques pris en compte sont notamment ceux inhérents aux systèmes informatiques qui concernent la sécurité en termes d'accès et la disponibilité des données.

1. Organisation du système d'information

La mise en place d'un système d'information est indispensable pour assurer une gestion adéquate et sécuritaire du lait issu de don anonyme et sa traçabilité.

1.1. Personnel en charge du système d'information

Le système d'information est placé sous la responsabilité de personnes nommément désignées, dont au moins une appartient au lactarium (le médecin responsable ou une personne à qui est déléguée cette fonction) et à l'établissement dont il dépend.

Ces personnes s'assurent que le système d'information est conçu et entretenu pour garantir :

- ◆ la disponibilité et la sauvegarde des données ;
- ◆ la compatibilité du logiciel, avec ses interfaces ;
- ◆ la validation initiale et celle des évolutions ;
- ◆ l'organisation des moyens physiques et logiques garantissant la sécurité du système d'information ;
- ◆ la documentation et l'assistance aux utilisateurs.

Un document géré dans le système qualité du lactarium (charte, procédure, convention) complète la fiche de fonction du responsable défini ci-dessus et indique les tâches et responsabilité des partenaires. Il est revu au moins de façon annuelle lors d'une réunion de pilotage du processus système d'information.

1.2. Fournisseurs

Lorsqu'il est fait appel à une entreprise extérieure pour une prestation de service dans le domaine informatique, un accord écrit précise notamment que :

- ◆ le personnel intervenant de cet organisme est soumis aux règles du secret professionnel ;
- ◆ les moyens nécessaires sont mis en œuvre pour assurer la protection et la confidentialité des données ;

- ◆ chaque intervention effectuée sur place ou à distance par télémaintenance est réalisée, à la demande du responsable du système d'information, par du personnel autorisé et identifié. Elle est documentée, comporte l'identification de l'intervenant et est adressée au responsable du système. Des moyens sont mis en place pour interdire toute connexion préalable à l'autorisation du responsable du lactarium ou de la personne déléguée. Les compétences et fiabilité du fournisseur sont des facteurs clés pour la sélection d'un matériel, d'un logiciel ou d'un service. L'utilisateur du système d'information doit prendre toutes les mesures requises pour s'assurer que les éléments du système d'information ou les services achetés ont été produits conformément à un système d'assurance de la qualité. Le choix de réaliser un audit chez le fournisseur doit être fait en fonction d'une évaluation de risque du processus sous-traité.

1.3. Service de maintenance

Les modalités et la périodicité des interventions sur les éléments du système d'information, équipements, logiciels, applications et systèmes d'exploitation sont définies. Toute intervention (préventive ou curative) et son résultat sont consignés sous forme de rapport. Lorsqu'elle est effectuée par un intervenant externe, il convient de s'assurer qu'un accord formel précise l'objectif, le cadre de l'intervention et le nom du responsable interne en charge du suivi de la prestation.

1.4. Personnel du lactarium

Tout le personnel doit avoir les qualifications et un niveau d'accès approprié, les responsabilités qui leur sont assignées doivent être formalisées. Toute mise en place ou modification majeure du système d'information doit être suivie et pilotée par une organisation structurée de type groupe de gestion de projet, impliquant les différents intervenants (personnel du lactarium et du service informatique de l'établissement, prestataire...).

2. Matériel et locaux

Le matériel est installé dans des locaux permettant de garantir la sécurité physique (dont l'accès physique et la protection contre les risques de destruction notamment par incendie) des équipements et des données.

Les locaux abritant le système d'information font l'objet d'une qualification au regard de critères spécifiques.

Les données sauvegardées doivent être archivées en respectant les délais établis pour l'archivage de la documentation (chapitre 1.2.), dans des emplacements séparés et sûrs.

Une cartographie du système d'information est établie en lien avec les données d'entrée et de sortie du système.

3. Sécurité des données

Dans le cadre du management du risque inhérent au système d'information, les exigences suivantes devront être respectées :

- ◆ les données informatiques ne sont introduites, transférées, modifiées ou détruites que par des personnes autorisées. Lorsque des données importantes sont introduites manuellement, il est nécessaire de prévoir un contrôle supplémentaire pour vérifier la cohérence de ce qui est enregistré. Ce contrôle peut être effectué par un deuxième opérateur ou par des moyens électroniques validés. Une liste, qui précise les droits sur les données de chaque personne autorisée (lecture, écriture, modification...) est établie ;
- ◆ une procédure est établie pour l'octroi, le retrait et le niveau d'autorisation d'introduire, de transférer, de modifier ou de détruire les données, y compris pour la modification des mots de passe personnels;

- ◆ le système permet un contrôle de saisie des données. Le système enregistre l'identité des opérateurs qui introduisent, transfèrent, modifient ou détruisent toute donnée. Toute modification de données est tracée ;
- ◆ les données sont protégées contre les dommages accidentels ou volontaires. Chaque fois qu'une donnée est acquise, transférée ou transformée, le système met en jeu des contrôles de cohérence entre la donnée initiale, d'une part, et la donnée acquise, transférée ou transformée d'autre part. Toute modification de données importantes doit être autorisée et enregistrée, avec le motif du changement. Des moyens efficaces permettent de limiter les intrusions non souhaitées et l'installation de logiciels malveillants (firewalls, antivirus...).
- ◆ le système doit être capable de restituer en clair tous les transferts, entrées, modifications et destructions de données ;
- ◆ les procédures de sauvegarde et de restauration sont régulièrement soumises à un contrôle de fiabilité.

La disponibilité des données est compatible avec l'exercice des activités. Il est particulièrement important, pendant toute la durée d'archivage, de pouvoir restituer les données dans un délai convenable et de façon lisible.

Si des modifications de l'équipement informatique ou de ses programmes sont proposées, les contrôles susmentionnés sont effectués à une fréquence appropriée au support du stockage de l'information. Le processus de migration de données doit être défini, documenté et testé de façon appropriée. Ceci doit permettre d'assurer entièrement la traçabilité, y compris l'archivage nécessaire de données.

Une procédure prévoit le fonctionnement en mode dégradé ou l'attente en cas d'indisponibilité du système informatique. En cas de défaillance ou de panne, y compris avec un éventuel impact sur les données, des mesures correctrices testées et validées sont établies pour faire face au problème rencontré en fonction du degré d'urgence défini. Cette procédure précise les modalités de gestion des données lors du retour au mode normal.

4. Maîtrise du système d'information

Lors de la mise en place d'un système d'information ou d'une partie de ce dernier, il faut tenir compte du risque de perdre certaines fonctions du système précédent.

Avant sa mise en service et tout au long de son exploitation, tout système informatisé est contrôlé afin de valider sa capacité à atteindre les objectifs spécifiés. S'il doit remplacer un système manuel, il ne faut pas que la qualité du produit ou l'assurance de la qualité en soit affectée et les systèmes manuel et informatisé doivent fonctionner en parallèle pendant une durée déterminée dans le cadre de la procédure d'essai et de validation.

Tous les tests et les étapes de validation doivent être réalisés, documentés et approuvés avant utilisation en routine du système.

Toute modification de matériel, d'interface, de logiciel, de paramétrage ou de structure de données est réalisée conformément à des procédures définies prévoyant des dispositions relatives à la validation, au contrôle, à l'autorisation et à la mise en œuvre de la modification. Toute modification est validée et ne peut être exécutée qu'avec l'autorisation de la personne responsable du système d'information et est enregistrée.

En fonction de l'importance de la modification, la mise en œuvre des ressources et la conduite de la validation sont confiées à des personnes nommément identifiées. La validation débute lorsque la décision d'acquiescer un nouveau système ou de mettre en œuvre un nouveau processus est prise.

Elle inclut les étapes décrites ci-après.

4.1. Rédaction du cahier des charges

Il s'agit de la description précise des spécifications exprimées par les utilisateurs. La représentation des processus à l'aide d'algorithmes doit être favorisée en particulier pour mettre en évidence les étapes de contrôle, de blocage ou d'alerte et leurs conséquences.

La première étape devant être suivie lors de l'informatisation d'un lactarium est l'établissement d'un cahier des charges.

4.2. Choix du système

Ce choix est réalisé après envoi du cahier des charges aux fournisseurs, analyse de leurs réponses et, le cas échéant, des rapports d'audit. La garantie que les matériels, logiciels (applications et systèmes d'exploitation) ont été conçus et produits conformément à un système d'assurance de la qualité est recherchée. Un protocole de qualification de conception (QC) est établi lors du développement d'un nouveau dispositif ou de son adaptation nécessitant une phase de développement. Ce protocole est un élément du plan de validation.

4.3. Management du risque

Il s'agit de l'évaluation documentée et argumentée des risques associés au système.

Le management du risque comprend et distingue notamment :

- ◆ les risques informatiques ;
- ◆ les risques processus.

Le management du risque définit des niveaux de gravité, les impacts sur la confidentialité, l'intégrité et la disponibilité des données. Cette analyse permet de définir le niveau de validation requis pour gérer une modification du système existant.

4.4. Plan directeur de qualification

Il décrit les étapes de la qualification et mobilise, en tant que de besoin, les protocoles suivants et leur rapport d'exécution :

- ◆ qualification de conception ;
- ◆ qualification à l'installation ;
- ◆ qualification opérationnelle ;
- ◆ qualification de performance.

La qualification initiale doit être la plus complète possible, les suivantes peuvent être allégées comme indiqué dans le plan directeur.

La conclusion de ces rapports mentionne formellement la décision de poursuivre la validation en passant à l'étape suivante.

Dans la mesure du possible, le rédacteur d'un protocole de qualification n'est pas la personne qui procède à la revue des résultats des tests, à leur approbation ou à leur rejet.

Les tests d'acceptation du système doivent permettre de vérifier l'installation (tests d'installation, tests de configuration), toutes les fonctions et les performances du système (tests fonctionnels, tests d'exigences) mais aussi d'identifier les défaillances et les limites du fonctionnement acceptable du système. Le cas échéant, le



transfert de données d'un système d'information à un autre est aussi testé et validé. Chaque cas de test est documenté.

Toute évolution ou modification du système fait l'objet d'une analyse qui identifie les fonctions potentiellement impactées par le changement. Des tests de non régression apportent la preuve que toutes les fonctions antérieures sont parfaitement conservées.

Le plan directeur de qualification comporte également les principaux documents parmi lesquels figurent notamment ceux relatifs :

- ◆ au changement de logiciel ou de matériel ;
- ◆ à la gestion des anomalies au cours de la validation ;
- ◆ à la gestion des accès ;
- ◆ à la sauvegarde et à la restauration des données ;
- ◆ au plan de secours ;
- ◆ à la formation et à l'habilitation des personnels.

4.5. Rapport final

Ce rapport objective que tous les critères d'acceptation sont respectés. Il indique que les non-conformités ou anomalies relevées sont prises en compte. Il conclut sur la mise en production.

Annexe 2 : Analyses microbiologiques

Principe

La contamination du lait est due à l'apport externe d'agents microbiologiques qui peut débuter par une contamination par les germes de la donneuse ou peut être occasionné par des germes provenant de l'environnement. Un phénomène d'amplification des contaminants peut par ailleurs être favorisé par les conditions environnementales et principalement, les températures de conservation du lait.

La présence de micro-organismes dans le lait n'est pas un risque en soi car la littérature scientifique a montré qu'au contraire la présence de germe pouvait être bénéfique notamment pour l'établissement du microbiote du nourrisson nécessaire à sa qualité de vie présente et future. Néanmoins, le lait est une matrice qui permet la prolifération des germes pathogènes qui, selon l'état physiologique du nourrisson, peuvent avoir des effets indésirables graves.

Le risque pris en compte est la contamination du nourrisson par un germe dangereux pour sa santé.

1. Analyses pré-pasteurisation

1.1. Normes pour les sous-lots

Lorsque des sous-lots sont réalisés, un échantillon est prélevé sur chacun des sous-lots pour réaliser une numération de la flore totale aérobie. Cette analyse est réalisée sur une gélose au sang, ou par une technique validée équivalente, dont la sensibilité et/ou la spécificité sont améliorées par rapport à la technique de référence, après une incubation de 24 heures à 37°C. La dilution du lait à effectuer est réalisée en fonction de la méthode d'ensemencement choisie par le biologiste. En attendant les résultats analytiques, le sous-lot est placé en quarantaine entre 0°C et 4°C.

Les sous-lots sont déclarés non-conformes, si la flore totale aérobie est égale ou supérieure à 10⁶ bactéries par millilitre, après 48h d'incubation à 37°C sur gélose au sang ou 24h en fonction de la méthode analytique.

Tout sous-lot non-conforme est détruit par le lactarium qui reprend contact avec la donneuse pour rechercher l'origine de la contamination.

Les sous-lots conformes sont regroupés en lots et chaque lot fait l'objet d'analyses bactériologiques, avant d'être conditionné en flacons et pasteurisé.

1.2. Normes pour les lots

Les analyses effectuées sont :

- ◆ une numération de la flore totale aérobie sur gélose au sang après 48 heures d'incubation à 37°C ;
- ◆ une recherche et une numération des germes *Staphylococcus coagulase positif* par une technique validée d'une sensibilité ou une spécificité améliorée par rapport à celle utilisant un milieu de Chapman après 48 heures d'incubation à 37°C.

La dilution du lait à effectuer est fonction de la méthode d'ensemencement choisie par le biologiste de manière à détecter les seuils ci-après définis.

Les lots sont déclarés non-conformes si :

- ◆ la flore aérobie est égale ou supérieure à 10⁶ bactéries par millilitre ;
- ◆ ou si le nombre de germes *Staphylococcus coagulase positif* est égal ou supérieur à 10⁴ bactéries par millilitre.

2. Analyse après pasteurisation

Une dernière analyse bactériologique est effectuée après pasteurisation, par la réalisation d'un ensemencement de 0,5 ml de lait non dilué sur une gélose au sang, incubé pendant 48 heures à 37°C.

Tout résultat d'une culture qui présente une colonie ou plus, est non conforme. Le lot correspondant est alors détruit.

La destruction des lots non-conformes est effectuée en respectant la réglementation applicable à l'élimination des déchets.

Une analyse documentée est réalisée afin de trouver les causes de non-conformités répétées.

Après pasteurisation et refroidissement et dans l'attente des résultats de l'analyse, les flacons de lait sont mis en quarantaine. Ils peuvent être soit conservés entre 0°C et 4°C, au maximum 48 heures puis congelés à une température inférieure à - 18°C, soit congelés immédiatement à une température inférieure à - 18°C.

Seuls les flacons de lait des lots déclarés conformes peuvent être libérés pour la distribution ou la délivrance ou acceptés pour la lyophilisation.

Annexe 3 : Marqueurs biochimiques de performance des procédés

Principe

Les procédés de traitement du lait utilisés au lactarium sont la conservation, la décongélation, la congélation, la surgélation (congélation rapide), la pasteurisation et la lyophilisation du lait.

Des évolutions vont concerner à moyen ou long terme les processus existants et de nouveaux procédés pourront être introduits.

Afin de pouvoir évaluer l'impact de ces modifications et des nouveaux procédés sur la qualité et la sécurité du lait, il est nécessaire, en dehors de la qualité microbiologique du produit, de définir des marqueurs permettant de s'assurer du maintien, ou de l'amélioration de la préservation des taux des principes actifs présents dans le lait. Ainsi, le procédé ou la technique à évaluer, ne doit pas créer de nouveaux risques. Il doit apporter une amélioration, à minima en maintenant le taux de principes actifs obtenus par rapport à la technique ou le procédé antérieurement.

Les risques pris en compte sont la réduction des taux des principes actifs et le risque de contamination microbiologique ou chimique du fait de l'introduction de nouveaux procédés qui présentent des améliorations sur une ou plusieurs caractéristiques du produit ou des procédés.

1. Choix des marqueurs

Les critères de choix des marqueurs sont les suivants :

- ◆ élément présentant une sensibilité aux conditions environnementales (essentiellement températures) ;
- ◆ élément reconnu sans ambiguïté (état de l'art) comme un principe actif du lait ;
- ◆ existence d'une méthode d'analyse standardisée de référence de l'élément sélectionné.

2. Marqueurs et normes d'analyse

Les marqueurs et les normes d'analyse sont :

- ◆ les immunoglobulines sécrétoires (IgA) (protéines présentant des propriétés immunitaires : comparaison du taux d'immunoglobuline avant et après traitement ;
- ◆ la lactoferrine (protéine ayant une activité métabolique et immunitaire) : comparaison du taux de lactoferrine avant et après traitement ;
- ◆ la lipase (protéine ayant une activité métabolique) : comparaison du taux de la lipase avant et après traitement.

Ces marqueurs sont utilisés pour les études de validation des procédés.

Annexe 4 : Paramètres métrologiques des procédés

Principe

Les locaux et les matériels destinés à des opérations essentielles pour la qualité et la sécurité du produit font l'objet d'une qualification préalable à leur première utilisation, qui est maintenue en état de validité et de maintenance tout au long de leur utilisation. Dans ce cadre, les paramètres critiques des matériels qui affectent la conservation dans les lactariums ou au cours des transports, la décongélation, la pasteurisation ou la congélation du lait doivent être standardisés sur l'ensemble des lactariums.

Les risques pris en compte sont la contamination microbiologique du lait, la prolifération bactérienne ou fongique ainsi que la perte de principes actifs.

1. Conservation du lait

Les zones de conservation du lait sont conçues en vue d'assurer des conditions de conservation des produits conformes à la réglementation en vigueur. Dans ce but, elles sont maintenues dans les limites des températures garantissant la conservation des différents produits. Les conditions spécifiques de conservation sont respectées, mesurées et contrôlées en continue. Les zones concernées sont placées sous alarme efficace.

Le délai de conservation au réfrigérateur à une température entre 0°C à 4°C, ne doit pas excéder 48 heures.

Le don réfrigéré provenant des donneuses est congelé à réception et conservé à une température située entre - 40°C et - 18°C. Les mêmes conditions de conservation s'appliquent au lait pasteurisé. La date limite de consommation du lait pasteurisé congelé est de 8 mois après la date de pasteurisation et 18 mois pour les produits lyophilisés conservés à l'abri de la lumière et à des températures ne dépassant pas 28°C.

2. Transport du lait

Le transport du lait, de la collecte à sa distribution ou à sa délivrance est assuré en respectant strictement la chaîne du froid.

2.1. Dons destinés à la pasteurisation

Pour les transports ne dépassant pas 30 minutes, il n'est pas fixé de température seuil. Le don doit rester réfrigéré ou congelé selon son état initial de conservation et le transport doit s'effectuer dans des conteneurs isothermes contenant les eutectiques permettant de maintenir une température proche de la température de conservation.

Pour les transports d'une durée de 30 minutes à 2 heures, les dons doivent être transportés :

- ◆ soit, dans des conteneurs validés pour maintenir des conditions de température entre 0°C et 8°C ou inférieure à -10°C selon qu'il s'agit de dons réfrigérés ou de dons congelés;
- ◆ soit, dans des conteneurs dont la température des dons est contrôlée à réception et comprise entre 0°C et 8°C ou inférieure à -10°C selon qu'il s'agit de dons réfrigérés ou de dons congelés.

Pour les transports dépassant 2 heures, le don doit être transporté congelé et conservé à une température entre -30°C et -10°C.

2.2. Lait pasteurisé

Pour les transports de produit congelé ne dépassant pas 30 minutes, le transport doit s'effectuer dans des conteneurs isothermes permettant de maintenir le produit congelé. Les produits décongelés avant ou après le transport doivent être conservés dans des conditions de températures comprises entre 0°C et 8°C pour une utilisation dans les 24h suivant la décongélation. Le lait placé à température ambiante, doit être consommé dans l'heure.

Pour les transports d'une durée de 30 minutes à une heure, les transports doivent être réalisés dans des conteneurs dont la température est mesurée en continu ou des conteneurs validés et régulièrement testés pour leur capacité à maintenir les conditions de températures requises entre 0°C et +8°C ou inférieures à -10°C selon qu'il s'agit de dons réfrigérés ou de dons congelés.

Pour les transports de plus d'une heure, les enceintes ou les conteneurs de transports sont qualifiés pour maintenir le produit à des températures entre 0°C et 8°C pour les produits réfrigérés, ou entre -40°C et -18°C pour les produits congelés. La température de transport des produits est enregistrée à réception et cette donnée doit figurer sur le bon de livraison et conditionner l'acceptation du produit par le destinataire.

2.3. Lait pasteurisé et lyophilisé

Le lait pasteurisé lyophilisé est transporté à l'abri de la lumière et à une température ambiante inférieure à 28°C.

3. Décongélation du lait avant pasteurisation

Le lait doit être décongelé dans des conditions qui limitent l'effet de la température sur les principes actifs et la prolifération des microorganismes. Dans ce cadre, la méthode de décongélation doit être validée pour que la température du produit n'excède pas 8°C, sur une période de moins d'une heure. Si une phase de conservation suit, la phase de décongélation ne doit pas excéder 24h et la température du produit ne doit pas dépasser 4°C.

4. Pasteurisation

La pasteurisation est caractérisée par les paramètres de durée et température. Les exigences décrites ci-dessous relatives à ces deux paramètres doivent être respectés pour garantir la qualité du lait et réduire le risque de contamination biologique. Le plateau de pasteurisation est caractérisé par le maintien de la température entre 62,5°C et 64,5°C pendant une durée comprise entre 30 et 35 minutes et l'exposition à des températures supérieures à 58°C durant moins de 50 minutes.

La qualification du pasteurisateur prend en compte ces données ainsi que des références internes de montée et de redescende en température des produits lors des procédés de pasteurisation.

L'utilisation de méthodes équivalentes à la pasteurisation est subordonnée à l'analyse bibliographique des bénéfices et des risques et à une validation du procédé réalisée selon les annexes 2 et 3.

5. Congélation du lait après pasteurisation

Les cinétiques de refroidissement des produits sont optimisées afin de réduire la prolifération bactérienne et la dégradation lipidique et protéique. La température des produits doit être ramenée entre 0°C et 8°C dans un délai maximum de 2 heures.



Dans la mesure du possible, le lait est congelé directement après la phase de pasteurisation. Si des opérations telles que le tri des lots avant lyophilisation doivent être entreprises, le produit est conservé réfrigéré pour une durée qu'il convient d'optimiser.

Annexe 5 : Exigences d'hygiène pour les donneuses

Principe

Des exigences d'hygiène de la donneuse sont requises de manière, d'une part, à réduire au maximum les contaminations du don par la donneuse lors du recueil du don et, d'autre part, à empêcher la prolifération de la flore résiduelle du don.

Le lactarium fournit des consignes écrites aux donneuses sur les règles d'hygiène à respecter au moment du recueil du don, sur le matériel à utiliser pour le recueil et sur les règles de conservation du don, y compris les mesures de propreté (nettoyage et désinfection) adaptées et au moins une fois par mois, de l'enceinte de conservation du don (réfrigérateur et/ou congélateur).

Le don est recueilli selon les règles d'hygiène précitées et conservé au domicile de la donneuse dans des conditions de température et de délai de conservation fixées par le lactarium. La donneuse s'engage par écrit à respecter ces règles d'hygiène avant le recueil de son don.

Le risque pris en compte est la contamination du don conduisant soit à la perte du produit détecté non-conforme, soit à la contamination du nourrisson par un germe non détectable par les tests réalisés.

1. Matériel pour le recueil du don

Le don est recueilli dans des flacons à usage unique délivré par le lactarium qui en assure la gestion.

Le tire lait et ses accessoires sont, soit fournis par le lactarium, soit obtenus à l'aide d'une ordonnance établie par un médecin dépendant du lactarium. Dans tous les cas, une notice d'utilisation de ces dispositifs est fournie et un suivi est réalisé par le lactarium pour s'assurer de son adaptation, sa bonne utilisation et son entretien. En particulier, le nettoyage, la désinfection et le stockage des éléments réutilisables sont définis par le lactarium.

2. Règles pour le recueil du don

Les règles de nettoyage des seins et des éléments qui sont à leur contact (vêtements, gants, serviette...) font partie des informations écrites fournies aux donneuses par le lactarium. Dans ces documents, l'accent est mis sur les exigences relatives au nettoyage des mains avant le recueil et sur le lavage quotidien des seins.

3. Règles pour la conservation du don

Le don recueilli est mis le plus rapidement possible et au plus tard dans les 30 minutes suivant le recueil, au réfrigérateur ou est directement congelé. Il peut être conservé au réfrigérateur au maximum 48h après son recueil.

Le mélange d'un don réfrigéré avec un don nouvellement recueilli ne peut être effectué qu'après réfrigération de ce dernier.

Les modalités de nettoyage des enceintes de conservation et de surveillance des températures sont définies.

Les conditions de stockage sont précisées pour interdire l'utilisation des zones exposées aux fortes variations de température (porte des réfrigérateurs) ou au contact d'aliments potentiellement contaminants.

Annexe 6 : Contre-indications médicales des candidates au don

Principe

Les donneuses sont sélectionnées à l'issue d'un entretien médical, obligatoire pour les dons anonymes, qui vise à détecter les facteurs de risques de la donneuse pour le nourrisson.

Les facteurs de risque pris en compte sont :

- ◆ les infections bactériennes, fongiques, parasitaires ou virales de la candidate notamment transmises par :
 - des relations sexuelles (notamment du fait de relations sexuelles à risques de la donneuse ou de son partenaire),
 - le séjour dans des zones à risque d'infection transmissible notamment par voie vectorielle définies par l'Agence nationale de santé publique ;

- ◆ les infections de la donneuse par des agents transmissibles non conventionnels pouvant être la conséquence de :
 - traitements médicaux (par exemple par des hormones hypophysaires extractives avant 1986) ou d'interventions chirurgicales pour lesquelles ce risque n'est pas maîtrisé (par exemple : greffe de tissus ou d'organes, antécédent de neurochirurgie, antécédent d'insémination artificielle sans contrôle préalable du donneur),
 - transfusion sanguine,
 - antécédents personnels ou familiaux de maladie neurodégénérative,
 - voyage ou séjour au Royaume-Uni supérieur à 1 an cumulé dans la période du 1er janvier 1980 au 31 décembre 1996 ;

- ◆ la consommation par la donneuse de substances toxiques, des stupéfiants, de tabac, d'alcool ou de médicaments contre-indiqués pour le nourrisson.

Afin d'améliorer le management de ces risques, le lactarium a notamment accès à une liste actualisée et standardisée de médicaments contre-indiqués pour les nourrissons et à une liste de zones à fort risque d'infection virale.

Le médecin responsable du lactarium s'assure que les questionnaires médicaux ont bien été complétés par chaque donneuse et revus par un médecin ou une sage-femme.

Annexe 7 : Algorithmes de traitement des résultats des tests sérologiques des candidates au don

Principe

Les résultats des tests sérologiques sont analysés dans l'objectif de protéger le nourrisson mais également comme outils pour orienter le traitement de la donneuse lorsqu'une pathologie est suspectée.

Les risques pris en compte sont l'exclusion à tort de candidates au don et la perte de chance pour des personnes qui pourraient être séropositives pour un des marqueurs recherchés.

Le rôle des médecins des lactariums est d'établir des prescriptions des tests de dépistage s'ils n'ont pas déjà été réalisés, en respectant les conditions réglementaires en vigueur. En cas de tests initiaux non-conformes aux conclusions de ces algorithmes, ils doivent orienter la candidate au don vers un service spécialisé ou s'assurer que cela a été fait.

Les algorithmes permettent de statuer sur la capacité à accepter une candidate au don présentant un test initial non-conforme.

Légende des figures (algorithme)

+ : réaction positive du test **-** : pas de détection au test réalisé

Charge virale par détection de l'ARN ou de l'ADN par une méthode validée de dépistage du génome viral.

Ac : Anticorps

Ag : Antigène

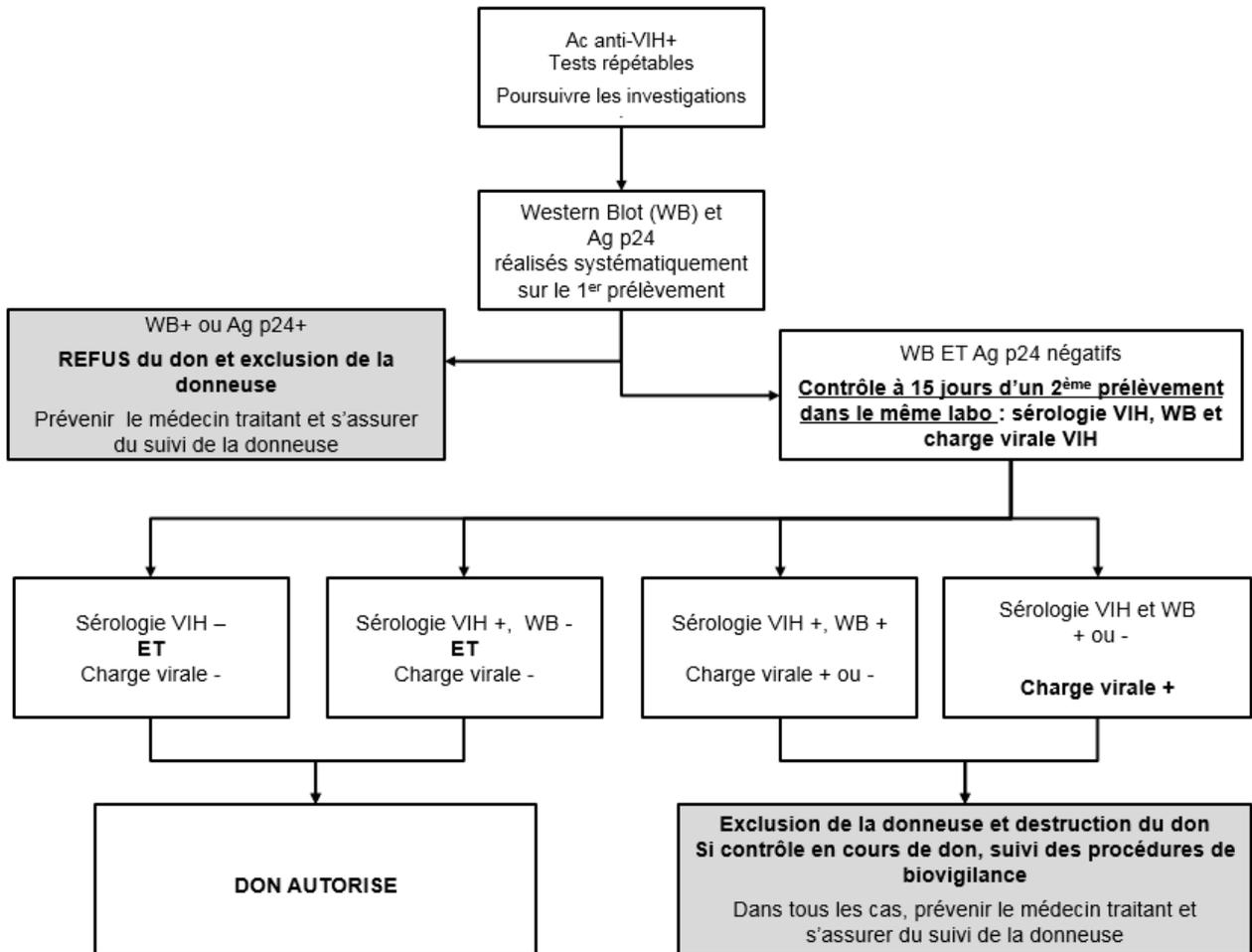
HTLV : Human T Lymphotropic Virus

VIH : Virus de l'Immuno-déficience acquise Humaine

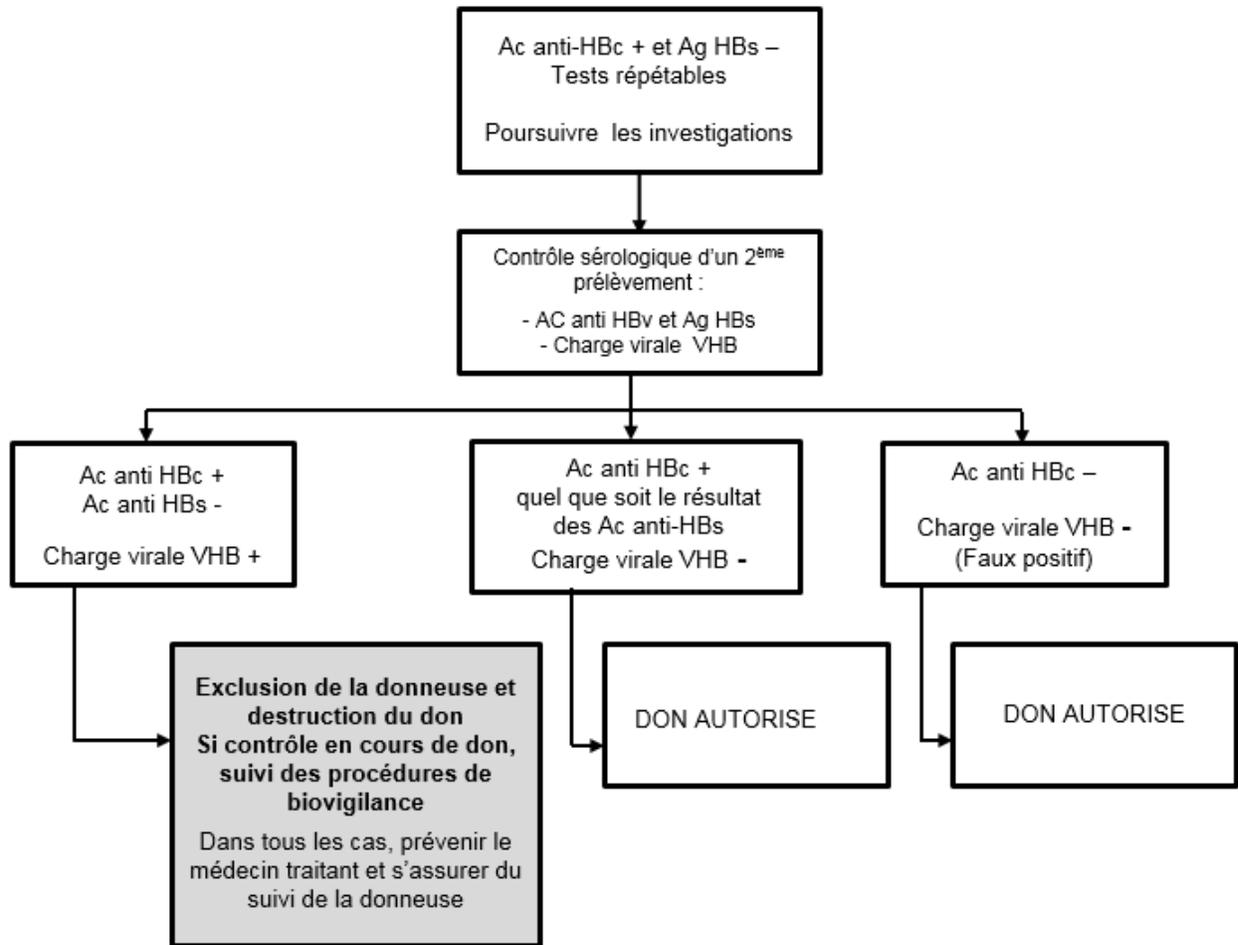
VH (B ou C) : Virus de l'Hépatite (B ou C)

WB : Western Blot

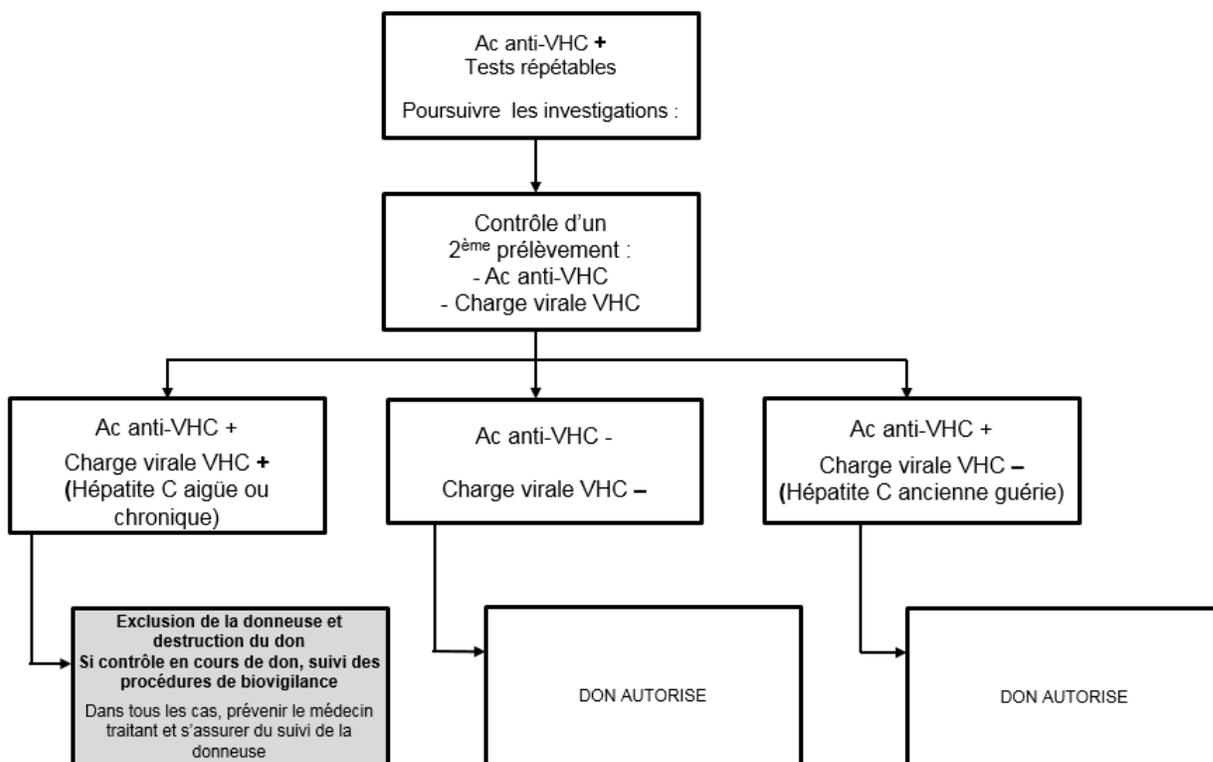
- ◆ Algorithme de traitement des résultats des tests sérologiques relatifs au VIH (anticorps VIH 1 et 2)



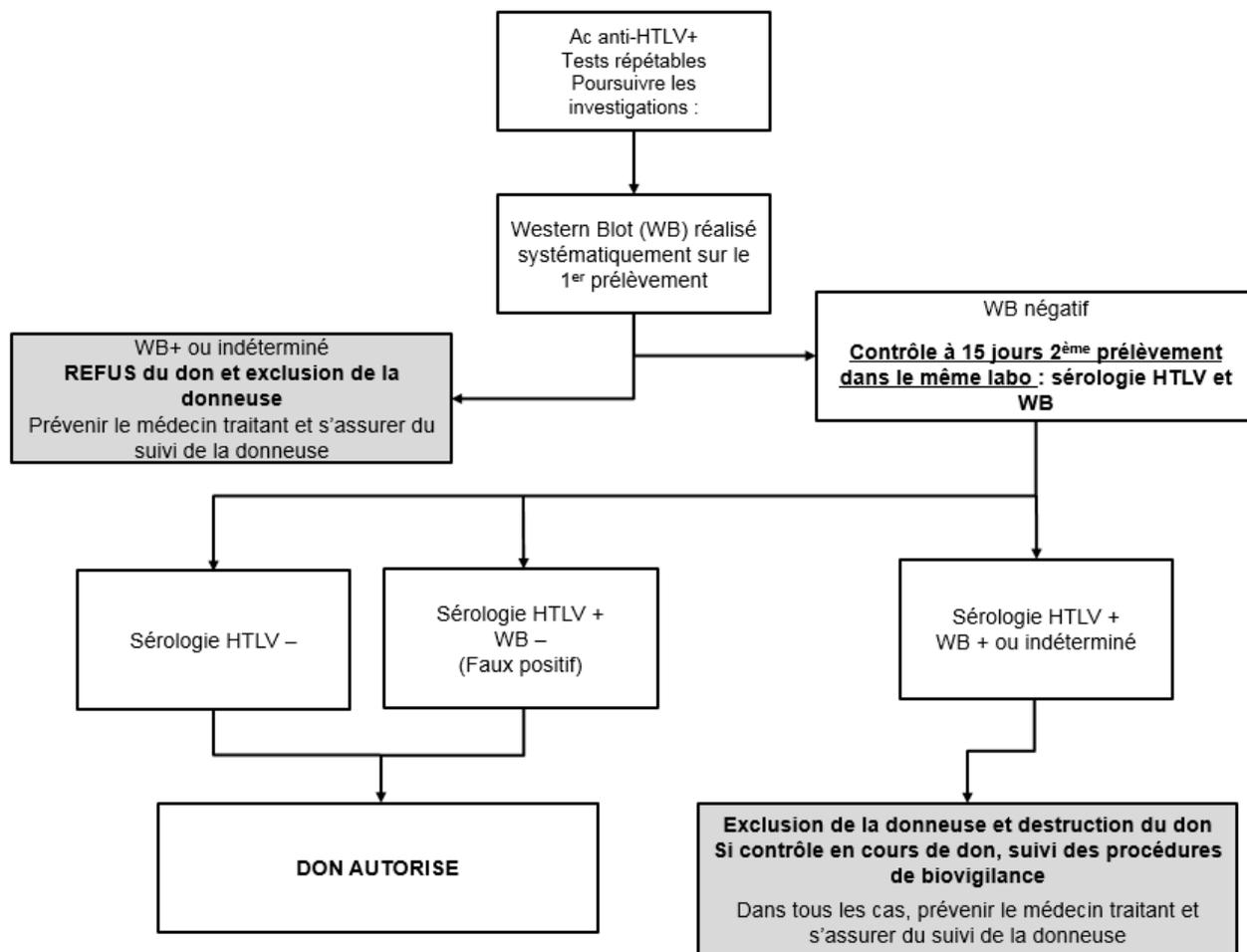
- ◆ Algorithme de traitement des résultats des tests sérologiques relatifs au VHB (Ac HBc et Ag HBs)



◆ Algorithme de traitement des résultats des tests sérologiques relatifs au VHC (Ac anti-HBc)



◆ Algorithme de traitement des sérologies HTLV I et HTLV II (Ac HTLV 1 et 2)



Annexe 8 : Caractéristiques relatives à la lyophilisation

Principe

La conception, l'utilisation et l'entretien des locaux et équipements (matériels, systèmes informatiques médicotecniques ou de pilotage d'appareils, systèmes de surveillance, centrale de traitement d'air...) utilisés dans le cadre de la lyophilisation du lait sont des éléments de maîtrise du risque de contamination du lait. Ce risque existe notamment pendant la phase de lyophilisation et plus particulièrement lors de l'ouverture des flacons.

Un niveau de maîtrise satisfaisant est obtenu notamment en respectant les instructions suivantes portant sur :

- ◆ la qualification des locaux et des équipements destinés à la lyophilisation du lait ou à la maîtrise de l'environnement de cette opération et la validation des méthodes (lyophilisation, nettoyage, stérilisation) ;
- ◆ l'utilisation et l'entretien des locaux et équipements destinés à la lyophilisation du lait ou à la maîtrise de l'environnement de cette opération ;
- ◆ la réalisation des analyses microbiologiques post-lyophilisation.

Les risques pris en compte sont la contamination microbiologique lors de la lyophilisation ou après ce traitement ou une perte significative des principes actifs.

1. Qualification des locaux et des équipements destinés à la lyophilisation du lait et validation des méthodes

Les locaux et matériels destinés à la lyophilisation du lait sont qualifiés selon un plan directeur qui suit les étapes suivantes :

1.1. Analyse des besoins et management du risque

La description précise du procédé de lyophilisation et des étapes précédentes qui peuvent avoir une influence sur cette opération est une étape essentielle de ces processus. L'analyse des besoins et le management du risque sont documentés. Ils conduisent à la définition des spécifications fonctionnelles des locaux et des matériels en termes de fonctions et performances requises. Ils s'attachent non seulement à définir les caractéristiques des équipements mais également les modalités de manipulation des produits (transport des produits, mode de chargement et déchargement des lyophilisateurs) ainsi que les modalités de surveillance microbiologique et particulière de l'environnement ou les modalités de nettoyage et de stérilisation. Ils doivent être revus et approuvés par le lactarium.

1.2. Qualification de conception

Les produits (matières premières et produits finis) ainsi que les contenants doivent être caractérisés afin de suivre le processus de lyophilisation. Les paramètres du processus de lyophilisation ainsi que leurs tolérances doivent être établis et documentés (plages de températures et de pression, taux de congélation, durée à une température et à une pression donnée, capacité...). La phase de conception doit aussi prendre en compte les moyens de suivi du processus, les modalités d'entretien (en particulier les spécifications de nettoyage et de stérilisation sur place), les étalonnages des systèmes de mesure et les systèmes d'alarmes et de fonctionnement en mode dégradé. Le dossier de qualification de conception est formellement concluant et détermine le passage à l'étape suivante.

1.3. Qualification d'installation

La réception des locaux et des équipements fait l'objet d'une vérification.

1.4. Qualification opérationnelle

La qualification opérationnelle doit prendre en compte, dans les limites d'exploitation prévues, a minima, les essais d'étanchéité, les tests des systèmes de commande thermique, d'installation du vide, de réfrigération du condensateur, de dégel, de nettoyage et de stérilisation, d'obturation des flacons et de répartition de la température sur les supports des flacons. À partir de la validation de cette étape, la production peut être entreprise.

1.5. Qualification de performance

Le dossier de qualification de performance est formellement concluant.

1.6. Validation du procédé de lyophilisation

Une étude réalisée sur des produits provenant d'au moins trois lots de production permet de caractériser le procédé de lyophilisation. La validation de ce procédé est établie lorsque les résultats de cette étude correspondent aux caractéristiques attendues des produits. Des données doivent être obtenues de façon périodique pour démontrer que la validation du procédé est maintenue.

2. Utilisation et entretien des locaux et matériels destinés à la lyophilisation du lait

Des instructions détaillées portant sur le personnel, les locaux et les équipements sont établies et respectées dans le cadre du processus de production de lait lyophilisé et de surveillance de l'environnement.

2.1. Personnel

Il convient d'assurer une formation spéciale aux personnes travaillant dans les zones où les contaminations peuvent constituer un risque particulier, par exemple les zones d'atmosphère contrôlée.

Les vêtements du personnel et leur qualité doivent être adaptés au traitement du lait et aux classes des zones de travail. Ils doivent être portés de façon à protéger le produit des contaminations.

2.2. Locaux et équipements

Les locaux doivent être situés dans un environnement qui, tenant compte des mesures prises pour protéger le traitement du lait, ne présente pas de risque de contamination pour les produits.

Les opérations de nettoyage et de désinfection font l'objet de protocoles écrits et validés.

Le lait doit être protégé de tout risque de contamination notamment lors des phases au cours desquelles les flacons sont débouchés. Cette protection est obtenue par la maîtrise de la concentration particulière de ces zones d'atmosphère contrôlée pour lesquelles un nombre maximum de particules est défini, au repos et en situation d'activité, afin de garantir un niveau de propreté requis.

Ces zones doivent être surveillées avec une fréquence et des prélèvements adéquats de telle façon que toute modification du niveau de contamination et toute défaillance du système soit détectée. Des seuils d'alerte et

d'actions doivent être définis et une procédure doit déterminer les actions à réaliser en cas de dépassement du seuil d'actions.

Les contrôles microbiologiques et particulaires de l'air et des surfaces sont réalisés, conformément aux recommandations méthodologiques issues des normes ISO relatives aux salles propres et environnements maîtrisés apparentés, selon une périodicité, un plan de surveillance et des méthodes d'échantillonnage validés et décrits dans une procédure. Ces contrôles concernent les contaminations liées à la flore bactérienne et fongique.

Une procédure de fonctionnement en mode dégradé doit être établie.

3. Analyses post-lyophilisation

L'opération de lyophilisation ne devant pas augmenter la charge microbologique du lait pasteurisé, les analyses à réaliser sont celles définies pour les produits pasteurisés à l'annexe 2, paragraphe 2.

La teneur en eau doit être déterminée pour garantir la conservation du produit fini pendant 18 mois, à température ambiante. Cette caractéristique est un élément de validation du procédé qui doit être prise en compte pour la libération de chaque lot.

Après lyophilisation et dans l'attente des résultats analytiques, les flacons de lait sont mis en quarantaine.

Tout lot dont l'analyse après lyophilisation est non-conforme est détruit.

Une analyse documentée est réalisée afin de trouver les causes de contaminations répétées.